

*Congreso Argentino de Hepatología Pediátrica*

---

**Guías de evaluación de colestasis neonata  
NASPGHAN/ESPGHAN**

---

# 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

*\*Rima Fawaz, †Ulrich Baumann, ‡Udeme Ekong, §Björn Fischler, ||Nedim Hadzic, ¶Cara L. Mack, #Valérie A. McLin, \*\*Jean P. Molleston, ††Ezequiel Neimark, ‡‡Vicky L. Ng, and §§Saul J. Karpen*

mité: 11 miembros Sociedad Gastroenterología, Hepatología  
Nutrición de Norteamérica y Sociedad Gastroenterología,  
patología y Nutrición Europea

***Guía clínica práctica actualizada*** para el diagnóstico de colestas  
onatal

cer foco en Atresia de Vías Biliares reconociendo que la mayoría  
la causas de colestasis son de otro origen

etende ser flexible e individualizada a cada paciente y práctica

o crear patrones uniformes para todos los niños

## ***Biografía***

Se realizó una búsqueda sistemática de datos de relevancia en PubMed y MEDLINE de 2002 a 2015. Sólo artículos en inglés y en seres humanos

## ***Grados de Evidencia***

Se realizó un grado en clasificación de la literatura y asignado según Método de Grados de Evidencia y Clasificación de las Prácticas de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado : grupo de trabajo de Recomendaciones para la Prevención y Desarrollo de Clasificación

Para cada recomendación se le asigna un grado (que refleja beneficio/riesgo) y nivel (evaluación de la fuerza o certeza)

## Antecedentes

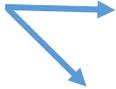
**Definición Colestasis** → disminución producción o flujo de bilis  
retención dentro del hígado de los componentes que normalme  
vertidos en el intestino

Se reconoce por elevación de Bilirrubina conjugada y ácidos  
biliares que evidencian la disfunción hepatobiliar

*Colestasis y aumento de BD no son sinónimos pero  
frecuentemente están ligados. Marcador clínico práctico*

Distinguir Ictericia de colestasis.

***Colestasis es condición generalmente patológica que requiere  
diagnóstico y tratamiento específico.***

**CLASIFICACIÓN**  biliar – obstructiva (extra-intrahepática)  
hepatocelular

Prevalencia 1 en 2500 RN término

Primeros meses causas: 25-40% Atresia Vías Biliares  
25% desordenes genéticos varios

## ESIA DE VIAS BILIARES

sa frecuente de colestasis en los primeros 3 meses vida

valencia 1 en 6000 RN vivos en Taiwan

1 en 12000 EEUU

1 en 19000 Cánada

1 en 18000 Europa

Clasificación {

- no sintromico (84%)
- al menos 1 deformación sin defecto de lateralidad
- con defecto lateralidad (10%). Anomalías esplénicas

logía desconocida. Teorías patogénicas múltiples

---

***Momento de diagnóstico es fundamental para realizar Portoenteroanastomosis (cirugía Kasai) y optimizar la recuperación de flujo biliar***

---

ai

~ 60 días de vida 70% reestablecerá flujo

> 90 días < 25% presentan flujo

la mejor evolución (no evaluación sistemática) → equipos experimentados  
centros especializados

diagnóstico tardío: controversial.

recuperación flujo 13 - 35% diagnosticado > 90 días

**solución largo plazo 743 pacientes AVB**

**sobrevida hígado nativo: 2 años 57,1%**  
**5 años 37,9%**  
**10 años 32,4%**  
**15 años 28,5%**

**operación Kasai se realizara antes de 46 día, disminuiría un 5,7 % el total de trasplantes anuales en menores de 16 años en Francia**

*Pediatrics 2009, 123:1280*

**necesidad de pesquisa neonatal: aplicación tarjetas colorimétricas de materia fecal**

*Hepatology 2011; 53:20*

# COLESTASIS: ENFERMEDADES MONOGÉNICAS - MALFORMACIONES

<b>Enfermedad</b>	<b>Presentación</b>	<b>Rx</b>	<b>Gen</b>	<b>Funciones</b>
<b>Enfermedades multisistémicas</b>				
<b>Alagille</b>	Colesterol GGT ↑ hallazgos ojos y corazón AP en ocasiones no diagnóstica edad temprana	anomalías vertebrales	JAG 1 NOTch2	Ligando señaliza Receptor Jagged
<b>ARC</b>	Piel laxa. Tubulopatía renal Contracturas		VPS33B; VIPAR	Recicla proteína membrana baso sorting proteínas canaliculares en bilis
<b>Enfermedades multisistémicas</b>	multisistémica		Numerosos genes	Alteración N – O glicosilización. Alteración función
<b>Cistinosis Quística</b>	Aumento Cl sudor Proliferación ductular		CFTR	Canal de Cl

<b><i>Enfermedad</i></b>	<b><i>Presentación</i></b>	<b><i>Radiología</i></b>	<b><i>Gen</i></b>	<b><i>Función</i></b>
<b><i>Enfermedades mitocondriales</i></b>	multisistémica		Genes nucleares y mitocondriales	Replicación m Traslocación p Transporte ele
<b><i>Enfermedad de Colangitis biliar recidivante y ictericia</i></b>	Hipotricosis. Alopecia. colestasis		CLDN1	Claudin 1. un estrechas
<b><i>Deficiencia de la hormona de crecimiento</i></b>	Ductopenia. Hormonas pituitarias↓. Insuficiencia suprarrenal	RNM microadenoma o ausencia silla turca		
<b><i>Enfermedad de la hormona de crecimiento 21</i></b>	Fenotipo típico		desconocido	desconocido

## ANORMALIDADES VIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

<i>Enfermedad</i>	<i>Presentación</i>	<i>Radiología</i>	<i>Gen</i>	<i>Fuente</i> G
<i>Acolia biliar</i>	AP: proliferación ductular, trombos biliares. Acolia	Situs o alteraciones vasculares 5 -10% Probable ausencia vesícula		
<i>Quiste colédoco</i>	Masa abdominal alargada	Ecografía		

## ANORMALIDADES VIA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

<i>Enfermedad</i>	<i>Presentación</i>	<i>Radiología</i>	<i>Gen</i>	<i>Función Gen</i>
<i>Colocolitiasis</i>	Acolia	Ecografía- colangiografía intraoperatoria	ABCB4	MD
<i>Colangitis destruente periductal</i>	GGT > 800UI/l AP: destrucción de pequeños ductos	Colangiografía intraoperatoria: Ductos seccionados		

# ENFERMEDADES HEPATOCELULARES

<b>Enfermedad</b>	<b>Presentación</b>	<b>Radiología</b>	<b>Gen</b>	<b>Función Gen</b>
<b>Deficiencia de <math>\alpha 1</math> tripsina</b>	GGT gral. Alta, alfa 1 tripsina baja. Pi ZZ o SZ		SERPINA 1	antiprot
<b>Defecto de la <math>\alpha</math> oxidación de los Ac grasos</b>	GGT usualmente normal Espectrometría masa de acidos urinarios. Posibilidad cirrosis y deficiencia de vit liposolubles		CYP7B1m AKR1D1 (SRD5B1) HSD3B7	deficiencia de esterol 7 hidroxilasa 3oxoesterol 5 $\beta$ reductasa  Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxisteroide C27-esteroides dehidrogenasa
<b>Defectos de conjugación de los Biliares</b>	Espectrometría de Masa de Ac biliares urinarios		BAAT;BAL	Ausencia de conjugación

## ENFERMEDADES HEPATOCELULARES

<i>Enfermedad</i>	<i>Presentación</i>	<i>Radiología</i>	<i>Gen</i>	<i>Función</i>
	GGT normal o baja Diarrea crónica. Biopsia electromiografía		ATP8B1	Traslocasa fosfolípidos exterior al in de membrana canalicular (flipasa)
	GGT baja o normal. Biopsia y electromiografía		ABCB11	Bomba exportadora sales Biliare
	GGT elevada		ABCB4	Flipasa de fosfatidilcolina transportada bilis

## ENFERMEDADES HEPATOCELULARES

<i>Enfermedad</i>	<i>Presentación</i>	<i>Radiología</i>	<i>Gen</i>	<i>Función</i>
<b><i>Deficiencia de la proteína 2 de unión de la bilirrubina</i></b>	Colestasis severa		TJP	Falla en la unión de la bilirrubina y la localización de la proteína
<b><i>Coolestasis neonatal idiopática (hepatitis Neonatal)</i></b>	GGT y FAL 200 -400 UI/L AST-ALT 80-200UI/L AP sin signos de obstrucción		ATP8B1; ABCB11; ABCB4	Polifomias de FIC1 poliformes MDR3(F)

## ENFERMEDADES INNATAS DEL METABOLISMO

<i>Enfermedad</i>	<i>Presentación</i>	<i>Radiología</i>	<i>Gen</i>	<i>Función g</i>
<b>Deficiencia de Citrato Licopoyl-CoA sintetasa</b>				
<b>Deficiencia de Citrato Licopoyl-CoA sintetasa</b>	Enzimas normales o ligeramente aumentadas		SLC25A13	Transporte de aspartato y glutamato mitocondrial

## **Enfermedades innatas del metabolismo**

<b>Enfermedad</b>	<b>Presentación</b>	<b>Radiología</b>	<b>Gen</b>	<b>Función</b>
-------------------	---------------------	-------------------	------------	----------------

### **METABOLISMO CARBOHIDRATOS**

<b>Galactosemia</b>	Colestasis y disfunción hepática		GALT	Galactosa 1-4-epimerasa
---------------------	----------------------------------	--	------	-------------------------

### **METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS**

<b>Fenilcetonuria tipo 1</b>	Falla hepática. Síndrome de Fanconi. Convulsiones		PAH	Fumarilacetofumaramasa
------------------------------	---	--	-----	------------------------

## Enfermedades innatas del metabolismo

<i>Enfermedad</i>	<i>Presentacion</i>		<i>Gen</i>	<i>Función</i>
-------------------	---------------------	--	------------	----------------

### DEFICIENCIA METABOLISMO LÍPIDOS

<b>Deficiencia de esfingomielinasa (Enfermedad de <i>Tay-Sachs</i> o <i>Niemann Pick C</i>)</b>	Colestasis. Esplenomegalia		NPC1	Esfingomielinasa ácida
<b>Deficiencia de lipasa ácida lisosomal (Enfermedad de <i>Wolman</i>)</b>	Hepatomegalia Características de Hígado Graso (fallo hepático neonatal)		LIPA	Lipasa ácida lisosomal

## ***Evaluación de Ictericia***

Ictericia se hace evidente clínicamente  $> 2,5 - 3$  mg/dl

La determinación visual de ictericia es dificultosa y aún mayor estimar su valor

de ictericia a las 2 semanas de vida  $\rightarrow 2,4-15\%$  RN

## ***Recomendaciones***

***Ictericia en niño alimentado con fórmula  $> 2$  semanas de edad debe determinarse BT y BD (1 A)***

***En niños con alimentación materna, con apariencia sana y buen crecimiento pueden ser seguidos clínicamente hasta 3 semanas y si persiste ictericia realizar BT y BD (1 A)***

**Medición sérica de Bilirrubina siempre debe ser fraccionada en no conjugada (indirecta) y Conjugada (directa) (1 A )**

**Para estas guías BD o Conjugada > 1,0 mg/dl ( 17 $\mu$ mol/L) se define como anormal y garantiza diagnóstico (1 A)**

Definición de colestasis: **BD como 20% de BT es fisiologicamente y clínicamente complejo**

Ictericia por leche materna junto con ictericia fisiológica → Causas más frecuentes

**Ictericia leche materna.** Autolimitada. Contiene  $\beta$  gluconoridasa que desconjuga BD y aumenta circulación enterohepática así como inhibidores de las enzimas hepatocitarias que conjugan Bi

# ***TORIA - PARAMETROS DE INTERES CLÍNICO EN COLESTA***

## ***STORIA FAMILIAR***

sanguinidad

Incremento de enfermedades autosómicas recesivas

lestasis en padres y hermanos

FQ. Déficit alfa 1 antitripsina; CIF; Sind Alagille

erocitosis y otras anemias  
molítica

Agrava Colestasis

## ***STORIA PRENATAL***

hallazgos ecográficos prenatales

Quiste de colédoco. Coledocolitiasis  
Anormalidades intestinales o  
relacionadas a síndromes

estasis embarazo

Heterocigotas para mutación gen CL  
Enfermedades mitocondriales

la hepática Aguda del Embarazo

Deficiencia de ácidos grasos cadena  
larga (LCHAD)

fección materna

TORCH infección

## **TORIA PERSONAL NIÑO**

d gestacional

Prematuridad como factor riesgo  
hepatitis neonatal

nólisis Aloinmune, Def glucosa 6 P  
hidrogenasa, Hidrops fetal

Aumenta riesgo colestasis neonatal

cción neonatal

Infección urinaria, sepsis, CMV, HIV,  
sífilis, etc

quisa neonatal

Hipotiroidismo, galactosemia, FQ

o alimentación

Galactosemia, fructosemia, Colestas  
asociada Nutrición Parenteral

## **TORIA PERSONAL NIÑO**

cimiento

Enfermedades genéticas y metabólicas

ón

Displasia septo-óptica

ición

CIF1, Proteína de unión estrecha

nitos

Enf metabólicas, Obstrucción intestinal  
Retraso eliminación: FQ,  
panhipopituitarismo

osiciones

Diarrea: enf metabólicas, infecciones

or deposiciones

Acolia: colestasis. obstrucción biliar

**la sólo es identificada por el 63% de padres y cuidadores** Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed 2012; 97

## ***ATORIA PERSONAL NIÑO***

Características orina: olor y color

Coluria. Enfermedades metabólicas

Grado

Coagulopatía. Deficiencia vit K

Reactividad. Letargia

Enf metabólica, sepsis,  
panhipopituitarismo

Dolor abdominal

Enterocolitis necrotizante, atresia  
intestinal

## ***Hallazgos físicos en niños con colestasis neonatal***

Estado salud	Regular a malo en enf infecciosas y metabólicas
Estado general	Características dismórficas: Sind Alagille
Examen visual. Lámpara hendidura	Infecciones congénitas y de depósito. Displasia s óptica. Cataratas
Audición	Infecciones congénitas. FIC1.TJP2.Enf mitocond
aluación cardiológica: s. Signos Insuf cardíaca	Enf cardíaca Congénita: Sind Alagille, Sind de atr vías biliares malformaciones esplénicas
Examen abdominal	Ascitis. Tamaño y consistencia hígado y bazo. Circulación colateral. Masas abdominales. Hernia umbilical
<b><i>Examen deposiciones</i></b> <b><i>CRUCIAL</i></b>	Acólicas o hipopigmentadas sugieren Atresia biliar obstrucción
Examen neurológico	Vigor. tono

## **Pruebas Acólicas**

Sólo 63% de los padres y cuidadores identifican correctamente

## **Pruebas colorimétricas**

92,5 % efectividad en Taiwan  
costo efectiva en Canadá

**no se han implementado sistemáticamente en Europa ni EE UU**

## **Recomendaciones**

**Examen clínico completo es crucial para una correcta evaluación de la colestasis neonatal. Debe darse especial atención al aspecto enfermo, hepatomegalia y esplenomegalia. ( 1 A )**

**Realización directa del color de las deposiciones es un aspecto clave en la evaluación completa del niño con colestasis ( 1 A )**

# ***EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA***

## **evaluación laboratorio**

la a definir la etiología, severidad de la enfermedad hepática y detectar  
pciones tratables

**TERMINACIÓN INICIAL Y CRÍTICA** → **BD ELEVADA**

**T bioquímicos** → **AST, ALT, FAL, GGT, T. Quick- RIN, Albúmina, glucosa**

↑ **con BT o BD ALT normal** puede ser enfermedad GR o muscular

es más elevado en neonatos que en niños mayores

esta ↑ en colestasis neonatal salvo CIF1; CIF 2, alteración síntesis Ac biliar  
ciencia de proteínas de unión estrecha

menor valor como marcador de enf hepática por sus variaciones con  
nimiento

ulopatía que no corrige con vit K hace pensar Enf aloinmune del Recién Na  
medad metabólica o sepsis

*cia en niños de más 14 días:*

*ria gestacional, familiar, examen físico completo*

***minación de BT y BD***

e sospecha ***Colestasis ( ↑ BD) Estudio Sistemático***

## OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN EN COLESTASIS NEONATAL PERSISTENTE

**1 :** *Después de establecida colestasis, identificar enfermedad tratables así como determinar severidad enfermedad*

**Sangre:** Rto blancos con fórmula, BT, BD, AST, ALT, FAL, GGT, Glucosa; Albúmina, TP RIN,  $\alpha$  1 antitripsina (nivel y fenotipo Pi), TSH T4

**Orina :** orina completa, urocultivo, Cuerpos reductores (descartar galactosemia)

**Resultado de la Pesquisa Neonatal:** Hipotiroidismo y galactosemia  
enfermedades tratables

**Eventualmente Cultivos sangre, orina y otros fluidos** especialmente si el niño  
impresiona clínicamente  
enfermo

**Ecografía abdominal** en ayunos

**el 2 :**

**objetivo completar la evaluación en acuerdo con el Gastroenterólogo- hepatólogo pediátrico**

**General:** TSH, T4 ,ácidos biliares , cortisol

### **Evaluación de etiologías específicas**

**Metabólico:** Amonio, lactato, colesterol, Hb, galactosa 1 fosfato u transferasa, succinilacetona y acidos orgánicos en o  
Considerar sales biliares urinarias

**Infecioso :** PCR CMV; herpes, listeria

**Genético:** en acuerdo con especialista Hepatólogo  
panel de genes o secuenciación de exones

**Test del sudor** (tripsinógeno inmunoreactivo o test genético CFTR)

**Telerradiografía Tórax:** evaluar pulmones y corazón

**Anormalidades de la columna** ( vertebras en ala mariposa)

**Ecocardiograma:** anomalidades cardíacas como Sind Alagille

**Colangiograma**

**Biopsia Hepática** (momento y enfoque de acuerdo a la institución y experiencia)

***Consultas con otras especialidades***

Oftalmología

Metabólico- genética

Cardiología – Ecocardiograma

Cirugía pediátrica

Nutrición

evaluación por imágenes

***ecografía abdominal***

modo más simple y no invasivo para determinar obstrucción de vía biliar, dilatación del conducto colédoco, signos de enfermedad avanzada o vasculares y/o esplénica

***ATRESIA VIAS BILIARES***

normalidades morfología de vesícula, falta de contracción con comidas, mala visualización conducto hepático común, diámetro de arteria hepática, mala relación diámetro arteria hepática en relación vena porta, flujo subcapsular



***SUGESTIVOS DE AVB PERO NO PUEDEN CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO***

**sícula pequeña o ausente** → **muchas pero no todas AVB**

Malazgos Porta preduodenal, poliesplenía → **AVB *sindrómica***  
asplenía, heterotaxia, hígado medial

**Hepatobiliar**



**Ver patente flujo biliar por eliminación sustancia trazadora en intestino.**

especificidad ( 68,5- 72,2%)

Resultados de ausencia excreción cuando flujo biliar se encuentra disminuido  
hepatitis Neonatal, Disminución de conductos interlobulares, RN bajo peso,  
estasis asociada a Nutrición Parental

## ***Colangiopancreatografía endoscópica CPRE***

**eficaz. Para diagnóstico AVB** Sensibilidad 86 – 100 %, Especificidad 87-94%. Valor predictivo positivo 88. 96% valor predictivo negativo 100%

***invasivo. Requiere anestesia general y un equipo de endoscopistas pediátricos entrenados***

## ***Colangiografía por RNM Tres Dimensiones***

**Estudio con Cohorte : sensibilidad 99% especificidad 36% para detectar A**

PLoS One 2014;9, e 88268

## ***Colecisto - Colangiografía por punción hepática transcutánea***

**En series reportadas asociada a PBH**

## RECOMENDACIONES

**Ultrasonografía es útil para excluir quiste colédoco y enfermedad por cálculos biliares causando obstrucción de la vía biliar extrahepática. Puede demostrar la ausencia o anomalía de la vesícula biliar, u otras características que sugieren pero no diagnostican Atresia Vías Biliares (1 B)**

**Inteligencia: limitada especificidad imposibilita que sea el único método para diagnosticar Atresia Vías Biliares (1 B)**

**Especificidad limitada de CPRE, Colangiografía, colecistocolangiografía percutánea transhepática hacen que tengan rol limitado para diagnóstico de Atresia Vías Biliares (1 B)**

## STOPATOLOGÍA

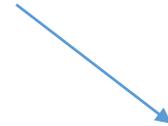
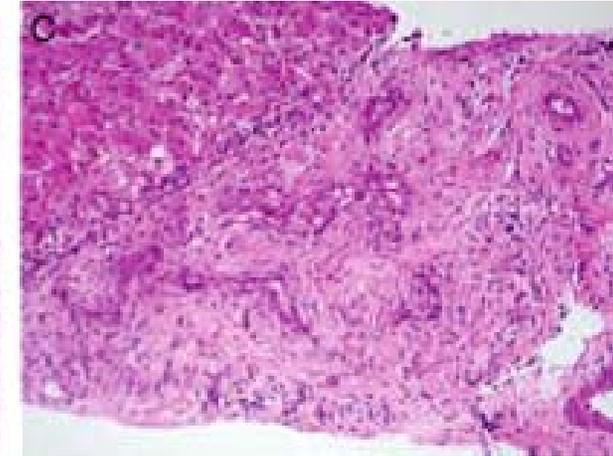
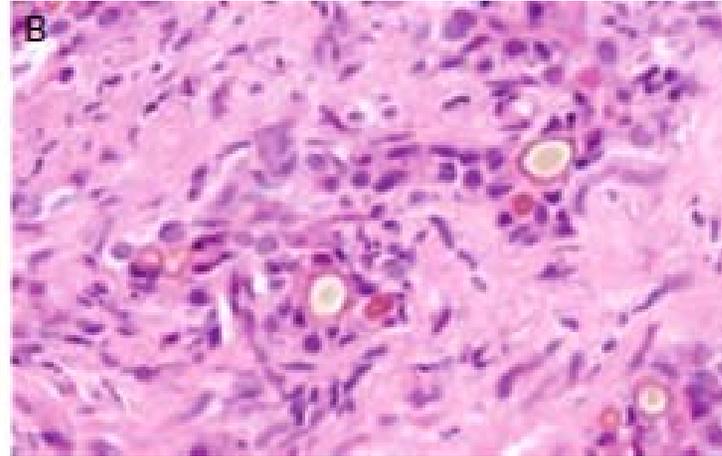
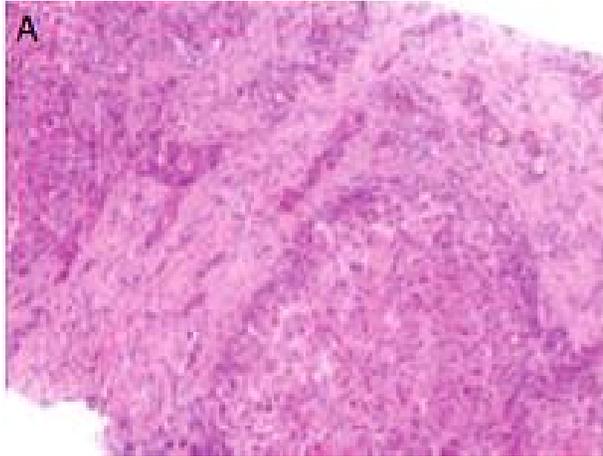
**Atresia hepática: piedra angular** para el diagnóstico de los niños con colestasis. El **experimentado patólogo** pueda dar la **correcta evaluación en 90-95%** de los casos y evitar una cirugía innecesaria en niños con enfermedad intrahepática.

La intervención de los patólogos en obstrucción biliar clínica permite determinar la etiología de la **Atresia Vías biliares en 79 – 98 % con valor predictivo positivo 90,7%**

**Características ABV :** proliferación de ductos, trombos biliares, fibrosis portal perilobular y edema con preservación de la arquitectura lobular hepática. Transformación gigantocelular 20 – 50%

H&E:

MAYOR AUMENTO: TROMBOS BILIARES  
Y COLANGIOLOS DAÑADOS

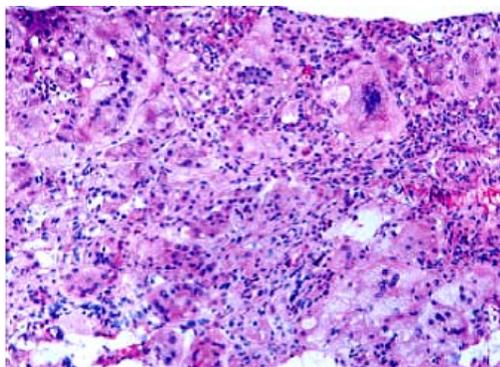


FIBROSIS PERIBILIAR, PROLIFERACIÓN DUCTULAR,  
TROMBOS BILIARES

FIBROSIS PERIBILIAR, COLANGIOLOS  
DESORDENADOS, AISLADO INFILTRADO  
INFLAMATORIO

Los cambios histológicos pueden ser inespecíficos en estadios muy tempranos

## HEPATITIS NEONATAL



Alteración arquitectura lobular, células inflamatorias en espacio portal, transformación gigantomacrocítica

Es importante distinguir entre procesos obstructivos y no obstructivos  
Determinar **fibrosis** que puede ayudar a predecir evolución y decidir si se realiza  
hepatoenteroanastomosis

## RECOMENDACIONES

El diagnóstico histológico por patólogos experimentados con hallazgos de  
degeneración ductular, trombos biliares y fibrosis en momento apropiado es  
el más destacado en la evaluación del niño con colestasis prolongada

Es importante determinar otras causas de colestasis, además de Atresia de Vías biliares

## **Colangiografía intraoperatoria**

colangiografía intraoperatoria y el estudio histológico del ducto remanente es considerado el **estudio definitivo para diagnóstico de Atresia de vías biliares**

embargo en más del 20% puede sugerir diagnóstico incorrecto, en casos de displasia del árbol biliar como Sin Alagille y FQ

se realiza cuando la biopsia hepática sugiere obstrucción biliar o cuando hay suficiente evidencia clínica para este diagnóstico y se deriva el paciente al cirujano

que confirma el diagnóstico AVB por no visualización del árbol biliar, el cirujano procede a realizar portoenteroanastomosis (Kasai). Este estudio debe realizarse especialmente, **sin dilaciones, si el niño tiene más de 6 semanas de edad.**

## RECOMENDACIONES

**Colangiografía intraoperatoria y el examen histológico del ducto remanente** constituye el **estándar de oro** para el diagnóstico de Atresia de Vías Biliares (1 A)

## Conclusiones

La colestasis se presenta como enfermedad hepática que frecuentemente es confundida con la ictericia por aumento de bilirrubina indirecta. La identificación del un niño con colestasis es crucial y es dominio del pediatra.

El estudio de historia y examen clínico cuidadoso junto con determinación de Bilirrubina directa es mandatorio en niños de más de 2 semanas de edad.

***El estudio de colestasis es altamente beneficioso, a pesar de su rareza, de las graves consecuencias de no diagnosticar AVB u otra enfermedad monogénica cuya oportuna intervención puede salvar vidas***

***Vigilancia es crucial*** para identificación de niños con colestasis y su referir a gastroenterólogo o hepatólogo quien es el encargado de diagnóstico definitivo y tratamiento.

**Muchas Gracias**

Dra Patricia Caglio