

Colestasis neonatal: enfoque diagnóstico

Dr. Aldo Maruy Saito
Gastroenterólogo pediatra
Hospital Nacional Cayetano Heredia

La colestasis en general 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 (bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, etc.). 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 ⁽¹⁾.

La colestasis neonatal clínicamente se caracteriza por ictericia, acolia total o hipocolia, y coluria. Bioquímicamente hablamos de colestasis cuando se encuentra elevación de la bilirrubina directa o conjugada > 2 mg/dl o >15% de las bilirrubinas totales ^(2,3).

Debemos insistir en que la colestasis en todo neonato debe ser considerada patológica hasta demostrar lo contrario, ya que un retraso en su evaluación puede dejar graves secuelas o incluso ser fatal para el paciente que la presenta.

Si bien existen muchas causas de colestasis neonatal, esta monografía no pretende revisar todas si no más bien dirigir el enfoque diagnóstico cuando nos llega un paciente con ictericia colestásica.

En primer lugar habría que recordar que la causa más frecuente de ictericia neonatal (no colestasis) es la atribuida a la leche materna; sin embargo, debemos recordar que la hiperbilirrubinemia en este caso es de tipo indirecto, por lo que no debería presentarse con coluria, o hipocolia o acolia.

En el caso que se trate de una colestasis, un punto muy importante es la diferencia entre las causas

extrahepáticas y las intrahepáticas lo más pronto posible. Debemos recordar que si un paciente cursa con atresia de vías biliares su pronóstico dependerá de la edad en que se le realiza el tratamiento quirúrgico (es recomendable que no pase de las 8 semanas) ⁽⁴⁾. Por otro lado si el caso fuera hipotiroidismo también el inicio del tratamiento es muy importante.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial la incidencia acumulada reportada de todos los procesos que causan colestasis oscila entre 1/2.500 y 1/5.000 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno individual varía según raza y género ⁽⁵⁾.

La incidencia global de colestasis neonatal en nuestro medio es desconocida. Sin embargo, en el Instituto Especializado de Salud del Niño se ha reportado en 4 años, 52 casos de colestasis neonatal, siendo las causas atresia de vías biliares 61%, hepatitis neonatal 22% y quiste de colédoco 18%, que contrasta con lo reportado en otras partes del mundo donde la mayoría son causas intrahepáticas ⁽⁶⁾. Otro estudio en nuestro medio, realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins durante 10 años, encontraron de un total de 45 pacientes con el diagnóstico de colestasis neonatal, 9 tuvieron como causa de la colestasis a la sepsis bacteriana por gram negativos (sin especificar germen), y 4 a la infección urinaria por *Escherichia coli* ⁽⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los procesos que causan colestasis en este período de la vida es difícil por la escasa expresividad del hígado y la superposición de los rasgos clínicos, datos de laboratorio y hallazgos histológicos ^(1,3).

Las causas de colestasis son variadas podemos apreciar una lista en la Tabla 1 ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Causas de colestasis neonatal

Hepatitis neonatal	Idiopática Viral Citomegalovirus Rubéola Reovirus tipo 3 Herpes virus: simple 1 y 2, zóster, herpes virus humano tipo 6 Adenovirus Enterovirus Parvovirus B19 CoxackieECHO virus Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Hepatitis B Hepatitis C Bacteriana y parasitaria Sepsis bacteriana. Infección urinaria (gramnegativa) Sífilis Listeriosis Toxoplasmosis Tuberculosis Malaria
Obstrucción biliar	Colangiopatías Atresia biliar extrahepática Quiste de colédoco Colangitis esclerosante neonatal Perforación espontánea de la vía biliar Estenosis biliar Fibrosis hepática congénita Enfermedad de Caroli Anomalías de la unión biliopancreática Síndrome de bilis espesa/tapón mucoso Colelitiasis Tumores/masas (intrínsecas/extrínsecas)
Síndromes colestáticos genéticos	Escasez de conductos intrahepáticos sindrómica (síndrome de Alagille) Escasez de conductos intrahepáticos no sindrómica Colestasis intrahepática familiar progresiva (CFIP) CIFP 1: Defecto de ATPasa P (alteración del transporte de aminofosfolípido) CIFP 2: Defecto de SGPG (alteración del transporte del ác.biliar) CIFP 3: defecto MDR3 (alteración del transporte fosfatidilcolina) Colestasis hereditaria con linfedema (síndrome de Aagaens) Colestasis familiar de los indios de Norteamérica Colestasis de los esquimales Colestasis recurrente benigna Síndrome de Dubin-Johnson neonatal (deficiencia de MRP2)
Enfermedades metabólicas	Déficit de a1-antitripsina Trastornos del metabolismo de los aminoácidos Tirosinemia Hipermetioninemia Deficiencia de mevalonatocinasa Trastornos del ciclo de la urea Deficiencia de arginasa Trastornos del metabolismo lipídico Enfermedad de Niemann-Pick A y C Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Wolman Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono Galactosemia Fructosemia Glucogenosis tipo IV Trastornos de la síntesis de ácidos biliares Déficit de 3-bOH-D5-C27-esteroides deshidrogenasa/isomerasa Déficit de D4-3-oxosteroide 5b-reductasa Deficiencia de oxysterol 7a-hidroxilasa Déficit enzima clivadora de 24,25 dihidroxicolanoico Trastornos peroxisomales Síndrome de Zellweger Enfermedad de Refsum neonatal Otras enzimopatías Enfermedades mitocondriales (cadena respiratoria) Fibrosis quística Enfermedad por depósito de hierro neonatal

Los protocolos de diagnóstico en países desarrollados recomiendan descartar los llamados "críticos 6": Atresia de vías biliares, sepsis, urosepsis, galactosemia, tirosinemia e hipotiroidismo ⁽¹⁰⁾. En países en desarrollo como el nuestro, probablemente habría que considerar a los TORCH ´S (toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes virus, sífilis) dentro del diagnóstico antes que las enfermedades metabólicas.

La evaluación diagnóstica del recién nacido con colestasis debe realizarse de un modo sistematizado, lógico, de lo no-invasivo a lo invasivo y costo-beneficio ⁽⁹⁾.

El primer paso del diagnóstico ante un recién nacido o lactante con ictericia es confirmar la presencia de colestasis, demostrando el aumento de bilirrubina conjugada en sangre o la presencia de bilirrubina en orina, descartando así los cuadros que cursan con hiperbilirrubinemia indirecta.

En todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días) es preciso descartar colestasis mediante la determinación de bilirrubina directa. La ictericia es clínicamente evidente en el recién nacido con cifras de bilirrubina superiores a 5 y a 2-3 mg/dl en el niño mayor. Si estamos frente a una colestasis, la investigación debe determinar la intensidad de la disfunción hepática y excluir, lo más rápidamente posible, los procesos que aunque comprometan la vida son potencialmente tratables (cuadros infecciosos, enfermedades endocrinológicas y metabólicas) e identificar las anomalías corregibles del árbol biliar: quiste de colédoco, atresia de vías biliares extrahepáticas, perforación espontánea.

El comienzo tardío de la ictericia y de la acolia, o hipocolia, son más frecuentes en las enfermedades intrahepáticas. Las heces deben ser examinadas personalmente por el médico para confirmar la acolia. La persistencia de heces acólicas (blancas o grises) sugieren atresia biliar, aunque los trastornos intrahepáticos también la pueden ocasionar (colestasis intrahepática familiar progresiva, escasez de ductos, hepatitis neonatal idiopática) de la vía biliar, cálculos, etc.

Historia clínica:

La anamnesis debe ser completa, recogiendo información familiar, del período prenatal y neonatal inmediato. Datos como consanguineidad (deficiencia de alfa-1-antitripsina), abortos en la madre (TORCH ´S), infección neonatal (Infección del tracto urinario, sepsis), historia alimentaria, vómitos, diarrea e irritabilidad (galactosemia, trastornos metabólicos) ⁽¹¹⁾.

La exploración física ha de ser exhaustiva y muy cuidadosa, pues sus hallazgos pueden orientar la

dirección de los estudios a solicitar (facies dismórfica, soplo pulmonar, microcefalia, malformaciones congénitas, petequias, rash, vigor, tono, etc.)⁽¹¹⁾.

Es esencial valorar la hepatomegalia (tamaño, características de la superficie y del borde, y consistencia del hígado), su situación en la cavidad abdominal y la esplenomegalia.

La exploración neurológica en pacientes con colestasis es muy importante, pues en determinadas enfermedades los síntomas neurológicos pueden ser la primera manifestación (enfermedades mitocondriales, peroxisomales, displasia septo óptica). Otros síntomas como irritabilidad, letargia, vómitos o dificultad en la alimentación sugieren enfermedad metabólica. La hepatitis neonatal es más frecuente en varones y con bajo peso al nacer, con una incidencia familiar del 10-15%, mientras que la atresia biliar es más frecuente en mujeres, con peso adecuado y no se refieren casos familiares.

Evaluación bioquímica:

El estudio bioquímico de la colestasis debe ser secuencial. En un primer nivel valorar la función hepática, descartar insuficiencia hepática aguda grave y efectuar el cribado de los trastornos más frecuentes. El segundo nivel estará orientado al diagnóstico de otros procesos menos frecuentes. En la colestasis, los parámetros de función hepática, bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y lípidos están elevados de una manera variable e inespecífica, aunque el colesterol sérico puede tener un cierto poder discriminador. De todos los parámetros bioquímicos que se utilizan en la evaluación del lactante colestásico sólo la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) sérica ha confirmado, desde hace ya varios años, valor en el diagnóstico diferencial⁽¹²⁾. Valores séricos por encima de 400-500 U/l en un recién nacido o lactante con colestasis se asocian con atresia de vías biliares extrahepáticas, ductopenia (síndrome de Alagille), déficit de alfa1-antitripsina, enfermedad de Niemann-Pick tipo C15 u otras entidades que causan lesión del árbol biliar (quiste de colédoco, colangitis esclerosante). En otras formas de colestasis la elevación de la GGT es menor. Existe un grupo de pacientes con colestasis y valores normales de GGT, que actualmente se incluyen en el grupo de colestasis de origen genético denominado colestasis intrahepática familiar progresiva, algunos de los cuales tienen mal pronóstico con evolución rápida a cirrosis biliar y errores del metabolismo de los ácidos biliares⁽¹³⁾. La diferencia entre ambos radica en el prurito, presente siempre en la colestasis intrahepática familiar progresiva y ausente en los trastornos de la síntesis de los ácidos biliares.

Pruebas auxiliares:

El primer paso generalmente es la evaluación de la vía biliar extrahepática por ecografía abdominal⁽¹⁴⁾. La ecografía es el estudio inicial de imagen más útil para obtener información sobre tamaño y estructura hepática, además de información sobre la patencia de la vía biliar extrahepática, distinguiendo entre colestasis de causa extrahepática o intrahepática, y establecer la indicación de un tratamiento quirúrgico o médico. La sensibilidad para obstrucción reportada es entre 73-100% y la especificidad entre 67-100%, lo que muestra que depende de la experiencia del ecografista y del transductor del equipo. Sin embargo, la ecografía abdominal permite, diagnosticar el quiste de colédoco, excluir la presencia de ascitis y otras anomalías asociadas con un diagnóstico específico (asplenia o poliesplenia, hígado en línea media, malrotación intestinal, ausencia de vena cava inferior, vena porta preduodenal, situs inversus).

La ausencia de vesícula y de visualización del colédoco sugieren una atresia de vías biliares extrahepáticas, diagnóstico que debe ser confirmado con otras técnicas de imagen (gammagrafía hepatobiliar, etc.) y con biopsia hepática, ya que la ecografía nunca puede confirmar o descartar totalmente la atresia biliar. La identificación de una vía biliar anormal permite establecer otros diagnósticos: quiste de colédoco, colangitis esclerosante neonatal⁽⁹⁾. Recientemente se reporta que la presencia de un "cordón triangular" que representa el remanente fibroso de la porta hepatitis es sugestiva de una atresia de vías biliares⁽¹⁵⁾.

La utilidad de la gammagrafía hepática con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m radica en la demostración de la permeabilidad del sistema biliar si se comprueba el paso del trazador al intestino⁽¹⁶⁾. Lamentablemente, la ausencia de excreción no es diagnóstica de atresia biliar, sino que indica la necesidad de otros estudios para excluir una obstrucción anatómica. Se recomienda la realización de la prueba tras 5 días de tratamiento con fenobarbital (5 mg/kg/día). La prueba presenta alrededor de un 10% de falsos positivos y negativos, necesita mucho tiempo y su realización puede retrasar el diagnóstico. En pacientes con atresia biliar, por lo menos al inicio del cuadro, la función parenquimatosa no está comprometida y la captación es normal, aunque no hay excreción al intestino. Por el contrario, en la hepatitis neonatal hay un retraso en la captación por la disfunción hepatocelular y si hay excreción al intestino, aunque puede estar retrasada. La visualización de la vía biliar extrahepática puede ser necesaria para confirmar los diagnósticos de atresia de vías biliares extrahepáticas o quiste de colédoco. Las técnicas disponibles son la colangiografía retrógrada endoscópica (CRE), puede ser útil en

pacientes seleccionados con colestasis obstructiva para confirmar el diagnóstico de atresia biliar ⁽¹⁷⁾. Es una técnica difícil que se realiza bajo anestesia general y que exige una gran experiencia del endoscopista, además de instrumental (duodenoscopia de visión lateral) adaptado a las características del paciente pediátrico. Recientemente se está utilizando la colangiorresonancia (MRCP) que, aunque exige anestesia, presenta menor riesgo que las técnicas anteriores ⁽¹⁸⁾.

La experiencia de cada centro y su equipamiento serán las limitaciones que dictarán los pasos a seguir y la técnica que debe utilizarse en estos pacientes.

Ningún parámetro bioquímico o prueba de imagen no invasivo, aislado o en combinación, ha demostrado la suficiente capacidad discriminadora para descartar la atresia biliar, ya que el 10 % de los lactantes con colestasis intrahepática tienen hallazgos clínicos y de laboratorio que se enmascaran con los de los pacientes con obstrucción extrahepática.

Una prueba sencilla que ha sido olvidada es el tubaje duodenal. Esta prueba reporta sensibilidad entre 91-100 % para obstrucción y especificidad entre 33-100% en algunas series. Se deja al paciente en nada por vía oral y se le coloca una sonda que llegue al duodeno (por fluoroscopia idealmente). Luego de 24 horas se aspira el contenido duodenal y si hay bilis es extremadamente probable que hay una obstrucción duodenal ⁽¹⁹⁾.

Biopsia hepática e histología:

La biopsia hepática percutánea es un procedimiento eficaz en la valoración de un paciente con colestasis ⁽²⁰⁾. Es una técnica diagnóstica muy útil que puede hacerse con seguridad en los lactantes de cualquier edad, con sedación intravenosa y adecuada monitorización. Zerbini publicó el 100 % de sensibilidad y el 76 % de especificidad de la biopsia hepática para el diagnóstico de atresia de vías biliares. En niños de más de 6 semanas de edad el diagnóstico de atresia puede hacerse con seguridad en el 90-95% de los casos. El diagnóstico es más difícil en los menores de

esa edad, ya que no ha habido suficiente tiempo para que los cambios histológicos característicos de la atresia biliar (proliferación ductulillar, agrandamiento del espacio porta con escaso infiltrado inflamatorio, fibrosis portal, tapones biliares, estasis biliar y escasa afectación lobulillar) sean manifiestos. En estos pacientes puede ser necesario repetir la biopsia después de algunas semanas para excluir la obstrucción biliar. Además, la biopsia hepática puede sugerir un trastorno metabólico o una enfermedad de depósito como causa del cuadro de colestasis. La escasez de conductos biliares interlobulares puede estar presente precozmente o hacerse evidente en biopsias sucesivas (dependiendo de la edad). La microscopia electrónica puede revelar la ausencia de peroxisomas o la presencia de mitocondrias anormales. En ocasiones pueden identificarse inclusiones virales.

Sin embargo, habría que considerar que muchas veces las biopsias percutáneas al ser ciegas, pueden no ser adecuadas (al no obtenerse espacios porta). Por otro lado hay que tener en cuenta la experiencia del patólogo para el diagnóstico de afecciones hepáticas pediátricas que pueden disminuir la sensibilidad y especificidad de esta prueba.

Laparotomía exploratoria y colangiografía intraoperatoria:

En los casos en los que no se ha podido realizar el diagnóstico de obstrucción biliar extrahepática con las técnicas anteriores, puede ser necesaria una minilaparotomía exploratoria con colangiografía intraoperatoria que hace el diagnóstico definitivo y se obtiene además una biopsia hepática a cielo abierto ⁽²¹⁾. El acceso a la vía biliar en la colangiografía intraoperatoria se realiza habitualmente a través de la vesícula, pero puede ser técnicamente muy difícil de realizar si ésta es pequeña o atrésica. En ocasiones es muy difícil, o incluso imposible, obtener el relleno correcto de los conductos biliares proximales. Estos procedimientos diagnósticos deben ser realizados por cirujanos pediatras con experiencia en cirugía biliar y radiólogos intervencionistas expertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. 187-94.
2. Suchy FJ. Physiologic cholestasis: Elevation of primary bile acid concentration in normal infants. Gastroenterology 1981; 80:1037-41.
3. Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. En: Schiff ER, Sorrell MF, Madrey WC, editors. Schiff's disease of the liver, 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; p. 1357-512.
4. Schoen BT, Lee H, Sullivan K. The Kasai portoenterostomy: When is too late? J. Pediatr. Surg. 2001; 36: 97-9.
5. Dick MC, Mowat AP. Hepatitis syndrome in infancy an epidemiological survey with 10 year follow up. Arch Dis Child 1985; 60:512-6.
6. Rivera-Medina J, Aguado-Quevedo R, Rodriguez-

- Huapaya J y col. Neonatal cholestasis in the Children's Health Institute: evaluation of obstructive cholangiopathy syndrome in children. *Rev. Gastroenterol Perú* 1995 Jan-Apr; 15(1):27-33.
7. Oliveros M, Loayza C, Hurtado A, Livia C, Rivas C. Colestasis neonatal: experiencias de una década. *Diagnóstico* 1995; 34: 14-23.
 8. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: A 20-year perspective. *Gut* 1991; 32(Suppl):123-8.
 9. Manzanares J.A. y Medina E. Colestasis en el recién nacido y lactante, *An Pediatr* 2003; 58(2):162-7.
 10. Matthews, R.P., Brown, K. A 1-month-old with prolonged jaundice. *Pediatric case review* 2003; 3(2) 63-74.
 11. 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; 39:115-128.
 12. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D., Diagnostic value of serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:21-6.
 13. Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport: Novel form of metabolic liver diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:145-72.
 14. Paltiel HJ. Imaging of neonatal cholestasis. *Semin Ultrasound CT MR* 1994;15:290-305.
 15. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001; 108: 416-20.
 16. Dick MC, Mowat AP. Biliary scintigraphy with DISIDA-a simpler way of showing bile duct patency in suspected biliary atresia. *Arch Dis Child* 1986; 61:191-2.
 17. Wilkinson ML, Mieli-Vergani G, Ball C, Portmann B, Mowat AP. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infantile cholestasis. *Arch Dis Child* 1991; 66:121-3.
 18. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999; 212:249-56.
 19. Rosenthal P, Liebman WM, Sinatra FR, Perman JA, Thaler MM. String test in evaluation of cholestatic jaundice in infancy. *J Pediatr* 1985; 107:253-4.
 20. Zerbini MCN, Gallucci SDD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: A review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997; 10:793-9.
 21. Narkewicz M, Biliary atresia: an update on our understanding of the disorder. *Current Opinion in Pediatrics* 2001, 13:435-440.