

Alerta Amarilla: colestasis neonatal

Dra. Margarita Ramonet

Hepatóloga Pediatra

Miembro Titular del Comité Nacional de Hepatología – SAP 2017-2019 Integrante del Programa de Hepatitis Virales – MSN

CONARPE 2019

Rosario, 26 de setiembre del 2019

ICTERICIAS DEL LACTANTE

- Hiperbilirrubinemia INDIRECTA
 - Ictericia Fisiológica: 50 60% de los RN (2° 7° días de vida)
 - Hemólisis
 - S. de Crigler-Najjar
 - Ictericia por Leche Materna
 - Hipotiroidismo
- Hiperbilirrubinemia DIRECTA

COLESTASIS NEONATAL

COLESTASIS NEONATAL

Incidencia: 1:2.500 RNV de término, y 1 en Prematuros

Colestasis: es la alteración del flujo biliar normal secundaria a anormalidades estructurales o moleculares del hígado y/o tracto biliar, que origina la retención en sangre y tejidos de los componentes excretados por la bilis, como la bilirrubina y ácidos biliares.

Puede ser definida, según criterios:

- funcionales
- bioquímicos
- clínicos
- histológicos

COLESTASIS Mecanismos

Producción de bilis en el hígado:

- Alteración en la secreción canalicular desde los hepatocitos.
- Enfermedad primaria de los colangiocitos (mutaciones genéticas, drogas, tóxicos, virus).

Resultado final: alteración en la formación de bilis y de la circulación enterohepática de las sales biliares.

NEONATO

PREDISPOSICIÓN COLESTASIS

Inmadurez de los mecanismos involucrados en la "Formación de Bilis"

> SUSCEPTIBILIDAD infecciones, enfermedades genético-metabólicas, etc.

COLESTASIS NEONATAL Diagnóstico

HEPATOCELULAR

OBSTRUCTIVA

MÉDICO

VS

QUIRÚRGICA



SEMEJANZA BIOQUÍMICA

COLESTASIS NEONATAL

- La identificación de lactantes con Colestasis continúa siendo crucial y es responsabilidad del 1^{er} nivel de atención, que generalmente no está familiarizado con la medición de la BD ni con el control del color de las heces.

COLESTASIS NEONATAL: Diagnóstico diferencial

Colestasis obstructiva	Infecciones	Genético-metabólicas
Atresia biliar	Infección urinaria	Deficiencia de α1 antitripsina
Perforación de la vía biliar	Sepsis bacteriana	Galactosemia Tirosinemia
Litiasis o barro biliar	Sífilis	Fructosemia
Colangitis Escerosante neonatal Enfermedad de Caroli y FHC	Toxoplasmosis	Síndrome de Alagille
Endocrinológicas	Citomegalovirus	Col. intrahepática fliar progresiva
Hipotiroidismo	Herpes simplex	Fibrosis quística
Panhipopituitarismo	Rubeola, HIV	Alteración síntesis de ácidos biliares
Tóxicas	Ecovirus	Niemann-Pick tipo C
Nutrición parenteral total	Parvovirus B 19	Inmunológicas
Drogas (anticonvulsivantes, paracetamol, etc)	<i>Idiopática</i> Col. Neonatal Inespecífica	Hemocromatosis neonatal

OBJETIVOS

- Identificar oportuna y precozmente a todo RN de más de 2 semanas de vida con ictericia y acolia.
- Conocer la historia natural de las diferentes entidades para realizar prevención de las complicaciones.
- Valorar la importancia del trabajo multidisciplinario: neonatólogo, pediatra, hepatólogo y gastroenterólogo.

- Garantizar que todos los RN con colestasis neonatal puedan ser derivados oportunamente.
- Utilizar herramientas clínicas accesibles para realizar la derivación precoz (no demorar con múltiples estudios).
- Resaltar la importancia de la anamnesis, la clínica, el laboratorio e imágenes.

EVALUACIÓN INICIAL DEL LACTANTE ICTÉRICO

- La meta continúa siendo la detección precoz y el diagnóstico eficiente.
- No hay un test de "screening" o tamizaje que puedan predecir cuál lactante ictérico va a desarrollar colestasis.
- Por lo tanto, la detección de colestasis es patrimonio del reconocimiento clínico de ictericia, heces acólicas y/o coluria, por los padres o el 1^{er} Nivel de Atención.
- La recomendación es que cualquier RN que presente Ictericia a las 2 semanas de vida debe ser evaluado con la determinación de bilirrubina total y directa.

DIAGNÓSTICO

La consulta de un RN por ictericia de más de 2 semanas de vida Bilirrubina total y directa:

- BD anormal ↑ 20% de la BT (> 1.0 mg/dl)
- Visualización del color de la materia fecal: hipo-acolia
- Ecografía abdominal: vesícula presente o ausente; signo del cordón fibroso; malformaciones vasculares, etc.
- Biopsia hepática: proliferación ductular, estasis hepatocitaria, y canalicular y fibrosis.
- Laparotomía/laparoscopía exploradora con colangiografía.

COLESTASIS NEONATAL Criterios clínicos

- Valoración del color de las deposiciones durante 10 días.
- Peso de nacimiento.
- Edad de comienzo de la acolia.
- Hepatomegalia.

Seguridad diagnóstica: 82%

Arch Franc Ped 1977.

Búsqueda de diferentes estrategias destinadas a identificar al RN o lactante ictérico > 14 días, para realizar el diagnóstico diferencial entre la <u>Atresia</u> <u>Biliar</u> y las otras etiologías

- Criterios clínicos (1977)
- Detección de ↑ de Bilirrubina Directa: "Alerta Amarilla" (1993)
- Detección de hipo o acolia: tarjetas (1995)
- Color de la piel: una barrera para la derivación precoz de niños con Atresia Biliar (2012)

El "screening" o tamizaje debe cumplir los siguientes requisitos:

- 🟓 disponible
- 🐤 fácil realización
- 🟓 bajo costo
- 🟓 no invasivo
- 🏓 inocuo

Razones que justifican el "screening" o tamizaje

- Un procedimiento que permita reconocer la enfermedad lo antes posible, desde los primeros síntomas.
- Ventaja: búsqueda activa de la enfermedad, mejora el pronóstico.
- Tamizado: aplicación de una prueba en escala masiva, para identificar los que posean alta probabilidad de padecer una determinada enfermedad.
- Contar con los recursos materiales y científicos para tratar los casos hallados.

Historia natural de la implementación de las tarjetas colorimétricas

biliary atresia

Akira Matsui Masami Dodoriki

THE LANCET 1995. Vol. 345, № 8958, p. 1181.

1995

A. Matsui Lancet

2004 - Poster - París 2° Cong. Mundial de Gastroenterología Pediátrica

Kamera da Nistratodos de la Alexida PROYECTO DE LEY El Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina,

reunidos en Congreso, etc. sancionan con fuerza de ley:

ARTÍCULO 1º.- Es obligatorio en todo el territorio nacional la investigación masiva con la

Las pesquisas para el diagnóstico precoz de la colestasis pennatal deberán.

2014 Proy. en Cám. de Senadores Pcia. Bs. As.



2016 - Ley 1129 Tierra del Fuego

RESULTADOS

- ✓ Perseverancia
- ✓ Factibilidad
- Accesibilidad
- Legislación









2013 Arch Arg Ped



2015 Contactos Río Grande



2018 Reglamentación de la Ley

Junio 2019 Implementación de la Ley

Screening for biliary atresia

Akira Matsui Masami Dodoriki

THE LANCET 1995. Vol. 345, № 8958, p. 1181.

Screening for biliary atresia

SIR—Biliary atresia affects 1 in 10000-14000 live-born infants world wide and is an intractable disease with a 10-year survival rate of 16% in Japan.¹ Survival is related to the age when a Kasai operation is done; early identification of affected infants is essential to allow effective surgery by age 8 weeks.² To identify infants who need investigation to exclude biliary atresia we are currently carrying out mass screening in Tochigi Prefecture, Japan, by use of a series of colour picture cards depicting normal and pale-pigmented stools (figure). We pass these cards to mothers after delivery at maternity hospitals. Just before the 1-month health check

Please write the appropriate number in the

3	square below a few days before your baby one-month health check and do not forget to bring this card on the day of the healt check.
	The stool colour of your baby most resembles
	No.
	Date when you wrote the above number
	Name of your baby Birthday of your baby Name of the mother
() () () () () () () () () ()	The hospital where your baby was born
218	Columns for the Doctor. When a mother chooses one of the number from 1 to 4, please fill up the followin blanks after you see the infant. Jaundice (none, mild, severe) Stool colour you saw (No.) If the number is from 1 to 4, please call a as soon as possible (Tel. 8285-44-2111).

Figure: English version of stool colour card (second edition)

mothers are asked to compare the stool colour of their infants with 8 colours printed on the card. They are requested to fill in a corresponding number and to take the cards to their doctors. Doctors at the 1-month health check look for jaundice and check the stool colour when mothers report a number corresponding to a pale-pigmented stool (no 1-4) and call us if they consider the infants lack bile pigments in the stools.

We screened 17 641 infants from Jan 1, 1994, to Jan 31, 1995 and identified 2 of 3 infants with biliary atresia during the period. The test-positive rate, positive-predictive value, and false-negative rate remained at 1.06%, 1.04%, and 50% with the first edition of the card but improved to 0.11%, 11.1%, and 0 with the second edition introduced from August, 1994. The main difference between the editions was that the latter included bright yellow as no 5. The Kasai operation was done at 35 and 69 days of age while the first edition was used, compared with 45 days of age while the second edition was used. 2 more patients have been identified with the second edition card and operated on at 58 and 42 days of age.

Screening with stool colour cards appears to be effective for identification of infants with suspected biliary atresia. Although it is impossible to eradicate jaundice from all infants with biliary atresia operated on before 60 days of age, the above screening is easy and inexpensive and will increase the number of infants with biliary atresia identified at 1 month of age. This will be reflected in an increased number undergoing the Kasai operation before 60 days of age by experienced paediatric surgeons, which could improve the 10-year survival rate to 70% and decrease the risk of infants requiring liver transplantation under 1 year of age.

*Akira Matsui, Masami Dodoriki

Departments of *Paediatrics and Medical Photography lie

Departments of *Paediatrics and Medical Photography, Jichi Medical School, Tochigi 320–04, Japan

- Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan. Lancet 1994; 343: 925.
- 2 Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; i: 421-23.

Screening for Biliary Atresia

Akira Matsui

Masami Dodoriki

THE LANCET 1995. Vol. 345, № 8958, p. 1181.



Please write the appropriate number in the square below a few days before your baby's one month health check and do not forget in bring this card on the day of the health check

The stool colour of your baby most resembles

No.

Date when you wrote the above number

Name of your baby
Birthday of your baby
Name of the mother
The hospital where your baby was born

Columns for the Doctor.

Thanks for your cooperation

When a mother chooses one of the numbers from 1 to 4, please fill up the following blanks after you see the infant.

Jaundice (none, mild, severe)

Stool colour you saw (No.)

If the number is from 1 to 4, please call us as soon as possible (Tel. 0285-44-2111)

- El Programa Nacional fue iniciado en Tochigi Prefecture. (Dr. Akira Matsui. Japón)
- De los 17.641 niños que se les realizó el screening en el período del 1° enero '94 al 31 de enero '95, se identificaron 2 de 3 niños con atresia biliar.



- Kasai: entre los 35 y 69 días (1° ed.); 42 y 45 días (2° ed.)
- Sensibilidad = 100%, especificidad = 99.9%
- Conclusión: La pesquisa con las tarjetas colorimétricas de la materia fecal parecen ser eficaces en la identificación de niños con sospecha de atresia.



Sección Gastroenterología Pediátrica

Hospital Nacional P.A.Posadas - V. Sto. Haedo

Provincia de Buenos Aires

Teléfono: (011) 4469-9300 int. 1511

Fax: (011) 4469-9220

Screening para lactantes de un mes con tarjeta colorimétrica

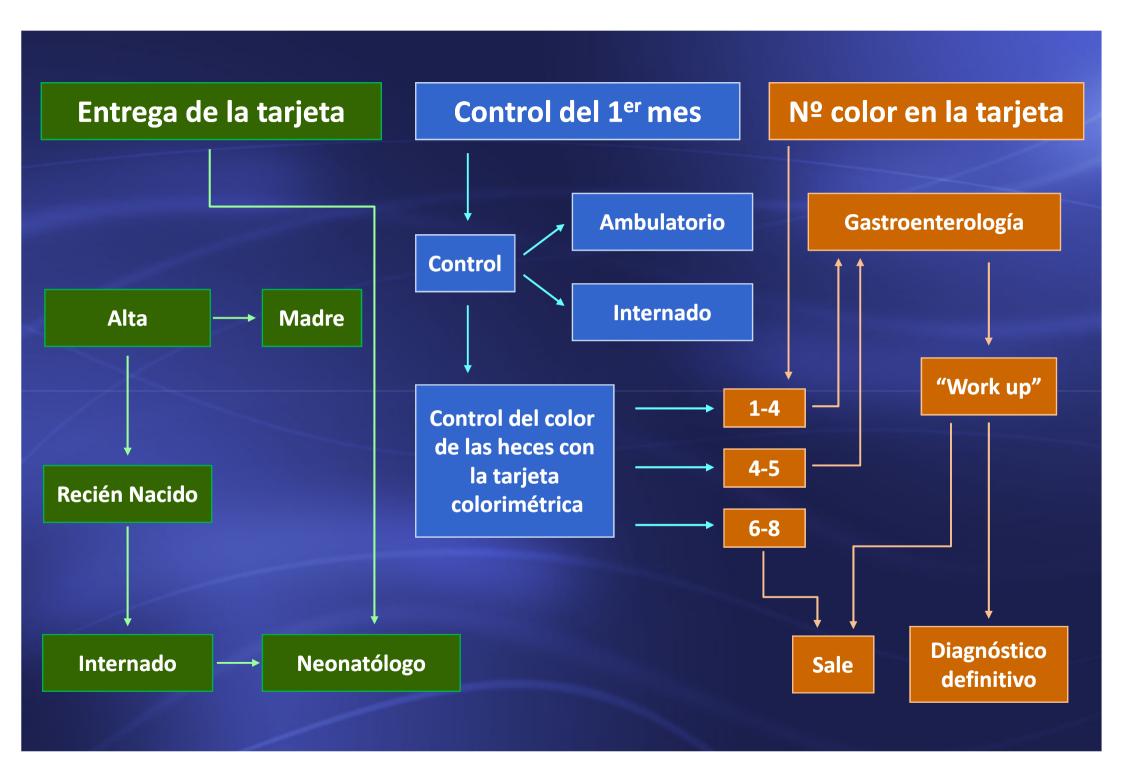


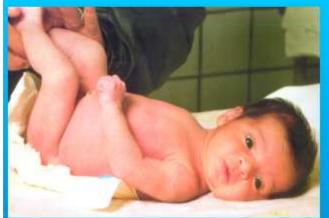
Versión en castellano utilizada en el Programa Piloto del Hospital Nacional Prof. A. Posadas

Comienzo del estudio 1999

Screening para lactantes de un mes con tarjeta colorimétrica

Objetivo	Identificar a RN con heces hipo o acólicas en el control del 1 ^{er} mes para descatar AB.
Diseño	Estudio piloto, prospectivo, observacional.
Criterio de Inclusión	Todos los Recién Nacidos en el Centro Obstétrico del Hospital Posadas y controlados durante el 1 ^{er} mes de vida.





Sra. Mamá:

¿Trajo la Tarjeta?

2

Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1er mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.

El color de la materia fecal de mi hijo se parece al Nº

Fecha /

HC Nº:

Fecha de Nacimiento:

Hospital donde nació:

Nombre de la madre:

Fecha de control:

Para completar por el médico

Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta Ictericia (No, Moderada o Severa).

Si el Nº corresponde del 1 al 4, por favor comunicarse lo antes posible con:

Sección Gastroenterología Pediátrica Hospital Nacional P.A. Posadas - V. Sto. Haedo Provincia de Buenos Aires Teléfono: (011) 4469-9300 int. 1511

Fax: (011) 4469-9220

RESULTADOS

Duración del estudio: 1º agosto 1999 al 31 julio 2002



Ningún caso de atresia biliar fue detectada durante el período de screening

Hallazgos bioquímicos, ultrasonográficos e histológicos

Caso	BD mg %	AST/ALT IU/ L	FA / γGT IU/ L	Colesterol mg %	Ecografía	Biopsia Hepática	Diagnóstico (edad)
1	3,8	207 / 96	1901 / 513	299	Vesícula pequeña	Pobreza de ductos biliares	Síndrome de Alagille (<mark>42 d)</mark>
2	3	150 / 80	1660 / 310	151	Vesícula normal	Hepatitis inespecífica	Hepatitis Luética (<mark>37 d)</mark>
3	12	340 / 225	771 / 56	250	Vesícula normal	Transformación Giganto celular	Hepatitis Neonatal Idiopática (39 d)
4	2,6	167 / 97	2377 / 1446	308	Litiasis	Colestasis canalicular y hepatocitaria	Litiasis Biliar (35 d)

2º Etapa - Instrumentación del "screening" como rutina. Período 2002-2014

- Inclusión de las tarjetas colorimétricas como parte del screening de rutina en el período neonatal.
- Tasa de retorno (no medida).
- 4 niños nacidos en nuestro hospital, fueron controlados con las tarjetas colorimétricas en salas periféricas, comprobándose heces hipocólicas. Dichos hallazgos fueron referidos por teléfono. Una rápida respuesta de nuestro centro, posibilitó el diagnóstico de AB y la realización de op. de Kasai (a los 38, 44, 50 y 42 días de vida).
- 2 niños nacidos y controlados en el hospital, se les realizó diagnóstico de AB y operación de Kasai a los 48 y 43 días.

CONCLUSIONES

- La baja tasa de retorno (33,9%) en el control del 1^{er} mes dificulta la detección precoz de una patología de baja frecuencia.
- Nuevos esfuerzos deben estar dirigidos para desarrollar Programas Educacionales para instruir a madres y al Equipo de Salud acerca de la importancia del control del color de las heces en el RN antes del control del 1^{er} mes.
- La detección precoz de otras entidades, se benefician con un tratamiento médico específico.
- El "screening" con las tarjetas colorimétricas puede ser de utilidad para descartar otras causas de Colestasis Neonatal.

STOOL COLOR CARDS SCREENING FOR INFANTS AGED ONE MONTH

Gómez S, MD; Ramos S, MD; Morise S, MD; Parga L, MD; Caglio P, MD; Di Micheli M. MD: Ramonet M. MD: Garsd A. PhD.

Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas", Maternal and Infant Department Service of Pediatrics, Section of Gastroenterology and Nutrition. Service of Neonatology. Buenos Aires. ARGENTINA - Contact address: mramonet@intramed.net.ar



STOOL COLOR CARDS SCREENING FOR INFAITS AGED ONE MONTH
Gomes S, Ramos S, Maries S, Parga L, Caglin P, Di Mchel M, Rammed M, Garsd
A, PRD, Ringola Mosician Error A Possional common cause of obstruction jurisdic in
the first free months of Mo (110,000 live births). Prognosis depends on early
diagnoses and Pearls.

diagnosis and treatment. Aim: To identify infants aged one month with pale stools matching stool color cards by

INTRODUCTION

Neonatal cholestasis is the presenting sign for a group of diseases which continue to pose a diagnostic challenge to the nediatrician

Cholestasis in young infants has multiple etiologies resulting from a heterogeneous set of insults: infections, metabolic disorders, anatomic anomalies, etc.

Because surgically correctable cases require early diagnosis and institution of therapy, the evaluation of cholestatic infants should never be delayed.

AIM

To identify infants with pale-pigmented stools at one-month of age who need screening to rule out biliary atresia.

DESIGN

Observational, prospective study.

INCLUSION CRITERIA

All newborns delivered at the Obstetric Center of Hospital A Posadas who attended a first month medical control.

METHODS

We printed a series of color picture cards showing eight shades of color from normal to pale-pigmented stools. (We used Matsui A and Dodoriki M. color cards)

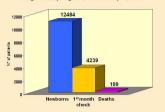
As from August 1, 1999, we provided mothers with the stool color screening cards after delivery at Maternity Ward. They were asked to compare the color of their infants' stools with the color pattern printed on the cards and to fill in a corresponding number before showing the cards to doctors at the one-month health check.

Doctors checked for jaundice and stool color if mothers reported a number from 1 to 4 (pale-pigmented stools) and contacted us if they considered that the infants needed further investigation to rule out biliary atresia.

Stool Color Card

12	1	Please write the appropriate number in the box below a few days before your baby's one-month
	2	health check. Do not forget to bring this card along on the day of the health check. The stool color of your baby most resembles
X	3	N°
	4	Name of your baby Date of birth of your baby Name of the mother Name of the institution where your baby was born
	5	Thanks for your cooperation
	6	Columns for the Doctor When a mother chooses one of the numbers from
	7	1 to 4, please fill in the following blanks after you have examined the infants. Jaundice (none, mild, severe) Stool color you saw (N°)
图图	8	If the number is from 1 to 4 call us as soon as possible:

Length of study: August 1, 1999 to July 31, 2002



Out of 4239, 18 infants were referred to our Section with 1-4 stool color records obtained by their mothers and physicians Colored stools 5-8 were present in 14 infants who were excluded from the study, not requiring complementary tests. We describe the remaining four cases in the following tables:

Demographic characteristics of patients

	Case	Sex	Birth weight (Kg)	Onset of acholic (days)	Hepatomegaly
ı	FN	F	3230	2	firm
ı	BL	F	1390	4	firm
ı	FA	M	2750	4	firm
ı	DG	M	3550	15	elastic

Biochemical, ultrasonographical and histological features

Case	BD mg%	AST/ALT ILV L	FA/yGT ILV L	Cholesterol mg%	Ultrasonographical	Needle biopsy
FN	3.8	207/96	1901 / 513	299	Small gallbladder	Bile duct paucity
BL.	3	150 / 80	1660/310	151	Normal gallbladder	Nonspecific signs of hepatits
FA	12	340/225	771 / 56	250	Normal gallbladder	Giant cell transformation
DG	26	167/97	2377 / 1446	308	Gallstone	Cholestasis canalicular and hepatocytic

DIAGNOSIS

FN: Alaqille's Syndrome

BL: Syphilis Hepatitis FA: Idiopathic Neonatal Hepatitis

pruritus was also diagnosed with Alagille's Syndrome, during

No cases of Biliary Atresia were detected during the screening period

CONCLUSIONS

- 1. High dropouts in the first month visit will hamper early detection of low incidence pathologies.
- 2. Further efforts should be made to stress the need of an education program to adequately instruct mothers and professionals about the importance of stool color control in the newborns before the first month visit.
- 3. Early detection of underlying conditions allows for the benefit of specific medical
- 4. Color card screening can also be of use to discard other causes of neonatal cholestasis.

2004

Poster presentado en el 2° Congreso Mundial de Gastroenterología Pediátrica.

3 al 7 de julio - París



PROYECTO DE LEY

El Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina, reunidos en Congreso, etc. sancionan con fuerza de ley:

ARTÍCULO 1°.- Es obligatorio en todo el territorio nacional la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz de la colestasis neonatal y el consecuente tratamiento específico de las anomalías detectadas por esa pesquisa, en los recién nacidos.

ARTÍCULO 2°.- Quedan sujetos a las disposiciones de la presente ley, los servicios de la salud público y privado de todo el territorio nacional, las obstetras, los profesionales médicos que asistan al nacimiento y los que con posterioridad presten asistencia a los recién nacidos.

Las pesquisas para el diagnóstico precoz de la colestasis neonatal deberán.....



PODER LEGISLATIVO Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur



LEY Nº 1129

PODER EJECUTIVO PROVINCIAL: IMPLEMENTACIÓN DEL TAMIZAJE COLORIMÉTRICO DE HECES PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE COLESTASIS NEONATAL, EN RECIÉN NACIDOS.

Sanción: 30 de Noviembre de 2016.

Promulgación: 27/12/16. D.P.N: 3015/16.

Publicación: B.O.P.: 02/01/17.

Artículo 1°.- Establécese en todo el territorio de la Provincia de Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur la obligatoriedad de la implementación del tamizaje colorimétrico de heces con la finalidad del diagnóstico precoz de colestasis neonatal y el consecuente tratamiento de anomalías detectadas en los recién nacidos.

Artículo 2°.- Quedan sujetos a las disposiciones de esta ley, los servicios médicos públicos y privados de la Provincia; las obstetras, los profesionales médicos que asistan al nacimiento y los que con posterioridad presten asistencia a los recién nacidos.

Artículo 3°.- Es obligatorio en todo el territorio de la Provincia, la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz de colestasis neonatal y el consecuente tratamiento de anomalías detectadas por esa pesquisa, en los recién nacidos.

1	Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del primer mes y no se olvide de llevar esta ficha
2	ese día. El color de la materia fecal de mi hijo se parece al NºFecha
3	Nombre y Apellido del Niño:
4	Hospital donde nació: Nombre de la madre: Fecha de Control:
5	PARA COMPLETAR POR EL MÉDICO Cuando la Madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta:
6	ICTERICIA(No, Moderada,o Severa).
7	Color de la materia fecal, comprobada por el médico: Nºfecha:Si el número corresponde del 1 a 4, comuniquese lo antes posible con:
8	Hospital Regional Río Grande Ameghino 709 Tel.02964 - 422432 o 424645 Int.: Servicio de Pediatria1124 / Servicio de Neonatología 1126

Propuestas para el screening a nivel Nacional y Provincial

- Conocimiento de las autoridades de Salud: a nivel Nacional.
- El 20/11/14 ingresó a la Cámara de Senadores de la Pcia. Bs As: actualmente en la Comisión de Salud.
- Ley 1.129 "Colestasis Neonatal" Diciembre 2016. Tierra del Fuego.
- Implementación de la Ley 1.129 a partir del 1° junio 2019
- Inclusión del screening durante el período neonatal.
- Educación profesional intensiva.
- Guías efectivas para padres (Educación para la Salud).

Se reglamenta la ley que implementa el tamizaje colorimétrico de heces para el diagnóstico precoz de colestasis neonatal en Tierra del Fuego

- Decreto N° 2155
- Emisor: Poder Ejecutivo Provincial
- Fecha: 9 de agosto 2018
- Artículo 1°: Aprobar la reglamentación de la Ley Provincial N° 1129
- Artículo 2°: Comunicar a quienes corresponda, dar al Boletín de la Provincia y Archivar
- A partir del 1° de Junio 2019 se implementa el uso de las tarjetas colorimétricas

ATRESIA BILIAR Presentación clínica

- Ictericia, acolia, coluria, hepatomegalia.
- Habitualmente detectada en el control de los 2 meses, pero comienza entre las 2 y 6 semanas.
- Oportunidad perdida: como "ictericia por leche materna" ⇒ retardo en el diagnóstico.
- Laboratorio: Bi T 6 10 mg/dl; Bi D 3 8 mg/dl
 - ↑ Fosfatasa alcalina, ALT, AST, y γGT
 - Función hepática normal

ATRESIA BILIAR

- Es la causa más frecuente e importante de enfermedad hepática que produce ictericia obstructiva en período neonatal.
- Prevalencia: 1:6.000 a 1:19.000 RNV: Taiwan: 1:6.000; USA: 1:12.000;
 Canadá: 1:19.000; Europa: 1:18.000.
- Cerca de un 15% se asocia a anomalías
- Tratamiento primario: Porto enteroanastomosis de Kasai
- Si fracasa la única alternativa es el trasplante hepático (Indicación de más del 50% en pediatría)
- Si es exitoso, desaparece la ictericia, los resultados de los pacientes mejoran, y la mayoría sobrevive a la vida adulta, sin trasplante

Sokol RJ. AASLD 2003.

DIAGNÓSTICO

- Los hallazgos de laboratorio no son específicos e incluyen:
- Bilirrubina total: 6 a 10 mg/dL.
- Bilirrubina directa: 3 a 8 mg/dL.
- Elevación moderada de las transaminasas.
- γ-glutamiltransferasa (GGT) elevada.
- El diagnóstico de AB debe ser considerado en primer lugar en presencia de un lactante ictérico, con heces acólicas y hepatomegalia.
- Su detección temprana es importante para optimizar la respuesta a la operación de Kasai o PE dirigida a restablecer el flujo biliar.
- Por lo tanto, el proceso diagnóstico de la AB no debe demorarse y continúa siendo un desafío para el pediatra.

Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan

- Estudio piloto, prospectivo. Marzo 2002 a Diciembre 2003.
- Cohorte: 119.973 niños de 49 hospitales.
- Tasa promedio de retorno: 65,2% (n: 78.184).
- Hipoacolia: 94 ⇒ 44 se normalizaron.
- Diagnóstico de Atresia Biliar: 29 (30,9%).
 Otras causas: 8 (8,5%).
- Kasai: 17 (58,6%) antes de los 60 días.
- Sensibilidad: 72,5% ('04) y 97,1% ('05).

Diferentes experiencias con la utilización de las tarjetas colorimétricas

Autor/año/país	Población	Casos de AB	Otras causas CN	Kasai (días)
Matsui/´95/Japón	17.641	2/3	_	35 y 69
Chen/´06/Taiwan	119.973	29/30	8 **HNI / 3 otras	29 < 90
Hsiao/´08/Taiwan	422.264	75	_	84% (<60)
Ramonet/´13/ Argentina	12.484	*	4: S. Alagille; HNI Litiasis; H. Lues	
		* 6		38 - 50

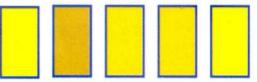
^{*} Después del estudio piloto **HNI: Hepatitis Neonatal Inespecífica

ALERTA AMARELO

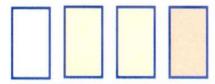
O aumento da bilirrubina direta (colestase) representa a presença de doença hepatocelular ou biliar e necessita exploração clínica urgente. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado influem decisivamente na sobrevida e na qualidade de vida de muitos pacientes, como nos portadores de atresia biliar e alguns erros inatos do metabolismo.

A atresia biliar é a principal causa de transplante hepático em crianças e, se não tratada, é fatal em 100% dos casos. A cirurgia de Kasai (portoenterostomia) é a única alternativa para evitar o transplante hepático, tendo melhores resultados se realizada precocemente. No Brasil, o encaminhamento tardio destes pacientes é um importante problema. Medidas simples, como as descritas a seguir, podem facilitar o diagnóstico precoce e melhorar o prognóstico destas crianças:

- O recém-nascido que persistir com icterícia com idade igual ou maior que 14 dias deve ser avaliado do ponto de vista clínico (global e coloração das fezes e urina) e laboratorial (bilirrubinas).
- Se as fezes foram "suspeitas" ou a criança apresentar aumento de bilirrubina direta, encaminhar o paciente para serviços especializados.







Fezes suspeitas

A COLESTASE NEONATAL É UMA URGÊNCIA EM PEDIATRIA!



Departamento Científico de Gastroenterologia Pediátrica SBP Presentado por la Dra. Themis Silveira Porto Alegre, Brasil, 2010

Asociación entre la sobrevida con hígado nativo en niños con atresia biliar y el uso de las tarjetas colorimétricas: estudio de caso - control

- Estudio de caso-control realizado en Tochigi y dos asociaciones de pacientes con AB en Japón.
- Se incluyeron pacientes con AB con operación de Kasai entre agosto del '94 y marzo del '11. Con AB: 34. Controles: 114
- Resultados: Edad promedio del Kasai fue 59,7 días en los que utilizaban las tarjetas, y 68,2 días en los que no la utilizaban (p< 0,05)
- La probabilidad de sobrevida con hígado nativo a los 12,5 años fue de 48,5% utilizando las tarjetas y de 36,6% en los no la utilizaban (p< 0,05)
- Conclusión: la sobrevida con hígado nativo se asoció con el uso de las tarjetas para la detección precoz, pero no se asoció con la edad límite del Kasai (< 90 días)

El tamizaje con las tarjetas colorimétricas en los lactantes ayuda a reducir las tasas de hospitalización y mortalidad por Atresia Biliar

- Estudio Nacional de cohorte durante 14 años en Taiwan ('97 –'10)
- El propósito fue examinar la evolución de los casos de AB antes y después de implementar el programa de tamizaje
- Objetivos: evaluar la tasa de hospitalización; trasplante hepático y
 mortalidad
- Se incluyeron los casos de AB que nacieron entre '97 y '10
 identificados en la base de datos del Programa Nacional de Taiwan
- Resultados: de un total de 513 casos de AB, a 457 (89%) Kasai.
- Tasa de hospitalización ('97-'04): 6.0 a 6,9 casos; ('05-'10): 4,9 a 5,3
- Tasa de mortalidad se redujo del 26% al 15,9%

Lee M et al. Medicine, 2016

Uso de una aplicación de smartphone para evaluar la ictericia neonatal. Taylor J et al. Pediatrics 2017

- Objetivo: Evaluar la exactitud de la tecnología basada en el análisis de imágenes digitales de RN obtenidas utilizando una aplicación del smartphone, llamada BiliCam
- Metodología: Imágenes de BiliCam y niveles de Bi Total fueron obtenidas de muestras de RN (< 7 días) en 7 centros de USA. Utilizando un software especial
- Resultados: Niveles estimados de Bilirrubina fueron calculados y comparados con Bi Total en muestras de 530 RN (afro americanos: 20,8%, hispanos: 26,3% y asiáticos americanos: 21,2%). La sensibilidad del BiliCam en identificar RN con altos niveles de Bi Total fue del 84,6%
- Conclusiones: El BiliCam proporciona una seguridad estimada de niveles de Bili Total, demostrando una tecnología no costosa usando smartphones para detectar ictericia en RN

Una aplicación para iPhone que utiliza un nuevo algoritmo para la detección del color de las heces para el tamizaje de atresia biliar.

- Objetivo: introducir "Baby Poop" (Baby unchi en Japonés) a una aplicación gratis de iPhone (29/9/16), empleando un algoritmo de detección sutil de diferentes colores, aún con heces no acólicas.
- Métodos: la aplicación está diseñada para ser utilizada por los padres o cuidadores de los RN entre las 2 semanas y 1 mes.
- En la aplicación de iPhone, cuando la foto el color se identifica como "anormal", un mensaje dice: "Por favor consulte con el pediatra tan pronto como sea posible" y un listado de instituciones.
- Resultados: Edad promedio de tomada la foto: 26,8±11,3. El matiz, saturación y valor fueron los parámetros preferidos para la identificación de heces de AB. Sensibilidad y especificidad del 100%

Hoshimo E et al. Pediatr Surg Int, 2017

Evolución y seguimiento a largo plazo

Operación de Kasai: 50 al 60% normalizan la bilirrubina dentro de los 6 meses de la cirugía; y la sobrevida actuarial a los 10 años con el hígado nativo es del 30 al 40%.

El predictor evolutivo más importante: es la normalización del nivel de bilirrubina sérica luego del Kasai.

Trasplante hepático: sobrevida anual mejoró de un 75% (1980) a más del 90% en la actualidad. A los 5 años es del 90%.

Aproximadamente entre un 10-15% no necesitarán un TxH.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico rápido y efectivo de la causa de la Colestasis
 Neonatal es un desafío.
- Gran parte de las pruebas diagnósticas que se usan para determinar la etiología son operador dependiente y variable en su utilidad y muchos no son comunmente realizados fuera de los Centros de referencia.
- El algoritmo diagnóstico debe ser útil y rápido.
- La sensibilidad y especificidad de las pruebas es muy variable.

REGISTRO MULTICENTRICO NACIONAL DE ATRESIA BILIAR

Comité Nacional de Hepatología Asociación de Cirugía Infantil



Registros de Atresia Biliar

País (año)	Fecha	N° de Centros	Métodos	N° de AB
Canadá (2017)	2013	11 Cirugía/8 Gastro	on line	
Países Bajos (2012)	1987	5		214
USA (2014)	2002	9		219
Japón (2003-2017)	1989	123	Cuestionarios	3160
Inglaterra (2011)	1999	3		443
Francia (2013)	1986	45		1107

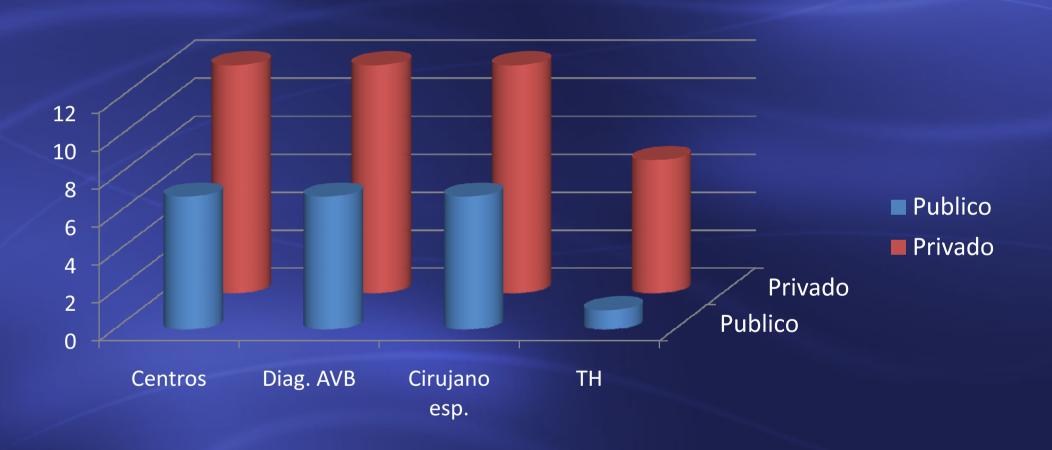
Encuesta

- Preguntas:
- 1. Ciudad / Provincia
- 2. Nombre del Centro / Hospital / Sanatorio:
 Centro Público Centro Privado
- 3. Realiza diagnóstico de AB?: No / Si Desde que fecha?
- 4. Cuentan con cirujanos que realicen cirugía de Kasai? Si / No
- 5. Cuentan con Trasplante Hepático? No -A dónde lo derivan?

Encuesta (2017) Centros n: 19 Buenos Aires CABA ■ Santa Fe ■ Córdoba Corrientes ■ Salta **■** Formosa

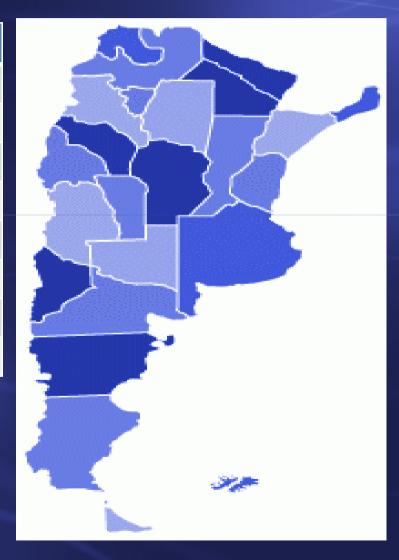
Encuesta Centros: n:19 ■ Públicos Privados





Encuesta Total de Centros: 26 (2019)

Ciudad/ Provincia	Número
Buenos Aires	5
CABA	11
Chaco	1
Córdoba	2
Corrientes	2
Formosa	1
Salta	2
Santa Fe	2





Materiales y Métodos

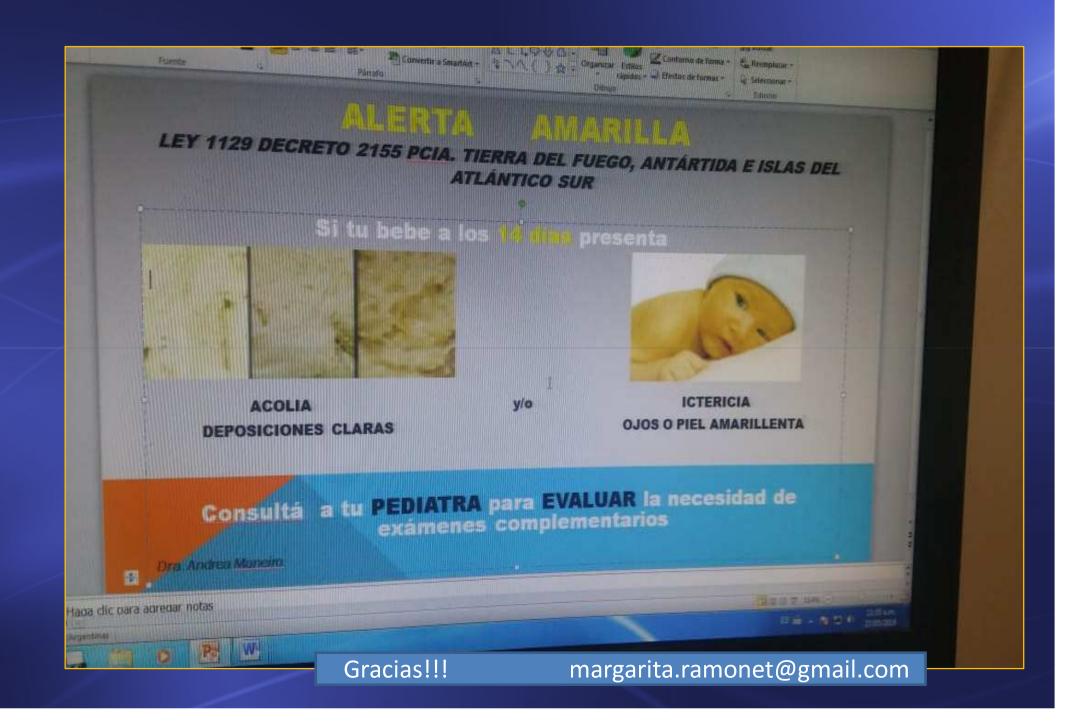
- Objetivo primario: contar con datos de calidad para estimar la evolución global (favorable o no) de los pacientes con AB incluidos
- Objetivo secundario: a) documentar debidamente, según metodología médica y científica, la información recabada en el objetivo primario, b) estimar la incidencia, prevalencia y epidemiología de la AB en el país, en relación al N° de RNV en igual período en Argentina; d) elaborar estadísticas orientadas al diagnóstico precoz
- Materiales y Métodos: se revisarán en forma prospectiva/retrospectiva las historias clínicas de todos los pacientes con AB tratados en los centros asistenciales que participen del estudio, de los últimos 5 años. El mismo será llevado a cabo por los médicos que participaron de su tratamiento.

Materiales y Métodos

- El diagnóstico de AB se confirmará basado en hallazgos clínicos, bioquímicos, radiológicos, quirúrgicos e histológicos estándar.
- Los datos serán registrados en una hoja de cálculo uniforme, por el investigador de cada centro.
- La base de datos reevaluada críticamente periódicamente por los coordinadores del Registro para asegurar la exactitud de los mismos.

CONCLUSIONES

- La ictericia es siempre patológica, a partir de los 14 días de vida.
 Solicitar: Bilirrubina Directa.
- Observar el color de la materia fecal.
- Considerar el amplio espectro del diagnóstico diferencial, ya que existen más de 20 causas de CN, que explican el 95% de los caso.
- Derivación oportuna y temprana: Tamizaje!!
- Lactante con ictericia y acolia: se asume como AB.
- Valor de la Biopsia hepática y de la Colangiografía.
- Edad del Kasai: antes de los 60 días de vida.
- Experiencia del equipo quirúrgico.
- Importancia del Diagnóstico Precoz!!



Hepatología para Pediatras

Guía práctica para el manejo

Gracias!!





