

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Dra. Patricia D'Alia

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
Ciudad Autónoma de Buenos Aires



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
Dirección de Congresos y Eventos

38° Congreso Argentino de Pediatría



26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017

Sedes: Orfeo Superdomo y Centro de Convenciones Dinosaurio Mall – Ciudad de Córdoba





Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Considerar presencia de **insuficiencia hepática**



Manejo de **urgencia**



Manejo de acuerdo a la **sospecha etiológica**

No esperar a confirmar el diagnóstico!!



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Medidas generales de urgencia

Recién Nacido con **insuficiencia hepática** (TP > 20 seg o RIN > 2 luego de administración de vitamina K con o sin encefalopatía)

- Alto flujo de glucosa 6 mg/kg/min
- Suspensión de lactosa (fórmula sin lactosa ni galactosa)
- Aciclovir EV 60 mg/kg/día empírico
- Tratamiento antibiótico empírico

METABOLICAS
GALACTOSEMIA
HERPES
SEPSIS



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Con insuficiencia hepática

Antecedentes obstétricos, oligohidramnios, RCIU, abortos espontáneos, RN muertos

Alta sospecha de hepatitis fetal aloinmune

- Aumento de ferritina y demostración de depósitos de hierro mediante RNM o biopsia de glándulas salivares o mucosa oral
- Tratamiento con exanguinotransfusión y dosis elevadas de inmunoglobulinas endovenosas 1 g/kg de 1 a 3 dosis
- Prevención en embarazos futuros con inmunoglobulinas a partir de la semana 18 de gestación; 1 g/kg semanal



sano
o mejor

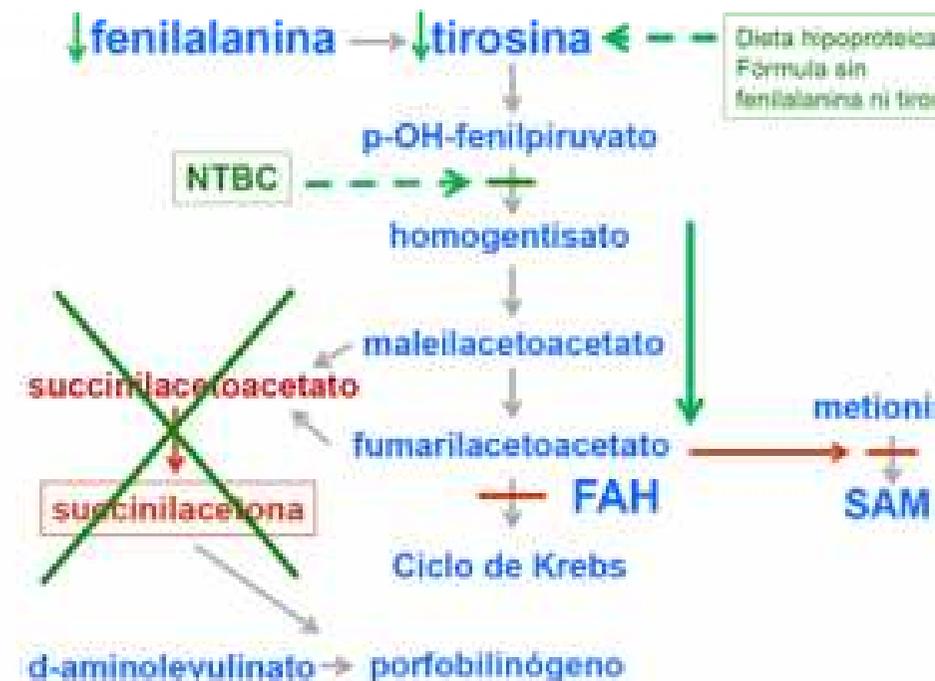
Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Con insuficiencia hepática

Alfafetoproteína muy elevada, > 400000, Succinilacetona en orina

Tirosinemia

- Dieta baja en tirosina y fenilalanina
- NTBC 1 mg/kg/día VO
- Controles con alfafetoproteína
- Ecografía, función renal
- Riesgo de hepatocarcinoma





sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Con insuficiencia hepática

Amonio elevado > 150 con glucemia normal, anión GAP normal

Sospecha de trastornos del ciclo de la urea

- Tratamiento: tendiente a disminuir el amonio, aumento del flujo de glucosa, dieta baja en proteínas, benzoato de sodio, hemodiálisis



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Con insuficiencia hepática

Hipoglucemia, compromiso multiorgánico, convulsiones, daño neurológico

Aumento del lactato y del índice lactato/piruvato

Sospecha de enfermedad de la cadena respiratoria mitocondrial

- Resonancia magnética cerebral con espectroscopía característica
- Tratamiento de sostén: alto flujo de glucosa, vitaminas, cofactores, antioxidantes, infusión de bicarbonato



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Con insuficiencia hepática

Todo paciente con insuficiencia hepática debe ser considerado para **trasplante hepático** y dársele la chance de ser evaluado en un centro de trasplante

Dificultades

- Técnica (anastomosis vasculares milimétricas, reconstrucción biliar, hígados hiper-reducidos más sangrantes)
- Falta de disponibilidad de órganos adecuados
- Estado nutricional, peso
- Mayor mortalidad debida al rápido deterioro
- Falta de criterios suficientemente validados para este grupo etario



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Colestasis sin insuficiencia hepática-Medidas generales

Objetivos:

- Aliviar los síntomas
- Favorecer un adecuado crecimiento
- Mejorar la calidad de vida
- Evitar la progresión de la fibrosis

1-Tratamiento nutricional

2-Tratamiento farmacológico

3-Tratamiento quirúrgico de derivación

**HABIENDO
DESCARTADO
ATRESIA DE VIAS
BILIARES!!!**



**MAYOR URGENCIA DENTRO DE
ESTE GRUPO**



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Colestasis sin insuficiencia hepática

Tratamiento nutricional

- Calorías: 150% de las necesidades para la edad. No suspender pecho
- Fórmula láctea con hidrolizado de caseína, enriquecido con TCM
- Considerar SNG
- Proteínas: 3-4 g/kg/día
- Restricción de sodio

Vitamin	Target Serum Level	Recommended Supplementation
Vitamin A (retinol)	19–77 $\mu\text{g}/\text{dL}$ Retinol: RBP molar ratio >0.8	Dose in increments of 5000 IU (25–50,000 IU/d) orally Or Monthly intramuscular administration of 50,000 IU Monitor serum levels every 1–2 months
Vitamin D (25-hydroxy vitamin D)	>30 ng/mL	Serum 25(OH)D level 5–30 ng/mL 1000–5000 IU daily for 3 months Serum 25(OH)D level <5 ng/mL 1000–8000 IU daily for 3 months Or Calcitriol at 0.05–0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ daily Monitor serum levels every 1–3 months
Vitamin E (α -tocopherol)	3.8–20.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Vitamin E: total serum lipids ratio >0.6 mg/g	Water-miscible vitamin E: 1 unit daily Monitor serum levels every 1–2 months
Vitamin K (phytonadione)	INR \leq 1.2	Oral: 2.5–5 mg Or SQ, IM, IV: 1–10 mg/dose once INR may not correct with advanced liver failure



Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento farmacológico: Ac. Ursodesoxicólico 15-30mg/kg/día

- Acido biliar hidrofílico, constituye el 3% del pool normal en la bilis
- Sustituye ácidos biliares hidrofóbicos, tóxicos para las membranas celulares
- Estabilizador de membrana
- Disminuye la toxicidad de los ácidos biliares lipofílicos
- Interfiere en el íleon con la absorción de ácidos biliares más tóxicos
- Estimula la secreción de bicarbonato biliar
- Estimula la expresión de transportadores en la superficie del hepatocito canalicular
- Función inmunológica
- Contraindicado en la obstrucción biliar (atresia de vías biliares)

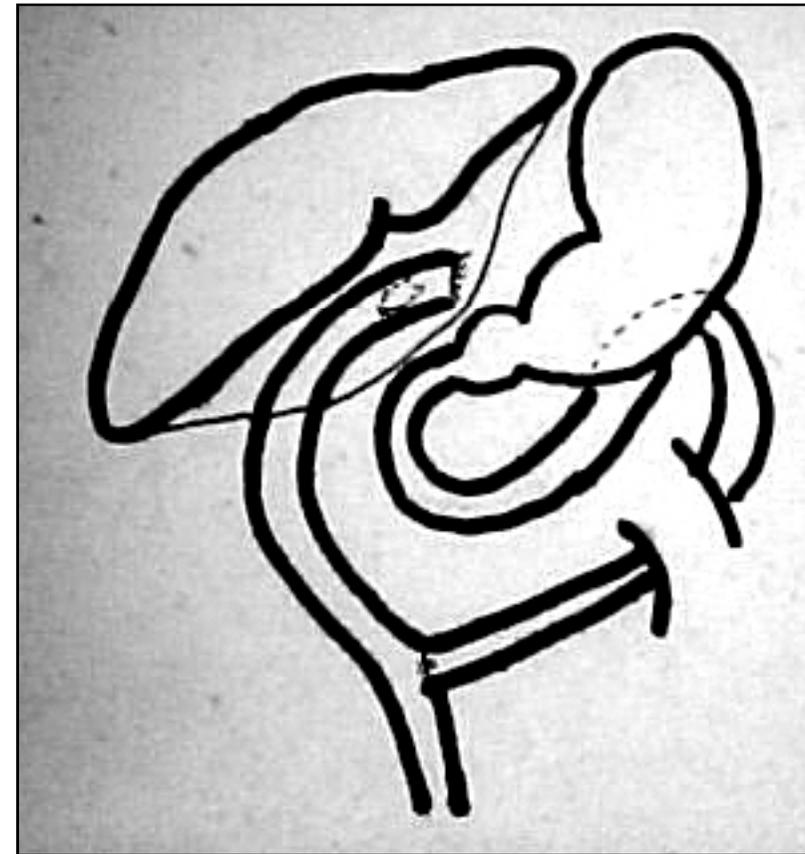


sano
o mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento quirúrgico de la atresia de vías biliares

- Portoenteroanastomosis de Kasai
- Introducida por Kasai y Suzuki en 1959
- Anastomosis en Y de Roux al hilio hepático con un asa de yeyuno de 40 cm
- Asegurar disección más allá de la bifurcación de las ramas de la Porta
- Edad: es clave. Drenaje satisfactorio se logra en el 80% cuando se realiza antes de los 2 meses
- El drenaje bilar disminuye a 10-20% en los operados después de los 4 meses

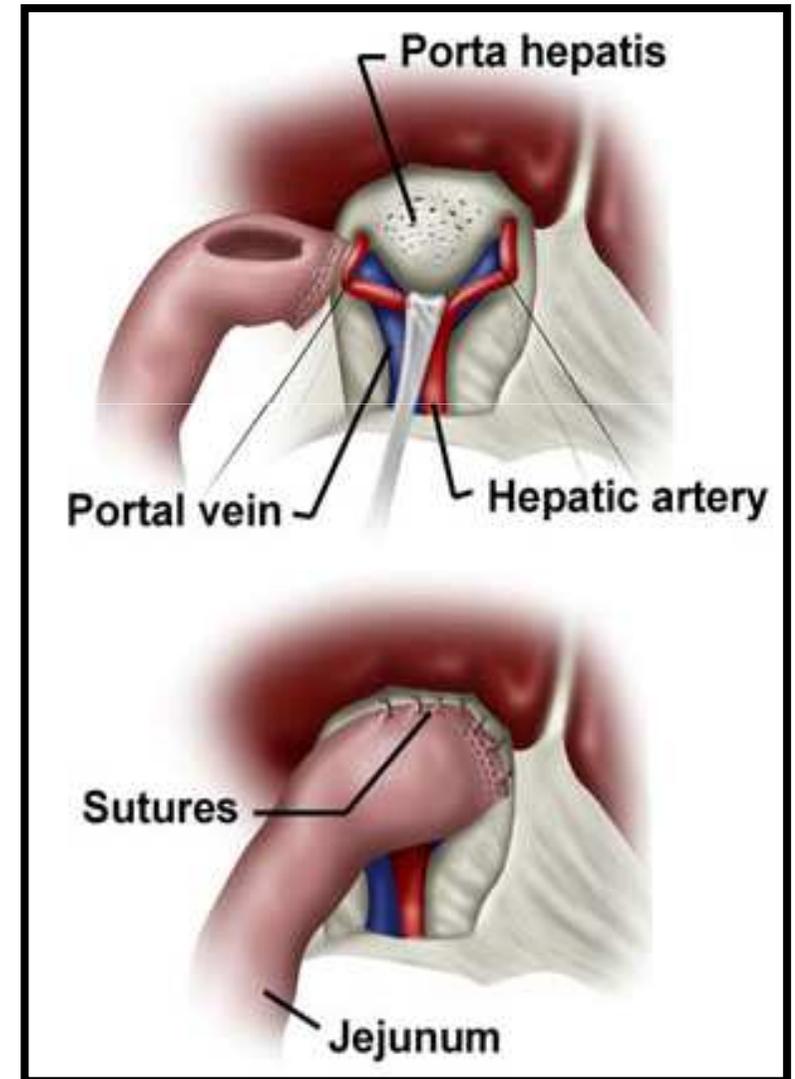
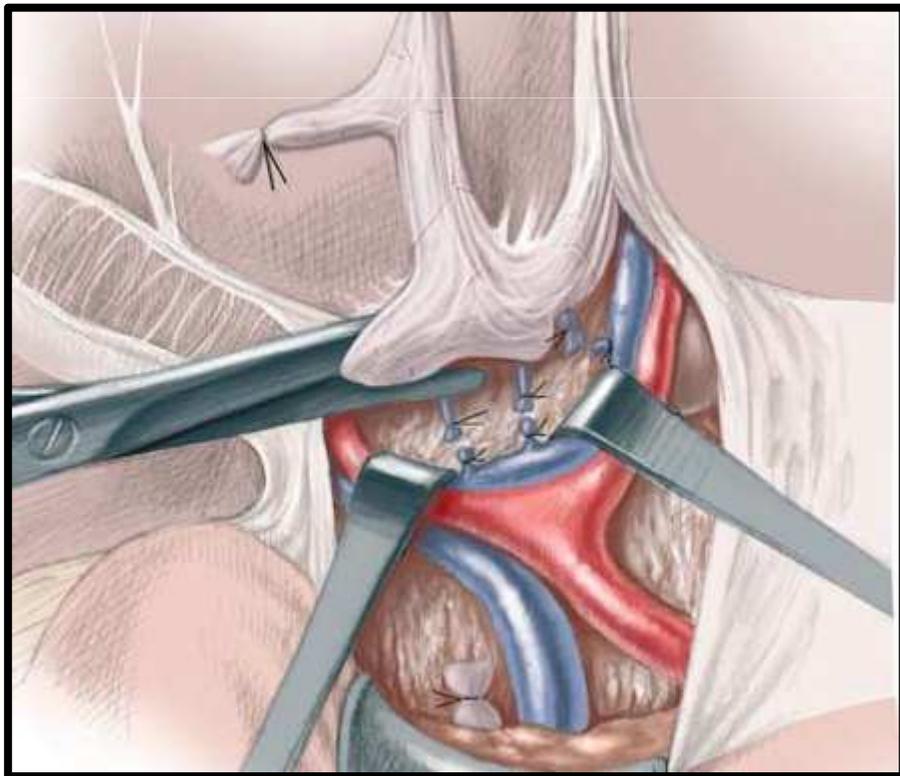




sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento quirúrgico de la atresia de vías biliares





Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento de la atresia de vías biliares

ANTIBIÓTICOS

- Prevención y tratamiento de colangitis en el post operatorio
- Profilaxis (no hay consenso)

CORTICOIDES

- Se han usado en altas dosis por 8-10 semanas con buenos resultados, pero no se alientan debido a sus efectos secundarios
- Faltan estudios randomizados controlados

ACIDO URSODESOXICÓLICO

- En el post quirúrgico y sólo se mantiene si hay flujo biliar



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

FACTORES PRONOSTICOS DE LA CIRUGÍA DE KASAI

- Edad a la cirugía
- Extensión de la fibrosis
- Grado de injuria intrahepática
- Experiencia del centro quirúrgico
- Tipo de atresia

Table 5 - Correlation between patient's age and percentage biliary drainage after portoenterostomy

Patient's age at portoenterostomy (days)	Biliary drainage after portoenterostomy (%)
< 60	70-80
60-90	40-50
90-120	25
> 120	10-20

Source: Sokol et al.⁹



Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento del Síndrome de Alagille y de las colestasis familiares progresivas

- Medidas generales, nutricionales y de control del prurito y la hipercolesterolemia
- Hidratación de la piel
- Ácido ursodesoxicólico, rifampicina, resinas, antagonistas opiáceos
- Control de la función hepática y signos de hipertensión portal, indicadores de progresión a enfermedad crónica terminal con requerimiento de trasplante hepático



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento del trastorno del metabolismo de los ácidos biliares

- Acido cólico: crea una reserva de ácidos biliares que estimula el flujo de la bilis y la absorción de grasa.
- No se comercia en el país, pero puede conseguirse si se confirma el diagnóstico
- El ácido ursodesoxicólico no es efectivo



Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento quirúrgico: Diversión biliar parcial y exclusión ileal

- Descripta hace más de 30 años inicialmente para las colestasis familiares tipo I y II y también utilizada en el Síndrome de Alagille
- Ante el fracaso del tratamiento médico para el prurito
- Previo a la instalación de la fibrosis severa
- Con el objetivo de mejorar la calidad de vida y retrasar la necesidad de trasplante hepático
- Mecanismo: derivación de los ácidos biliares responsables del prurito, favoreciendo el mecanismo de los transportadores deficientes, disminuyendo la recirculación enterohepática

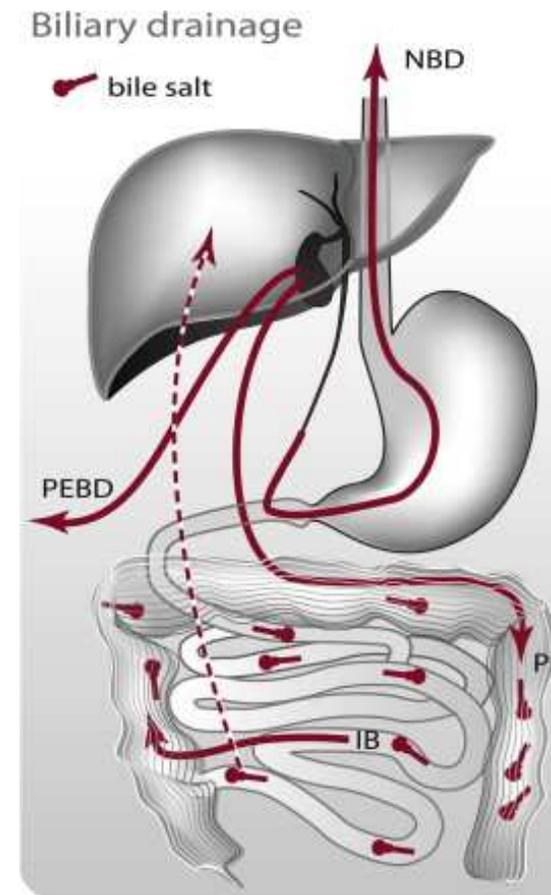


sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Diversión biliar parcial

- Técnica diversión externa: interposición de asa yeyunal entre la vesícula y la pared abdominal, creando una colecisto yeyunostomía
- Variantes: interposición de apéndice o directamente la vesícula a la pared
- Resultados variables según los centros, considerar probabilidad de hepatocarcinoma en Colestasis familiares tipo II





sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Tratamiento de la colestasis asociada a NPT

- Inicio precoz de alimentación enteral
- Ac ursodesoxicólico
- Ciclado de la NPT
- Emulsiones lipídicas basadas en aceite de soja, MCT, aceite de oliva y aceite de pescado (SMOF), altos en omega 3



sano
mejor

Opciones terapéuticas en la colestasis neonatal

Indicaciones de trasplante

- Cirrosis hepática progresiva, con deterioro de la función hepática o complicaciones: hipertensión portal, ascitis refractaria, detención del crecimiento

PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease)

- Bilirrubina
- RIN
- Estado nutricional
- Albúmina

Conclusiones

La valoración y tratamiento de la colestasis neonatal requiere de un equipo multidisciplinario

- Neonatólogo, intensivista
- Hepatólogo
- Especialista en errores congénitos del metabolismo
- Laboratorio
- Cirujano
- Patólogo
- Equipo de trasplante hepático

Conclusiones

- La colestasis puede estar presente en múltiples entidades de presentación neonatal
- Es fundamental establecer medidas de urgencia en presencia de insuficiencia hepática o antecedentes obstétricos
- Valorar SIEMPRE el color de las deposiciones, y jerarquizar la acolia como atresia de vías biliares hasta que se demuestre lo contrario
- No demorar la consulta al hepatólogo ni la derivación precoz a centro de alta complejidad

MUCHAS GRACIAS

