

Se buscan niños ictericos menores de dos meses de edad. (Los síndromes colestáticos) para leer... entre líneas

Tte. Cor. M.C. Reynaldo de Jesús **Michel-Aceves**,* Mayor M.C. Edgar **Cardosa-Garza****

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Los síndromes colestáticos aglutinan a un grupo de padecimientos que se presentan en los primeros tres meses de la vida y comparten características clínicas de ictericia (hiperbilirrubinemia conjugada) coluria y acolia. Según la literatura mundial se reportan en uno por cada 2,500 nacidos vivos. En nuestro país tenemos alrededor de dos millones de nacimientos anuales, esto hace cerca de 800 pacientes con algún síndrome colestático, de los cuales, acorde con las publicaciones internacionales hasta 75% corresponden a atresia de vías biliares y el resto a hepatitis neonatal idiopática. La retención de bilis resulta en daño hepático progresivo, falla hepática y muerte. Por tanto, en todo recién nacido que presente tinte icterico persistente después de la segunda semana de vida es perentorio establecer la causa lo más rápido posible, iniciando con la determinación de bilirrubinas séricas. De encontrar bilirrubina directa igual o mayor de 2 mg/dL, referir a un nivel de atención para diagnóstico y tratamiento apropiado.

Palabras clave: ictericia, colestasis atresia biliar, hepatitis neonatal.

Introducción

Lo inusual, el título, obedece a que en los hospitales de tercer nivel que atienden niños en nuestro país al igual que en casi todo el mundo los recién nacidos y lactantes que cursan con ictericia prolongada y que padecen alguno de los denominados síndromes colestáticos (*Cuadro 1*) son diagnosticados entre los 60 y 120 días,¹ para ese tiempo ya se han establecido cambios irreversibles potencialmente mortales, esto puede estar relacionado a que el tinte icterico que los caracteriza se imbrica en el tiempo con la ictericia fisiológica, o bien a los asociados a la leche materna, la hipocolia y o acolia pueden pasar desapercibidas a ojos le-

Looking for jaundice in less than two months of age children. (Cholestatic syndroms) to read... between lines

SUMMARY

Cholestatic syndroms put together a group of disease than share clinical characteristics, jaundice with (conjugated bilirubin) choluria, and acholia. of course with Word papers occurs 1 in 2,500 live borns . In Mexico we have about 2 millions a year that means 800 cases with cholestatic liver diseases, almost 75% with biliary atresia and the rest with idiopathic neonatal hepatitis. Bilis retention results in progressive liver damage and end stage liver disease, because of that in every single newborn with persistent jaundice beyond the second week of life, there is a hurry to know the cause as soon as possible, beginning with serum bilirubin levels. Direct or conjugated bilirubin same or above 2 mg/dL, make a diagnosis of cholestatic syndrome and is better for the patient be admitted to a third attention level for diagnostic screening and treatment.

Key words: Jaundice, cholestasis biliary atresia, idiopathic neonatal hepatitis.

jos, y que la coluria pueda no ser tan intensa o bien a que los ojos no ven ... lo que la mente no piensa.

Los síndromes colestáticos aglutinan a un grupo de padecimientos que se presentan en los primeros tres meses de la vida y comparten características clínicas de ictericia (hiperbilirrubinemia conjugada) coluria y acolia. Según la literatura mundial se reportan en uno por cada 2,500 nacidos vivos. Considerando que en nuestro país tenemos alrededor de dos millones de nacimientos anuales esto hace cerca de 800 pacientes con algún síndrome colestático, de los cuales, las publicaciones internacionales señalan que casi 50% corresponderían a atresia de vías biliares y el resto a hepatitis neonatal idiopática,² sin embargo, no contamos

* Pediatra-Gastroenterólogo. Jefe del Área de Educación e Investigación. ** Pediatra-Gastroenterólogo. Jefe de la Sala de Pediatría Médica.

Correspondencia:

Dr. Reynaldo de Jesús Michel-Aceves

Área de Educación e Investigación del Hospital Central Militar, Avenida Ejército Nacional esquina Periférico s/n, C.P. 11200.

Recibido: Mayo 22, 2007.

Aceptado: Julio 16, 2007.

Cuadro 1. Causas de síndrome colestático neonatal.²²

-
- I. Alteraciones Extrahepáticas
- A. Atresia de vías biliares
 - B. Colangitis esclerosante neonatal
 - C. Quiste de colédoco
 - D. Perforación de vías biliarrest
 - E. Masas
- II. Alteraciones Intrahepáticas
- A. Idiopática
 1. Hepatitis neonatal idiopática
 2. Colestasis Intrahepática persistente
 - a. Displasia Arteriohepática (Síndrome de Alagille)
 - b. Paucidad no sindrómica
 3. Colestasis intrahepática recurrente
 - a. Colestasis benigna recurrente
 - b. Colestasis hereditaria con linfedema
 - B. Anatómicas
 1. Fibrosis hepática congénita
 2. Enfermedad de Caroli
 - C. Patologías endocrinas o metabólicas
 1. Desórdenes del metabolismo de los aminoácidos
 - a. Tirosinemia
 2. Desórdenes del metabolismo de los lípidos
 - a. Enfermedad de Wolman
 - b. Enfermedad de Niemann-Pick
 - c. Enfermedad de Gaucher
 3. Desórdenes del metabolismo de los carbohidratos
 - a. Galactosemia
 - b. Fructosinemia
 - c. Glucogenosis Tipo IV
 4. Desórdenes primarios del metabolismo de los ácidos biliares
 5. Desórdenes secundarios del metabolismo de los ácidos biliares
 - a. Síndrome de Zellweger
 - b. Enzimiopatías peroxisomales
 6. Mitocondropatías
 7. Enfermedad metabólica sin defecto caracterizado
 - a. Deficiencia de α 1-antitripsina
 - b. FQ
 - c. Hipopituitarismo idiopático
 - d. Hipotiroidismo
 - e. Hemocromatosis neonatal
 - f. Sobre carga de cobre
 - g. Tóxicos
 - h. Deficiencia de arginasa
 8. Por NPT
 - D. Infección
 1. Sepsis
 2. Sífilis
 3. Toxoplasmosis
 4. Listeriosis
 5. Infecciones virales congénitas
 - a. (CMV)
 - b. (HSV and HHV-6)
 - c. Coxsackie
 - d. ECHO
 - e. Rubéola
 - f. Hepatitis B
 - g. HIV
 - h. Parvovirus B19
 - E. Genético o cromosómico
 1. Trisomía E
 2. Síndrome de Down
 3. Síndrome de Donahue
 - F. Misceláneos
 1. Histiocitosis de Langerhans
 2. Estado de choque
 3. Obstrucción Intestinal
 4. Lupus Neonatal
-

con registros permanentes en el país, sólo algunas series retrospectivas.³

Conociendo que la retención de bilis en el hígado resulta en perjuicio para el propio órgano, en todo recién nacido que presente tinte icterico persistente después de la segunda semana de vida será perentorio establecer la causa lo más rápido posible, inicialmente por medio de la determinación de bilirrubinas séricas. De encontrar bilirrubina directa igual o mayor de 2 mg/dL, se podrá sospechar un síndrome colestático neonatal⁴ y deberá ser referido a un tercer nivel para efectuar el abordaje diagnóstico apropiado a fin de precisar causas intrahepáticas o extrahepáticas.

Definición

Se define como la presencia de ictericia conjugada por más de 14 días dentro de los primeros 90 días de vida.

Bilirrubina directa mayor de 2 mg/dL. O que dicha cifra sea igual o mayor de 20% de la bilirrubina total.

Concentración de ácidos biliares 2-3 veces por arriba de parámetros de referencia.

Urobilinógeno sérico mayor de 10 mg/dL.

En el *cuadro 1* se describen las posibilidades diagnósticas.

Epidemiología

La incidencia de colestasis neonatal es de uno por cada 2,500 nacidos vivos. La hepatitis neonatal se ha reportado de uno en 4,800 a 9,000. La atresia de vías biliares, va del rango de uno en 8,000 a uno en 21,000 y se considera la causa más común de síndrome colestático neonatal, y en diversas series, representa hasta una tercera parte de todos los casos.^{5,6} Las causas metabólicas representan cerca de 20% de todos los reportes. Las infecciones congénitas, incluido el complejo TORCH, representan 5%. Existe predominio del sexo femenino con una relación de 1.4:1.^{7,8} En México, las dos causas más frecuentes de hepatitis neonatal idiopática son las infecciones bacterianas y virales y en segundo término los errores innatos del metabolismo.⁹⁻¹¹

Fisiopatología

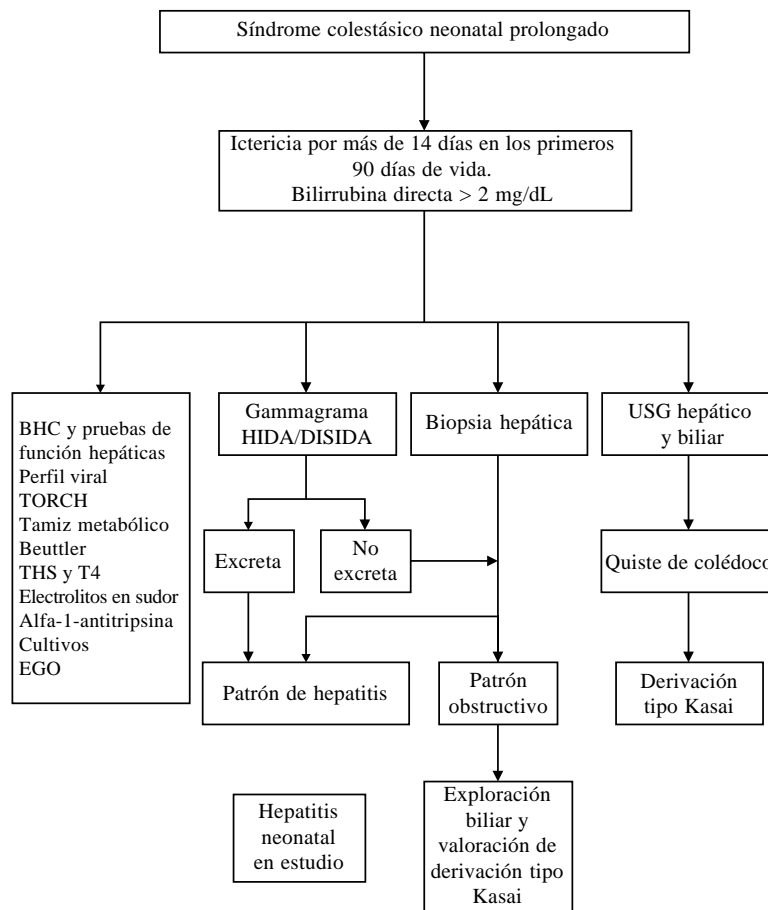
Los mecanismos involucrados en la colestasis son:

1. Hepatoceleular: Alteración en la formación de la bilis.
2. Obstruccionivo: Alteración en el flujo biliar.

Que en cualquiera de los casos tiene como consecuencia la retención de ácidos biliares hidrofóbicos, los cuales incrementan la permeabilidad mitocondrial, induciendo apoptosis y necrosis celular, conduciendo a un daño hepático progresivo, falla hepática y muerte.^{5,12,13}

Cuadro clínico

Los síndromes colestáticos son un grupo de padecimientos que tienen en común tinte icterico en la piel y mucosas,



Algoritmo 1.

quienes no están familiarizados con esta patología pueden considerarla como una ictericia fisiológica “prolongada,” el diagnóstico es complejo dado que no existe ninguna prueba de escrutinio que se distinga entre causas intrahepáticas o extrahepáticas, la detección se sustenta en la determinación de niveles séricos de bilirrubinas junto con el análisis clínico de la ictericia, buscando de forma intencionada acolia o coluria,^{14,15} y a la exploración física, hepatomegalia y esplenomegalia.^{16,17}

Estudios iniciales

1. Biometría hemática completa.
2. Bilirrubina total y directa, ALT, AST, ALP, GGT y glucosa sérica.
3. TP y albúmina.
4. Ultrasonido abdominal (sólo es útil para descartar quiste de colédoco).

Diagnóstico

El diagnóstico rápido y efectivo de las causas de la colestasis en un recién nacido o en un lactante se mantienen como un reto. La detección inicial de estos pacientes es responsa-

bilidad del médico de primer contacto y se basa en el reconocimiento y persistencia de la ictericia en un lactante más allá de las primeras dos semanas de vida o en la evidencia de acolia o coluria. Las pruebas del laboratorio incluyen niveles séricos de bilirrubinas totales, directa e indirecta. Niveles de bilirrubina directa mayores de 1.0 mg/dL, cuando el total de las bilis menor a 5 mg/dL, o más de 20% si las bilis totales son mayores de 5 mg/dL.¹⁸

Estudios complementarios

Estos estudios se presentan en el *algoritmo 1*.

Tratamiento

El tratamiento está enfocado a optimizar el crecimiento y desarrollo, prevenir las carencias de nutrimentos específicos y mejorar la calidad de vida.

1. Prevenir la malabsorción de grasas relacionada con la disminución de ácidos biliares (fase micelar deficiente).
2. Suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y minerales.
3. Suplementar la dieta con triglicéridos de cadena media.

4. Adecuada ingesta calórica, ya que los requerimientos están aumentados.
5. Coleréticos. Colestiramina, ácido urso desoxicólico (UDCA), fenobarbital.
6. Dieta de exclusión en galactosemia y tirosinemia.
7. Quirúrgico: derivación tipo Kasai.
8. Trasplante hepático ortotópico. O segmentario de donador vivo relacionado.

Pronóstico

El pronóstico es relacionado a la enfermedad de base. En los casos de atresia biliar el pronóstico depende del momento en el que se realiza la operación de derivación porto-enteral (Kasai). En relación con el reestablecimiento del flujo biliar hacia el intestino, antes de los dos meses 77-82% de éxito. De los 60-90 días 45-59% y más de 90 días 10-28%. Ochenta por ciento de todos los pacientes necesitan trasplante hepático en algún momento de la vida. La supervivencia a 10 años en relación con la edad y el momento de la cirugía de derivación porto-enteral tipo Kasai:¹⁹

Conclusiones

Para el médico de primer nivel de atención, la colestasis neonatal se mantiene como un problema diagnóstico potencialmente grave. Debiendo estar alerta para discriminar entre causas benignas y causas graves. Debido a que una gran proporción de recién nacidos están visiblemente icterícos en algún momento durante primera semana de vida extrauterina, la identificación de aquellos con patologías graves subyacentes, es problemática, y requiere una combinación de conocimientos, experiencia y sensibilidad.^{20,21} La detección temprana de esta patología, así como la evaluación cuidadosa por un equipo integrado por pediatras, cirujanos pediatras y gastroenterólogo pediatra, tratamiento oportuno y un pronóstico favorable de la colestasis neonatal bien vale la pena el esfuerzo por las implicaciones en la calidad de vida de los pacientes con síndromes colestáticos intra o extrahepáticos. Se recomienda que el médico de primer contacto realice permanentemente el escrutinio de la ictericia, realizando a todos los recién nacidos que presenten ictericia persistente después de la segunda semana de vida determinación de bilirrubina séricas, de ser positiva para colestasis o ante la duda es recomendable referir al paciente al siguiente nivel de atención para evaluación por un equipo multidisciplinario.²²⁻²⁴

Referencias

1. Abe T, Kakyo M, Tokui T, et al. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J Biol Chem* 1999; 274: 17159-63.

2. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia). Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.

3. Alagille D, Odievre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86: 63-71.

4. Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, et al. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. Twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1998; 226: 348-53.

5. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573-89.

6. Balistreri WF. Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism-clinical implications. *J Inherit Metab Dis* 1997; 14: 459-77.

7. Balistreri WF. Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport: Novel forms of metabolic liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 28: 145-72.

8. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 1985; 106: 171-84.

9. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia: Current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; 23: 1682-92.

10. Balistreri WF, Suchy FJ, Farrell MK, et al. Pathologic versus physiologic cholestasis: Elevated serum concentration of a secondary bile acid in the presence of hepatobiliary disease. *J Pediatr* 1981; 98: 399-402.

11. Bates MD, Bucuvalas JC, Alonso MH, et al. Biliary atresia: Pathogenesis and treatment. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 281-93.

12. Belknap WM, Balistreri WF, Suchy FJ, et al. Physiologic cholestasis: II. Serum bile acid levels reflect the development of the enterohepatic circulation in rats. *Hepatology* 1981; 1: 613-16.

13. Berezin S, Beneck D, Altman RP, et al. Resolution of nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 82-5.

14. Bezerra JA, Balistreri WF. Cholestatic syndromes of infancy and childhood. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 54-65.

15. Birnbaum A, Suchy FJ. The intrahepatic cholangiopathies. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 263-9.

16. Bove KE. Liver disease caused by disorders of bile acid synthesis. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 831-48.

17. Bruguera M, Llach J, Rodes J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: The same syndrome? *Hepatology* 1992; 15: 830-4.

18. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581-90.

19. Meredith L, Beth LD. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *Am Fam Physician* 2002; 65: 599-606, 613-4.

20. Ramírez-Mayans J, Cervantes-Bustamente R, Mata-Rivera N, Méndez-Nieto C, Vela M, Perez-Andrade M, Velásquez A. Galactosemia como causa de colestasis neonatal prolongada. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51(12): 795-99.

21. Ramírez-Mayans J, Méndez-Nieto C, Martín-Martín P, Cervantes-Bustamente R, Mata-Rivera N, Martínez M. Principales causas de hepatitis en neonatos. Estudio de 44 casos. *Rev Enf Infec Ped* 1993; 7(25): 110-13.

22. Pediatric gastrointestinal disease. 3rd Ed. W. Allan Walker. B.C.: Decker Inc; 2000, p. 880-95.

23. Neonatal Cholestasis Frederick J. Suchy.

24. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 39: 115-28. August 2004.