

Colestasis Neonatal

Mauricio Marín Rivera
Residente Neonatología
Hospital Base de Puerto Montt

Introducción

- Ictericia es un hallazgo común durante las primeras 2 semanas de vida
- La mayoría de las veces es ocasionada por ictericia fisiológica o por lactancia materna
- Ictericia persistente requiere evaluación urgente para diferenciar de la hiperbilirrubinemia no conjugada de la conjugada (esta última siempre patológica)

Introducción

- Colestasia neonatal resulta de:
 - Formación alterada de la bilis por el hepatocito
 - Obstrucción al flujo de bilis a través del árbol biliar intra o extra hepático
- Esto lleva a la acumulación de sustancias biliares en hígado, sangre y tejidos extrahepáticos

Definición

- Se manifiesta por hiperbilirrubinemia de predominio directo
- Si bilirrubina total es igual o menor de 5 mg/dl, un valor de bilirrubina directa mayor de 1 mg/dl es considerada anormal
- Si bilirrubina total es mayor de 5 mg/dl, un valor de bilirrubina directa mayor del 20% es considerado anormal

Incidencia

- Incidencia es de 1 por cada 2500 nacidos vivos

Condición	Proporción (%)
Atresia Vías Biliares	25 – 35
Desórdenes genéticos	25
Enfermedades metabólicas	20
Deficiencia α -1-antitripsina	10

Incidencia

- En niños pretérmino o en aquellos que presentan sd. de intestino corto, la colestasis es común al haber recibido alimentación parenteral por más de 2 a 4 semanas

Diagnóstico Diferencial

Obstrucción anatómica	Atresia vías biliares Quiste colédoco Colelitiasis Sd. de bili espesa Perforación espontánea vía biliar Escasez de conductos biliares no sindromático Fibrosis hepática congénita (Enf. Caroli) Colangitis neonatal esclerosante
Infecciones	Virales (VIH, Rubéola, citomegalovirus, echovirus, adenovirus, coksakie, HBV, parvovirus B19) Bacterianas (Sepsis, ITU, Sífilis) Parasitarias (Toxoplasmosis, malaria)

Diagnóstico Diferencial

Genético/metabólico	Síndrome de Alagille Fibrosis cística Deficiencia de α 1-antitripsina Colestasia intrahepática familiar progresiva Tirosinemia Galactosemia Fructosemia Defectos síntesis de ácidos biliares Deficiencia citrina Hemocromatosis Niemann Pick tipo C Enfermedades peroxisomales Desorden metabolismo lípidos (Enfermedad de Gaucher, Enf. de Wolman, Enf. Farber)
---------------------	---

Diagnóstico Diferencial

Desórdenes endocrinos	Hipotiroidismo Hipopituitarismo
Cromosomopatías	Trisomía 21, 13, 18 Síndrome de Turner
Hepatitis neonatal idiopática	
Tóxicos	Nutrición parenteral Drogas (Ceftriaxona, hidrato de cloral, eritromicina, metotrexato, rifampicina)
Otros	Shock, falla cardíaca Asfixia LES Linfocitosis hemofagocítica Leucemia neonatal Eritroblastosis fetal

Características Clínicas

- Los hallazgos clínicos típicos son:
 - Ictericia prolongada
 - Deposiciones acólicas
 - Coluria
 - Hepatomegalia
- Algunos RN pueden presentar coagulopatía secundaria a malabsorción de vitamina K (sangramientos, equímosis)

Características Clínicas

- Deposiciones acólicas sugieren obstrucción biliar extrahepática, pero en colestasis intrahepáticas muy severas también se puede encontrar acolia
- Deposiciones pigmentadas sugieren permeabilidad de la vía biliar extrahepática haciendo poco probable el diagnóstico de atresia biliar. Aunque en etapas tempranas pueden observarse deposiciones normales

Características Clínicas

- Esplenomegalia → si existe cirrosis e hipertensión portal secundaria, enfermedades de depósito o enfermedades hemolíticas
- Anormalidades neurológicas (irritabilidad, letargia, rechazo alimentario, hipotonía, convulsiones) → sepsis, hemorragia intracraneana, severa disfunción hepática, enfermedades metabólicas o mitocondriales

Características Clínicas

- Bajo peso de nacimiento, trombocitopenia, petequia, púrpura y coriorretinitis están asociados a infección congénita
- Dismorfia facial puede orientan a cromosomopatía o síndrome de Alagille
- Si existe soplo cardíaco aumenta la probabilidad de Sd. de Alagille o de atresia de vías biliares

Evaluación Inicial

- La detección precoz de la colestasis neonatal
 - Permite tratar a tiempo una posible infección o enfermedad metabólica
 - En atresia de vías biliares, si la operación de Kasai se realiza precozmente (>45 días) se correlaciona con mejores resultados a largo plazo
 - Permite otorgar un óptimo tratamiento de soporte y adecuada nutrición

Evaluación Inicial

- Todo RN con ictericia después de las 2 semanas debe ser evaluado con bilirrubina diferencial y observar coluria y acolia
- Si se confirma colestasis, lo primero es solicitar tiempo de protrombina, en caso de deficiencia administrar vitamina K, si no hay corrección orienta a insuficiencia hepática
- También evaluar pruebas hepáticas

Prolonged neonatal jaundice

FRACTIONATED SERUM BILIRUBIN

↑ conjugated bilirubin (>20%)

↑ unconjugated bilirubin

= Neonatal cholestasis

INR/PT

abnormal
R/vitamin K

normal

PATIENT'S ASPECT

persistent coagulopathy

= Liver failure

refer to paediatric liver unit/PICU

"healthy"
STOOLS

"sick"

pigmented
*individual
diagnostic work-up*

unpigmented
refer to paediatric liver unit

Suspicion biliary atresia

Laboratorio

- Transaminasas son sensibles indicadores de daño hepático pero tienen poca especificidad y valor pronóstico
- Fosfatasa alcalina se puede elevar en obstrucción biliar, pero no es específica, ya que esta enzima también se encuentra en riñón y huesos

Laboratorio

- GGT es un marcador sensitivo de obstrucción biliar (localizada en el epitelio del árbol biliar)
- Una GGT normal o baja en desproporción a la severidad de la colestasia sugiere la presencia de Colestasia Intrahepática Familiar Progresiva tipo 1 o 2, enfermedad metabólica, déficit en síntesis de ácidos grasos o panhipopituitarismo
- Una GGT normal o elevada puede observarse en Colestasis asociada a Nutrición Parenteral

Laboratorio

- Albúmina, glucosa y protrombina son útiles para evaluar el grado de disfunción hepática
- Coagulopatía severa que no responde a vitamina K puede observarse en falla hepática, sepsis o enfermedades metabólicas
- Albúmina disminuida puede indicar también desnutrición o pérdida por riñón o intestino

Laboratorio

Desorden	Examen
Galactosemia	Sustancias reductoras en orina o Galactosa-1-fosfato uridil transferasa en glóbulos rojos (previo a transfusiones)
Tirosinemia	Succinilacetona en orina
Fibrosis quística	Test del sudor
Hipotiroidismo	TSH, T4 libre
Déficit síntesis ácidos biliares	Perfil de ácidos biliares en orina
Déficit citrina	Aminoácidos séricos
Niveles de ácidos grasos de cadena muy larga	Enfermedades peroxisomales

Laboratorio

- Test genéticos para síndrome de Alagille, fibrosis quística, deficiencia de α -1-antitripsina, formas de colestasis intrahepática familiar progresiva y defectos peroxisomales están disponibles en el mercado

Ecografía

- Estructura, tamaño y composición del hígado
- Lesiones obstructivas extrahepática (quiste colédoco, masa o barro biliar)
- Hallazgos sugerentes de atresia biliar:
 - Signo del cordón triangular
 - Ausencia o hipoplasia de vesícula biliar, forma irregular y falta de contractilidad
 - Signos indirectos (hepatomegalia, parénquima hiperecogénico e irregular)

Ecografía

- Dilatación de colédoco sugiere obstrucción biliar distal o quiste colédoco y no apoya diagnóstico de atresia
- Ecocardiografía en caso de soplo cardíaco
 - Sd. Alagille
 - Atresia de vías biliares

Otros exámenes

- Rx. de tórax:
 - Puede revelar cardiomegalia o vértebras en alas de mariposa en caso de Sd. de Alagille
- Cintigrama hepatobiliar:
 - Con tecnecio marcado con análogos del ácido iminodiacético puede ayudar en distinguir causas obstructivas de las no obstructivas, sensibilidad alta (83-100%) pero baja especificidad (33-80%)
- CPER y colangiografía:
 - Uso limitado en evaluación de colestasis (no recomendado de rutina)

Biopsia

- Biopsia percutánea de hígado es uno de los exámenes con la mayor utilidad diagnóstica en colestasis neonatal
- La exactitud del diagnóstico en atresia biliar por biopsia fue de entre el 90-95%
- Puede ayudar en otras causas de colestasis
 - Déficit de α -1-antitripsina
 - Síndrome de Alagille
 - Colangitis neonatal esclerosante

– Infecciones virales, por depósito o metabólicas

Colangiografía Intraoperatoria

- En casos de sospecha de atresia biliar, quiste del colédoco o litiasis biliar
- Realizada a través de una laparotomía para precisar el sitio de obstrucción
- En casos de positivo para atresia biliar se realiza hepatopuertoenterostomía (Técnica de Kasai)

Atresia de Vías Biliares

- Colangiopatía fibrótica de etiología desconocida que lleva a
 - Obstrucción completa de la vía biliar extrahepática dentro de los primeros meses al nacimiento
 - Cirrosis biliar progresiva
- Es la causa más común de transplante hepático pediátrico (40-50% de transplantados)

Atresia de Vías Biliares

- Forma fetal o embrionaria: 20% de los casos de atresia biliar van acompañado de otras malformaciones congénitas (poliesplenía, asplenía, anomalías de la vena cava, situs inverso y cardiopatía congénita)
- Forma adquirida (o aislada) es el 80% restante que no se acompañan de otras malformaciones

Atresia de Vías Biliares

- Al momento del diagnóstico (colangiografía intraoperatoria) se debe realizar la hepatoportoenterostomía, con la finalidad de permitir el drenaje de bilis
- La tasa de éxito del restablecimiento del flujo de bilis depende de la edad a la que se realiza
 - Sobre 80% entre 30 y 45 días de vida
 - Menor al 20% después de los 90 días
- También está correlacionado con la sobrevida libre de trasplante hepático

Atresia de Vías Biliares

- La mayoría de los pacientes (80%) con atresia biliar habrán requerido transplante hepático a los 20 años
- Sobre los 30 años, la mayoría desarrollan hipertensión portal y complicaciones de cirrosis
- Importancia del diagnóstico precoz de esta patología

Deficiencia de α 1-Antitripsina

- Enfermedad autosómica recesiva que afecta a aproximadamente 1 de cada 2000 RN vivos
- Diagnóstico se realiza mediante la detección de α 1-antitripsina en suero
- Esta proteína es sintetizada en el hígado y transportada a los pulmones, actuando como antiproteasa, evitando la lesión alveolar por la elastasa leucocitaria
- No tiene tratamiento específico

Deficiencia de α 1-Antitripsina

- La proteína anormal no puede ser transportada al pulmón y se acumula en hígado induciendo activación de autofagia → daño hepatocelular y secundariamente enfisema pulmonar
- Sólo una pequeña proporción 10-15% (homocigotos) presentan colestasis neonatal
- Evolución variable:
 - 50% evolucionan a mejoría espontánea edad adulta
 - 10% persisten colestásicos y requerirán transplante
 - 40% hepatopatía compensada crónica

Síndrome de Alagille

- Síndrome autosómico dominante caracterizado por escasez de conductos biliares
- Casi todos los pacientes tienen la mutación en el gen JAG-GED 1

Síndrome de Alagille

- Se caracteriza por:
 - Colestasis neonatal y escasez de conductos biliares
 - Cardiopatía congénita (comúnmente estenosis pulmonar periférica)
 - Dismorfias faciales (facies triangular, frente prominente, ojos hundidos, mentón puntiagudo pequeño)
 - Embriotoxón ocular posterior
 - Vértebras en forma de mariposa
 - Anormalidades renales

Síndrome de Alagille

- El pronóstico está dado por la afectación cardíaca, renal y hepática
- Los que desarrollan colestasis neonatal, un 20-50% requerirán de transplante hepático antes de los 20 años

Colestasis Asociada a NP

- Aproximadamente un 20-60% de los RN que reciben cursos prolongados de NP (>14 días) desarrollan injuria hepática y colestasis
- La incidencia está relacionada inversamente con el peso de nacimiento y directamente con la duración de la NP
- Incidencia de 14% con NP entre 14-28 días y de 86% para los que recibieron mayor a 100 días
- Los que desarrollan sepsis o sobrecrecimiento bacteriano tienen riesgo aumentado

Colestasis Asociada a NP

- En niños con NP e intestino corto, la presencia de colestasis es un predictor de mortalidad
- Patogénesis multifactorial
 - Se atribuye toxicidad al componente lípido a base de soya
- Restricción lípidos a 1 g/kg 2 a 3 veces por semanas puede reducir bilirrubina sin causar falla crecimiento o deficiencia severa de ácidos grasos esenciales

Colestasis Asociada a NP

- Lípidos basados en aceite de pescado compuestos de ácidos grasos ω -3 (en dosis hasta 1,5 g/kg) son eficaces en controlar y tratar colestasis asociada a NP
- No está claro si esta fórmula previene el componente fibrótico en colestasis por NP

Colestasis Asociada a NP

- Reciente se han probado una combinación de lípidos en base a soya, aceite de oliva y aceite de pescado más triglicéridos de cadena media demostrando una disminución de los niveles de bilirrubina en pacientes que presentan colestasis por NP

Colestasis Asociada a NP

- Los RN que reciben NP debieran lo más precozmente recibir estímulo enteral para estimular el flujo de bilis, contractilidad de la vesícula y la motilidad intestinal
- Para los RN que ya desarrollaron colestasis por NP pero deben seguir con nutrición parenteral se recomienda reducir niveles de cobre y manganeso en la solución y monitorear niveles de estos en plasma (pueden acumularse a niveles tóxicos en hígado colestásico)

Colestasis Asociada a NP

- El ácido ursodeoxicólico es teóricamente beneficioso al estimular el flujo biliar, pero no hay evidencia que demuestre su utilidad
- Eritrocimina oral ha demostrado en algunos trabajos reducir los niveles de bilirrubina en estos pacientes

Galactosemia

- Enfermedad autosómica recesiva
- Ocurre en 1/50.000 RN vivos
- Existe una deficiencia de la enzima galactosa-1-fosfato uridil transferasa
- Se produce acumulación del monosacárido galactosa

Galactosemia

- Se manifiesta por:
 - Falla del crecimiento
 - Vómitos
 - Diarrea
 - Sepsis por E. Coli
 - Colestasis y hepatomegalia
 - Ascitis
 - Hipoglicemia
- Tratamiento consiste en evitar alimentos que contengan galactosa o lactosa

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- Son un grupo de al menos 3 desórdenes autosómicos recesivos
- La presentación clínica es colestasis neonatal o infantil con prurito
- Evoluciona hacia la insuficiencia hepática en la infancia que obliga a realizar un trasplante hepático
- En la CIFP-1 y 2 se presenta colestasis precoz con falla hepática frecuente y prurito intenso, sin elevación de GGT

Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva

- La CIFP-3 se caracteriza por presentar menos prurito, hipertensión portal frecuente, insuficiencia hepática más tardía y elevación de GGT
- Aproximadamente la mitad de estos pacientes responden bien al ácido ursodeoxicólico

Tratamiento

- Terapia nutricional es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento
- Existe un retardo en el crecimiento debido a la malabsorción de lípidos y aumento de la demanda metabólica
- La reducción de ácidos biliares en el intestino reduce la absorción de vitaminas liposolubles
- Ingesta calórica debiera ser de un 125% de lo recomendado para el peso ideal

Tratamiento

- Ingesta de 2-3 g/kg de proteínas el día es recomendado
- Se debe aportar suplemento de grasos de cadena media, ya que estos se absorben en intestino delgado sin requerir de la acción de los ácidos biliares
- Vitaminas liposolubles deben ser suplementadas, idealmente con monitorización de sus niveles en sangre para ajustar dosis

Tratamiento

Suplementación de vitaminas liposolubles en colestasis neonatal

Vitamin	Laboratory Sign of Deficiency	Clinical Sign of Deficiency	Treatment/Prevention
Vitamin A	Retinol: retinol-binding protein <0.8 mol/mol	Xerophthalmia, keratomalacia	Vitamin A: 3,000–10,000 U/d
Vitamin D	25-Hydroxyvitamin D <14 ng/mL = deficiency; <30 ng/mL = insufficiency	Rickets, osteomalacia	Cholecalciferol: 800–5,000 IU/d; 1,25 OH ₂ cholecalciferol: 0.05–0.2 µg/kg per d
Vitamin K	Prolonged prothrombin time, elevated protein in vitamin K absence	Coagulopathy	Phytonadione: 2.5–5 mg twice a week to every day
Vitamin E	Vitamin E: total serum lipid ratio <0.6 mg/g	Neurologic changes, hemolysis	TPGS: 15–25 U/kg per d; D-α tocopherol: up to 100 U/kg per d

TPGS=D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1,000 succinate.

Causas con Tratamiento Específico

Cause of Cholestasis	Intervention
Infection (bacterial or viral)	Antibiotic or antiviral agents
Galactosemia	Galactose-free diet
Tyrosinemia	Low tyrosine/phenylalanine diet, 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzol)- 1,3-cyclohexanedione
Hereditary fructose intolerance	Fructose- and sucrose-free diet
Hypothyroidism	Thyroid hormone replacement
Cystic fibrosis	Pancreatic enzymes, ursodeoxycholic acid
Hypopituitarism	Thyroid, growth hormone, cortisol replacement
Bile acid synthetic defect	Ursodeoxycholic or cholic acid supplementation
Biliary atresia	Hepatoportoenterostomy (Kasai procedure)
Choledochal cyst	Choledochoenterostomy
Spontaneous perforation of the common bile duct	Surgical drainage
Inspissated bile in the common bile duct	Biliary tract irrigation

Prevención

- La pérdida de color de las deposiciones es uno de los indicadores clínicos más tempranos de atresia biliar
- En el año 2004 en Taiwan, se implementó un sistema de tarjetas de colores que fue puesto en el carné de salud del niño para compararlo con el color de las deposiciones
- Este programa redujo el promedio de edad de diagnóstico de atresia biliar y de la hepatoportoenterostomía

Conclusiones

- Colestasis debiera considerarse en todo RN que presenta ictericia más allá de las 2 semanas de vida
- La detección temprana de colestasia es esencial para un efectivo tratamiento y mejorar el pronóstico

