

Síndrome de ictericia colestásica en el lactante

Dr. A. Larrosa-Haro, Dr. J. Armando Madrazo-de la Garza, Dr. S. Heller-Rouassant,
Dr. Pedro Coello-Ramírez, Dr. José Alberto García-Aranda

Comité de Expertos en Gastroenterología, Academia Mexicana de Pediatría.

La ictericia en la etapa neonatal y en el primer semestre del primer año de vida es un evento frecuente. Durante los tres a cinco primeros días de vida, 30 a 50% de los recién nacidos sanos presentan hiperbilirrubinemia no conjugada en forma de "ictericia fisiológica"; en una proporción variable, aunque mucho menos frecuente, otro grupo de lactantes presenta "ictericia asociada a lactancia materna" en el período neonatal tardío. Entre las causas no fisiológicas o patológicas de hiperbilirrubinemia indirecta se pueden incluir a la enfermedad hemolítica de etiología diversa, sepsis, hipotiroidismo y estenosis pilórica.¹

La *colestasis* puede definirse como una falla en la cantidad normal de bilis que alcanza al duodeno.^{2,3} La secreción de bilis normalmente va de los hepatocitos hacia los canalículos biliares y de ahí a los conductos biliares intra y extrahepáticos.¹ El incremento de la fracción conjugada de la bilirrubina prácticamente *siempre* refleja disfunción

hepatocelular o alteración de las vías biliares; cuando la cifra de bilirrubina conjugada es mayor de 2 mg/dL se puede hacer el diagnóstico de colestasis.^{2,3} Debido al gran número de entidades nosológicas que pueden presentarse como colestasis en el período de la lactancia, el enfoque del problema como síndrome de ictericia colestásica del lactante (SICL) puede resultar práctico desde los puntos de vista didáctico y de diagnóstico diferencial.

Epidemiología

El SICL es un problema poco frecuente en la práctica pediátrica de primer contacto; sin embargo, las enfermedades crónicas del hígado son un motivo relativamente común de consulta y hospitalización en centros pediátricos de tercer nivel de atención. En nuestro país no existe información epidemiológica confiable y solamente se cuenta con la experiencia publicada de series de casos de centros hospitalarios pediátricos de alta especialidad.^{4,6} La hepatopatía crónica más frecuente en niños, incluyendo a todas las edades pediátricas, es la atresia de vías biliares, y su incidencia se ha calculado en 1:8 000 a 1:12 000 nacidos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA).^{1,2,4,6-9}

Solicitud de sobretiros: Alfredo Larrosa Haro MD, Manuel Acuña 2755, Prados Providencia, C. P. 44630, Guadalajara, Jalisco, México.
Fecha de recepción: 10-10-2001.
Fecha de aprobación: 05-12-01.

La epidemiología de otras entidades asociadas al SICL depende de la distribución geográfica, de la epidemiología de los agentes infecciosos y de las características genéticas de la población, como algunas enfermedades metabólicas tales como la galactosemia y la deficiencia de alfa 1 antitripsina.² A pesar de esta variabilidad, la frecuencia relativa de las principales causas del SICL son comparables en la mayoría de las series publicadas.^{1,2,6} En el cuadro 1 se presenta la frecuencia de los diagnósticos de los lactantes con SICL en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención en el período 1986-1999.

Manifestaciones clínicas

Este grupo heterogéneo de entidades nosológicas relacionadas a daño hepático y que tienen como signo cardinal la colestasis, se comporta clínicamente como un *síndrome*, en el que se pueden incluir ictericia, coluria, en ocasiones acolia, hepatomegalia, esplenomegalia y en algunos casos manifestaciones de hipertensión portal (sangrado

de várices esofágicas, ascitis y red venosa colateral). Desde el punto de vista de laboratorio tienen en común hiperbilirrubinemia directa con valores por arriba de 2 mg/dL además de incremento en la concentración de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina; en algunos casos puede haber disminución en la concentración de albúmina e incremento de las globulinas en el suero, además de alargamiento del tiempo de protrombina.

El comportamiento clínico en las etapas tempranas de estas enfermedades es tan similar que en la mayor parte de los casos es imposible establecer alguna sospecha clínica en el primer contacto. En casos de infecciones por *Toxoplasma* o rubéola puede haber otros datos clínicos como microcefalia, coriorretinitis y cardiopatía. Los pacientes con enfermedades metabólicas pueden cursar con acidosis metabólica y encefalopatía, además de cataratas y manifestaciones neurológicas en los pacientes con galactosemia. Los lactantes con deficiencia de alfa 1 antitripsina y con fibrosis quística pueden presentar manifestaciones respiratorias de neumopatía crónica y en los casos con

Cuadro 1. Etiología en 355 lactantes con SICL estudiados de 1986 a 1999 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social^{4,6,10}

Diagnóstico	Núm.	%
Atresia de vías biliares	155	43.7
Síndrome de hepatitis neonatal*	124	34.9
Quiste del colédoco	24	6.8
Síndrome de bilis espesa	19	5.4
Galactosemia	14	3.9
Cirrosis de etiología no precisada	11	3.1
Hipoplasia de vías biliares intrahepáticas no sindrómica**	5	1.4
Síndrome de Alagille	3	0.8

*De los 124 casos considerados como "síndrome de hepatitis neonatal", en 60 (48.4%) se demostraron anticuerpos IgM contra TORCH: 37 (30.5%) contra citomegalovirus, 15 (12%) contra *Toxoplasma gondii*, 7 (5.6%) contra herpes simple y 1 (0.8%) contra el virus de la rubéola

**En tres de los cinco casos de hipoplasia de vías biliares intrahepáticas no asociadas a síndrome de Alagille, se demostraron anticuerpos IgM contra citomegalovirus

síndrome de Alagille se pueden encontrar facies característica, soplo precordial, xantomas, embriotoxón posterior, anomalías vertebrales e hipercolesterolemia.¹⁰

Diagnóstico

Debido al gran número de entidades nosológicas entre las que se tiene que establecer el diagnóstico diferencial del lactante con colestasis, existen diversos protocolos para su abordaje. Dado que la atresia de vías biliares es la entidad que ocupa el primer lugar en frecuencia en lactantes con SICL, es la causa más importante de daño hepático grave en lactantes y constituye la primera indicación de trasplante hepático pediátrico, el protocolo inicial debe dirigirse a descartar esta entidad de inmediato. Los métodos de diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad en la atresia de vías biliares son la biopsia hepática percutánea y la prueba de la sonda duodenal, seguidos por la colangiografía radioisotópica y el ultrasonido de las vías biliares;^{16,11-14} estas pruebas se realizan para obtener evidencia histológica de obstrucción del flujo biliar caracterizado principalmente por proliferación de colangiolos (conductos de Hering o conductillos); con los otros estudios se pretende determinar la existencia de alteraciones estructurales de las vías biliares o de la excreción de bilis que permitan apoyar la decisión de realizar exploración quirúrgica de las vías biliares y una colangiografía transoperatoria, con lo que se ratifica o se descarta el diagnóstico. El ultrasonido permite además diagnosticar otras anomalías anatómicas de las vías biliares extrahepáticas, particularmente el quiste del colédoco.

La *prueba de la sonda duodenal* consiste en colocar una sonda entre la segunda y tercera porciones del duodeno, coleccionar el líquido intestinal por gravedad durante 24 horas y observar el aspecto del mismo (prueba visual). Si durante este período se obtiene líquido de aspecto biliar (amarillo), la prueba se considera positiva a *bilis* y se descarta obstrucción de la vía biliar. Si al cabo de 24 horas de colección de líquido duodenal no se obtiene material de aspecto biliar, la prueba se considera

negativa a *bilis* lo que se considera como una indicación de laparotomía exploradora y colangiografía transoperatoria.^{6,9,12,13}

Cuando por los métodos descritos se han descartado razonablemente causas anatómicas de la colestasis y se ha establecido que no hay indicación de laparotomía, se procede a completar un complejo protocolo de estudio para establecer el diagnóstico diferencial de la hepatopatía. Para investigar la participación de agentes infecciosos y parasitarios, la determinación de anticuerpos - en la mayor parte de casos de la variedad IgM (anti-*Toxoplasma*, citomegalovirus, rubéola, Herpes, virus de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana [VIH], Coxsackie y reovirus) permite establecer una probabilidad alta de infección reciente y de asociarla con el cuadro clínico; en algunos casos -p. ej. infección por citomegalovirus- se cuenta además con pruebas de detección molecular como la reacción en cadena de la polimerasa con lo que aumenta la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. En el cuadro 1 se puede apreciar la frecuencia relativa de casos con "síndrome de hepatitis neonatal" y su asociación con anticuerpos IgM para diversos agentes infecciosos. En los casos de virus de la hepatitis A, B y C el estudio serológico es más complejo e incluye tanto la determinación de anticuerpos como de antígenos (anticuerpos IgM contra el virus de la hepatitis A, antígeno de superficie y antígeno "e" del virus de la hepatitis B, anticuerpos IgM contra la fracción core del virus de la hepatitis B y anticuerpos contra el virus de la hepatitis C por ELISA y RIBA) además de la identificación de la partícula viral por técnicas de biología molecular para los virus de hepatitis B y C; a pesar de la importancia de estos virus hepatotrópicos en la enfermedad hepática en niños mayores de dos años y en adultos, su participación en el SICL es esporádica en la mayor parte de las series publicadas.^{1,2,6} Este protocolo que incluye investigación de causas infecciosas y metabólicas también debe realizarse en el postoperatorio de los pacientes con atresia de vías biliares y quiste del colédoco.

El estudio histopatológico del hígado a través de una biopsia hepática puede permitir identificar partículas virales o parásitos; sin embargo, utilizando las tinciones habituales en la mayoría de las enfermedades infecciosas y metabólicas se observan cambios inflamatorios inespecíficos y de magnitud variable que incluyen edema, infiltración por células inflamatorias y el hallazgo frecuente de "células gigantes multinucleadas"; estos datos que en la mayoría de los casos son englobados como "síndrome de hepatitis neonatal" no permiten una orientación en cuanto a un diagnóstico etiológico a excepción del síndrome de Alagille,¹⁰ los otros síndromes que cursan con disminución de conductos biliares interlobulillares y algunas enfermedades metabólicas con histología característica y la atresia de vías biliares.¹¹ Con el empleo de técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular, es factible la identificación de anticuerpos o de antígenos virales en el tejido hepático, lo que de manera similar a la detección de anticuerpos IgM, permite establecer una asociación entre un agente infeccioso y el daño hepático.^{1,2,15}

Para investigar la asociación de daño hepático con enfermedades del metabolismo, la realización del *tamizaje metabólico* puede ser de suma utilidad, ya que corresponde a un estudio de filtro en el cual se investigan algunas sustancias o metabolitos en el plasma y en la orina del paciente que pueden sugerir la presencia de alguna alteración en el metabolismo que se asocie a enfermedad hepática. La presencia de sustancias reductoras en orina que no son glucosa puede llevar a la sospecha de galactosemia o de fructosemia. El hallazgo de cierta cantidad y tipo de aminoácidos en orina puede orientar al diagnóstico de aminoacidurias y el de mucopolisacáridos al de mucopolisacaridosis. Cuando se identifican metabolitos anormales en este estudio de filtro, se debe completar la evaluación con estudios especiales como la cromatografía de hidratos de carbono o aminoácidos en sangre y en orina y el estudio enzimático específico para establecer el diagnóstico metabólico de certeza. Otros estudios para investigar enfermedades del metabolismo son cuantificación de amonio sérico, cuya elevación puede sugerir una

alteración en el ciclo de la urea, es la fosfatasa ácida cuyo incremento puede asociarse a enfermedad por atesoramiento de lípidos; la fracción α -1 de las globulinas plasmáticas en niveles subnormales puede relacionarse a deficiencia de alfa 1 antitripsina y ante este hallazgo se debe realizar la cuantificación específica de esta fracción de las globulinas. La detección de cloruros en sudor elevados (>60 mEq/L) establece la sospecha de fibrosis quística. Los niveles elevados de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad se pueden asociar a síndrome de Alagille y un perfil anormal de ácidos biliares a enfermedades colestásicas poco frecuentes en nuestro medio como la enfermedad de Byler;^{1,2,15} finalmente el estudio ultraestructural del tejido hepático puede también contribuir al diagnóstico de algunas enfermedades metabólicas.

Tratamiento

El tratamiento del lactante con SICL dependerá del diagnóstico nosológico. En el algoritmo de estudio propuesto se considera como prioridad diagnóstica la detección de los casos con atresia de vías biliares y quiste del colédoco, entidades que deben ser manejadas quirúrgicamente en forma inmediata debido a que existe una relación inversa entre la magnitud del daño hepático y la evolución a largo plazo con la edad en la que se realiza la cirugía correctiva.^{1,2,13,15,16} En ambos casos el objetivo del tratamiento es restaurar el flujo biliar por medio de una derivación bilio-digestiva y una "Y" de Roux (portoenteroanastomosis).¹⁶⁻¹⁹ En la atresia de vías biliares el empleo de corticosteroides y ácido ursodesoxicólico es controversial en el sentido de que pueden modificar la respuesta inflamatoria, la fibrosis y la magnitud de la colestasis; el papel de estos fármacos en la evolución final de estos pacientes se desconoce.^{1,15,20}

Dentro del espectro de enfermedades infecciosas asociadas al SICL el tratamiento específico puede resultar útil en casos de hepatitis bacteriana asociada a infección sistémica y en casos seleccionados de toxoplasmosis. En los casos de infecciones virales asociadas (no incluyendo los casos de hepatitis B y C), la utilidad del manejo específico

es controversial y probablemente no está indicado ya que la gran mayoría de estos casos evolucionan satisfactoriamente en forma espontánea con resolución de la colestasis entre los 6 y 12 meses de edad.^{1,2,13} La decisión de emplear un esquema antiviral específico en lactantes con infección por virus hepatotrópicos (B y C) deberá tomarse posterior a la valoración multidisciplinaria del caso en particular.

En las enfermedades del metabolismo, existen algunos casos en los que un manejo dietético simple puede revertir casi completamente los efectos de la anormalidad metabólica. Tal es el caso de la galactosemia y la fructosemia, en las que la eliminación de la galactosa o la fructosa de la dieta puede prevenir o revertir el daño hepático, ocular y neurológico y mantener a los pacientes prácticamente libres de síntomas. En casos de alteraciones del metabolismo de aminoácidos y del ciclo de la urea, el manejo dietético específico suele ser útil pero sus resultados no son tan espectaculares como en los primeros y la enfermedad y el daño hepático habitualmente tienen una evolución progresiva.¹⁵ Sin embargo, el manejo de la tirosinemia ha cambiado en los últimos años con el empleo del fármaco [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)1,3-cyclohexenediona] que modifica la formación de metabolitos y condiciona mejoría clínica.¹

Los niños que padecen enfermedades crónicas del hígado presentan con una frecuencia variable diversas formas y grados de desnutrición, la que puede ser particularmente importante cuando la hepatopatía es de tipo colestásico y su inicio ha ocurrido en la lactancia; el ejemplo más característico de esta condición y que se presenta con un deterioro rápidamente progresivo de la salud y de la función hepática es la atresia de vías biliares, mientras que otras entidades como la hepatitis neonatal suelen cursar sin alteración del estado nutricional. La desnutrición en el lactante con colestasis se relaciona a factores como ingesta inadecuada, pérdidas anormales de nutrientes

por malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles y a un gasto calórico alto y desequilibrado que condiciona un balance nitrogenado negativo.²¹⁻²⁵ En los casos en los que la valoración del estado nutricional demuestra desaceleración del crecimiento, depleción de tejido graso y muscular y estados carenciales (bioquímicos o clínicos) específicos, es necesaria la intervención nutricional.²⁶⁻²⁸ Los lactantes con colestasis deben recibir cuando menos durante el primer año de vida suplementos de vitaminas A, D, E y K en presentación hidrosoluble. El empleo de fórmulas con *hidrolizados de proteínas y ácidos grasos de cadena media* parece ser la mejor opción para mantener un estado nutricional adecuado; este tipo de grasas no requiere de la presencia de sales biliares y no forma quilomicrones, se absorben rápidamente, se hidrolizan en el enterocito por una lipasa específica y se transportan como ácidos grasos libres por la vena porta.²⁹ Otra alternativa terapéutica es el empleo de fórmulas con *aminoácidos de cadena ramificada* las que favorecen un balance nitrogenado positivo.²⁶ Si la ingesta *ad libitum* no es suficiente para mantener o mejorar el estado nutricional, es necesario manejar técnicas de alimentación enteral, habitualmente en infusión continua por 24 horas, lo que permite manipular el aporte calórico y proteico con buenos resultados.³⁰

El trasplante hepático pediátrico se ha convertido en una alternativa real y efectiva en el tratamiento de los lactantes con enfermedades crónicas del hígado y puede cambiar el pronóstico de niños con enfermedad hepática terminal. La primera indicación de trasplante hepático pediátrico es la atresia de vías biliares;^{31,32} sin embargo, sus indicaciones se han diversificado e incluyen enfermedades metabólicas (deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson, fibrosis quística y casos específicos de glucogenosis) además de otros síndromes colestásicos como el síndrome de Alagille y la colestasis intrahepática familiar progresiva.³³

Referencias

1. Roberts EA. The jaundiced baby. En: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1999. p. 11-45.
2. Mowat AP. *Liver disorders in childhood*. Londres: Butterworth & Co Publishers LTD; 1979. p. 69.
3. Sherlock S. *Diseases of the liver and the biliary system*, 5th ed. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications; 1975.
4. Cervantes-Medina R, Larrosa-Haro A, Zavala-Ocampo J, Rodríguez-Alvarez TH, Soto-González R, Coello-Ramírez P. Etiología del síndrome de ictericia colestásica en lactantes. *Rev Gastroenterol Mex* 1987; 52 Supl 1: 285.
5. Delgado J, Rojas N, Ramírez R, Yáñez P, Rodríguez L, González B, et al. Colestasis neonatal e infección por citomegalovirus. Presentación clínica de una serie de casos. *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 4 Supl 2: 80.
6. Larrosa A, Caro LA, Coello RP, Zavala OJ, Vázquez CG. Duodenal tube test in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 Supl: S192.
7. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. *Hepatology* 1996; 23: 1682-92.
8. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics* 1996; 47: 130-4.
9. Bribiesca-Godoy F, Trejo-Bellido J, Coello-Ramírez P. Nuevas expectativas en la atresia de vías biliares: lineamientos de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984; 41: 605-10.
10. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Hayman MB. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 431-7.
11. Ridaura-Sanz C, Navarro-Castilla E. Role of liver biopsy in the diagnosis of prolonged cholestasis in infants. *Rev Invest Clin* 1992; 44: 193-202.
12. Lai MW, Chang MH, Hsu SC. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 121-7.
13. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, editor. *Liver disease in children*. St Louis Mo: Mosby; 1994. p. 319-55.
14. Gilmour SM, Herschkop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med* 1997; 38: 1279-82.
15. Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, Management*. 3rd ed. Ontario: BC Decker Inc; 2000.
16. Emblem R, Stake G, Monclair T. Progress in the treatment of biliary atresia: a plea for surgical intervention within the first two months of life in infants with persistent cholestasis. *Acta Paediatr* 1993; 82: 971-4.
17. Hashimoto T, Otobe Y, Shimizu Y. A modification of hepatic portoenterostomy (Kasai operation) for biliary atresia. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 548-53.
18. Karrer FM, Price MR, Bensard DD. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. *Arch Surg* 1996; 131: 493-6.
19. Kasai M, Kinura S, Asakura Y. Surgical treatment for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968; 3: 665-75.
20. Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1103-6.
21. Sokol RJ, Stall Ch. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 203-8.
22. Klooster MJ, Gregg DJ, Darrel MK, Heubi JE, Suchy FJ, Balistreri WE. Characterization of nutritional status in children with chronic liver disease. *Pediatr Res* 1986; 20: 24.
23. Shepherd RW, Chin SE, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Lynch SV, et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 295-9.
24. Vegnente A, Guida S, Di Costanzo V, Fusco C, Iorio R, Toscano P. Nutritional status and growth in children with chronic hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 123-7.
25. Weber A, Roy CC. The mal absorption associated with chronic liver disease in children. *Pediatrics* 1972; 50: 73-83.
26. Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ, Patrick M, Ong TH, Wilcox J, et al. Pre-operative nutritional support in children with end-stage liver disease accepted for liver transplantation: an approach to management. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 566-72.
27. Planas M, Farriol M, Schwartz S, López J, Pérez A, Padro JB. Soporte nutricional en el trasplante hepático. *Nutr Hosp* 1991; 6: 235-40.
28. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 158-63.
29. Cohen ML, Gartner LM. The use of medium-chain triglycerides in the management of biliary atresia. *J Pediatr* 1971; 79: 379-84.
30. Larrosa-Haro A, Bonal-Pérez MA, Rodríguez-Alvarez TH, Martínez-Puente EO, Zavala-Ocampo J, Vázquez-Camacho G. Atresia de vías biliares: estudio prospectivo de manejo con nutrición enteral con una fórmula semielemental con triglicéridos de cadena media. *Rev Gastroenterol Mex* 1996; 61 Supl 1: 39.
31. Andrews W, Sommerauer J, Roden J, Andersen J, Conlin C, Moore P. Ten years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 619-24.
32. Beath SV, Brook GD, Kelly DA. Successful liver transplantation under 1 year. *BMJ* 1993; 307: 825-8.
33. Filipponi F, Soubrane O, Labrousse. Liver transplantation for end stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children. Pre-transplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol* 1994; 20: 72-8.