

**HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
PROTOCOLO DE MANEJO DE LA COLESTASIS HEPÁTICA DEL RECIÉN
NACIDO Y EL LACTANTE**

ÍNDICE

1. AUTOR
2. REVISORES
3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES /
REVISORES
4. JUSTIFICACIÓN
5. ALCANCE Y PROPÓSITO
6. OBJETIVOS
7. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
8. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD
9. DEFINICIÓN
10. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
11. TRATAMIENTO
12. CRITERIOS DE REFERENCIA
13. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO
14. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE Y/O FAMILIAR
15. MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE CONTROL
16. SEGUIMIENTO Y CONTROLES
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 2 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

1. AUTOR

Dra. Ana Karina Coronado. Pediatra Gastroenteróloga.

2. REVISORES

Dr. Ricardo Chanis, Dr. Ricardo McCalla, Dra. Analissa Sánchez. Dra. Ecaterina Julio, Servicio de Gastroenterología, Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente.

3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES / REVISORES

Los autores y revisores participantes en la elaboración de este protocolo de atención declaran que no existen conflictos de intereses que afecten el contenido.

4. JUSTIFICACIÓN

La colestasis indica siempre un proceso patológico que puede dejar secuelas como disfunción hepática crónica, necesidad de trasplante hepático o muerte.

Puede presentarse a cualquier edad y la causa es la alteración de la formación de bilis por el hepatocito o la obstrucción del flujo en la vía biliar ya sea intrahepática o extrahepática. Existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis.

Del 60% a 80% de los recién nacidos desarrollan ictericia y entre 1:2500 a 1:5000 nacidos vivos desarrollan colestasis.

Las causas más comunes de ictericia colestásica en los primeros meses de vida son atresia biliar (25% -40%) seguido por una lista en expansión de trastornos metabólicos representan cerca de 20% de todos los reportes. Las infecciones congénitas, incluido el complejo TORCH representan 5%.

Por lo anterior, es de vital importancia que el personal encargado de la atención inicial de los pacientes pediátricos conozca y realice un adecuado enfoque de la colestasis neonatal con el objetivo de lograr un diagnóstico temprano y una evaluación oportuna por hepatología pediátrica.

5. ALCANCE Y PROPÓSITO

Protocolo destinado a la población pediátrica admitida al Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel" con el diagnóstico de colestasis hepática, dirigida a médicos de atención primaria, pediatras, gastroenterólogos pediátricos.

PROPÓSITO:

Elaboración de protocolo de abordaje y manejo de pacientes con colestasis hepática según edad con el fin de estandarizar una conducta médica para el abordaje y manejo de estos pacientes con el fin de prevenir complicaciones relacionadas a diagnósticos tardíos.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 3 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer una guía de manejo, diagnóstico y tratamiento para pacientes con colestasis hepática en base a la mejor evidencia disponible.

Objetivos específicos:

- Describir de forma breve las diferentes entidades o causas de colestasis hepática
- Mencionar métodos de diagnóstico y tratamiento de pacientes con colestasis hepática
- Elaborar un algoritmo de manejo de colestasis hepática en pediatría

7. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Según el Departamento de Registros Médicos y del Hospital del Niño José Renán Esquivel entre los años 2008 al 2017, registraron 121 consultas por Colestasis hepática.

Chanis, McCalla y col. Revisan los pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos en el Hospital del Niño en el período de 1997 al 2010. Se reportan un total de 36 casos de pacientes con el diagnóstico ya descrito, de los cuales 27 expedientes fueron revisados, de estos, 10 pacientes fueron sometidos al procedimiento de Kasai de los cuales sobrevivieron 6. Se realizó 4 trasplantes hepáticos de los cuales 3 permanecen con vida.

8. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD

Colestasis K 83.1 Con lesión del hepatocito K 71.0

9. DEFINICIÓN

Colestasis:

- Se define **fisiopatológicamente** como la alteración en el flujo biliar o pobre producción de bilis que se caracteriza por la acumulación hepática y sérica de sustancias que normalmente son eliminadas por la bilis (bilirrubina -directa-, ácidos biliares, fosfolípidos, fosfatasa alcalina y colesterol) que puede llevar a disfunción hepática.
- Definición **histopatológica**: evidencia de depósitos de pigmentos biliares en los hepatocitos, usualmente con lesión celular secundaria
- **Clínicamente** los pacientes presentan ictericia generalmente con duración mayor de 14 días, coluria, acolia o hipocolia y en grados variables pueden presentarse con hepatomegalia y/o ascitis.

La definición **Paraclínica** se considera cuando en un paciente con ictericia se presenta:

- Elevación de la BD en sangre: >1 mg/dl (17 mmol / L) o superior al 20% de la bilirrubina total sérica.
- Elevación sérica de colesterol: Elevación de ácidos biliares séricos: en nuestro medio es infrecuente que estos se midan.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 4 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

- Algunos estudios describen también aumento de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT) mayor a 430 U/L.

Etiología

Es fundamental para el pediatra, gastroenterólogo realizar una adecuada orientación al momento de evaluar un paciente con colestasis prolongada, ya que las causas son complejas y variadas. *Ver Anexo tabla 1 y 2.*

10. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN ETIOLOGÍA

La anamnesis debe ser completa, recolectar información familiar como del periótoprenatal y neonatal inmediato. *Anexo Ver tabla 3 y 4.*

Análisis de laboratorio (Anexo Ver tabla 7.)

- Durante la evaluación del lactante con colestasis, las pruebas de laboratorio ayudarán a definir la etiología, la severidad de la enfermedad hepática y detectar condiciones tratables.
- Un análisis de la bilirrubina conjugada (directa) en suero (BD), que, su elevación es un indicador confiable de colestasis a esta edad.
- Las pruebas hepáticas deben acompañar a los valores de Bilirrubina para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática incluir, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), tiempo de protrombina (TP) con la normalización internacional cociente (INR), glucosa y albúmina. El valor de GGT es generalmente mayor en recién nacidos que en niños mayores y generalmente se elevan durante la colestasis.

Estudios de imagen

- Una **ecografía abdominal** en ayunas es fácil y no invasiva. Debe ser la primera investigación de diagnóstico por imágenes para evaluar obstrucciones visibles, lesiones del árbol biliar o identificación de quiste de colédoco, y para evaluar los signos de enfermedad hepática avanzada o vascular y / o anomalías esplénicas.
- Varios parámetros sonográficos hepáticos como el signo del cordón triangular, la morfología anormal de la vesícula biliar, falta de contracción de la vesícula biliar después de la alimentación oral, no visualización de la vía biliar común, diámetro de la arteria hepática, el flujo sanguíneo subcapsular sugiere el diagnóstico de ABV, aunque ninguno puede confirmar de forma exacta el diagnóstico de AVB. Es útil, sin embargo, saber que en muchos casos la presencia de vesícula biliar no descarta el diagnóstico.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 5 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Gammagrafía hepatobiliar (HIDA)

Debe realizarse tras tres días de inducción con fenobarbital. La excreción intestinal del trazador en 24 horas descarta atresia biliar. Sin embargo, la falta de paso al intestino no es específica y puede observarse en niños con colestasis de otra etiología. Las alteraciones de la captación hepática (pobre, irregular) sugieren hepatitis neonatal o colestasis intrahepática.

Estudios histopatológicos. Biopsia hepática percutánea o abierta

- La biopsia de hígado a menudo sigue siendo la piedra angular del diagnóstico y tratamiento de niños con ictericia colestásica como interpretación por parte de un patólogo experimentado proporcionará el diagnóstico correcto en un 90% y evitar la cirugía innecesaria en pacientes con enfermedad intrahepática.
- Los hallazgos típicos de atresia biliar incluyen proliferación ductal, presencia de tapones mucosos, edema portal y fibrosis. Estos hallazgos difieren de los observados en una hepatitis neonatal, que incluyen edema celular difuso, transformación gigante celular y focos de necrosis hepatocelular.
- Además de la histología convencional, actualmente se dispone de técnicas complementarias, como la microscopía electrónica y la inmunohistoquímica, que permiten afinar en el diagnóstico.

Preparación para biopsia hepática.

1. Se recomienda ayuno de 4-6 horas y la realización de la misma bajo sedación-analgésica.
2. Monitorización previa Hemograma y perfil de coagulación. Aumenta riesgo de sangrado:
 - Ratio normalizado Internacional (INR) es > 1.5.
 - Recuento de plaquetas <50,000 mm³
 - Índice actividad protrombina <50%.
 - Tiempo de tromboplastina parcial activado (TPT) es > 1,5 veces el control.
3. Todos los niños sometidos a terapia anticoagulante, antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios suspenderán dicha mediación 5 días antes de la biopsia previa valoración anestésica.

Contraindicaciones absolutas para biopsia hepática: alteración de perfil de coagulación significativa, trombocitopenia <50,000, negación de familiar a firma de consentimiento informado.

Contraindicaciones relativas para biopsia hepática:

Ascitis, colangitis bacteriana.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 6 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

11. TRATAMIENTO

El tratamiento debe enfocarse en 3 pilares de acuerdo con el momento del diagnóstico y si es clara la causa que ha desencadenado el proceso colestásico.

A. Tratamiento específico: Sólo es posible en un pequeño número de enfermedades: restricción de la ingesta de galactosa en galactosemia; restricción de fructosa, sacarosa y sorbitol en fructosinemia; restricción de fenilalanina, tirosina y administración de 2 nitro-4-trifluoromethylbenzoyl-1,3-cyclohexenedione (NTBC a razón de 1mg/kg/día) en tirosinemia.

B. Tratamiento de soporte médico y nutricional:

Tratamiento sintomático orientado a mejorar el flujo biliar y a prevenir o tratar las consecuencias médicas o nutricionales de la colestasis crónica.

Se debe aportar una dieta hipercalórica: 125-150% de calorías recomendadas para la edad (basada en percentil 50 del peso/talla), esto se puede obtener aumentando el volumen de la fórmula láctea (Fórmula extensamente hidrolizada con mayor aporte de TCM). Se puede añadir suplementos: Maltodextrina (al 3-5% o fórmula a 24-27cal/oz). Cuando la alimentación oral se hace insuficiente debido a la anorexia o al aumento de los requerimientos energéticos, se debe considerar la posibilidad de alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía en horario nocturno.

Proteínas: 2-3g/kg/día con lo que se busca compensar el estado hipercatabólico y mejorar así el crecimiento. En caso de encefalopatía hepática, debe restringirse el aporte a 0.5-1g/kg/día.

Lípidos: en forma de TCM (1-2cc/kg/día en dos o cuatro tomas), los cuales se absorben y luego son transportados directamente a la circulación portal sin necesitar de la formación de micelas en la luz intestinal.

Vitaminas liposolubles: en los pacientes con colestasis están particularmente disminuidas, por lo cual estos pacientes requieren de su suplementación en la dieta.

- **Vitamina K (fitometadiona):** su déficit produce una prolongación en el tiempo de protrombina por alteración de síntesis de los factores de coagulación: II, VII, IX y X.

Dosis: 0.2 mg/kg IV (máximo 10mg/día).

Vitamina E (tocoferol): Dosis de 50-200 mg/día por vía oral.

- **Vitamina D (colecalfiferol):** dosis de 1200 UI/día. Déficit dosis de 1200- a 5000 UI/día.

- **Vitamina A (retinol):** prevención de déficit: 2500UI/día. Déficit aumentar dosis hasta 25000 UI/día IM.

Anexo Ver tabla 9. Vitaminas y Requerimientos. Tabla comparativa de multivitamínicos en Panamá.

C. Tratamiento quirúrgico: puede ser curativo (quiste de colédoco, coledocolitiasis, trasplante hepático) o paliativo (hepatoenterostomía en la atresia biliar).

D. Tratamiento farmacológico:

Ácido ursodesoxicólico

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 7 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

- Efecto antipruriginoso
- Mecanismo de acción: efecto cito protector y estabilizador de la membrana del hepatocito gracias al aumento de los ácidos biliares hidrofílicos, que desplazan a los hidrofóbicos; Induce coleresis rica en bicarbonato, reduce la reabsorción de ácidos biliares a nivel intestinal, inhibe la expresión del antígeno de histocompatibilidad (HLA) clase I por los hepatocitos y modula la producción de citocinas.
- Principal efecto secundario: Diarrea
- Presentación Tableta, Oral: Urso 250: 250 mg; Urso Forte: 500 mg; Generic: 250 mg, 500 mg. Ursodiol cápsula 300mg.

Indicaciones y Dosis

Dosificación: Neonatal

- Atresia biliar, estado post-procedimiento Kasai: Datos limitados disponibles: neonatos a término: Oral: 10 a 20 mg/kg/día dividido en 2 dosis.
- Colestasis inducida por nutrición parenteral: Tratamiento: datos limitados disponibles; resultados de eficacia variados: Oral: 20-30 mg / kg / día en 3 tomas divididas.

Pediátrico:

- **Atresia biliar, estado post-procedimiento de Kasai:** Datos limitados disponibles: Bebés y niños: Oral: 10 a 20 mg / kg / día en 2 dosis. Dosificación basada en pequeños ensayos prospectivos y retrospectivos que incluyeron ursodiol como parte de un régimen multimedicamentoso diseñado para reducir el riesgo de colangitis (Kelly 2007; Meyers 2003; Nittono 1989; Stringer 2007; Yamashiro 1994).
- **Prurito secundario a colestasis:** Datos limitados disponibles: Bebés, niños y adolescentes: Oral: 15 a 20 mg / kg / día una vez diaria o en dosis divididas dos veces al día; Pueden ser necesarias dosis de hasta 30 mg / kg / día en algunos pacientes.
- **Enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística:** Datos limitados disponibles: Bebés, niños y adolescentes: Oral: Información limitada disponible: Inicial: 20 mg / kg / día en 2 dosis divididas, rango informado: 10 a 30 mg / kg / día en dosis divididas; individualizar la dosis según respuesta del paciente (Columbo 1990; Debray 2011; Lepage 1997; Sokol 1999)
- **Colestasis inducida por Nutrición parenteral, tratamiento:** Datos limitados disponibles: Bebés y niños: Oral: 30 mg / kg / día en 3 dosis divididas (Chen 2004; De Marco 2006; Spagnuolo 1996)

Conducta según la evaluación. Ver tabla 8.

12. CRITERIOS DE REFERENCIA:

Se recomienda que el médico de primer contacto realice permanentemente el escrutinio de la ictericia, realizar a todos los recién nacidos que presenten ictericia persistente después

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 8 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

de la segunda semana de vida determinación de bilirrubina sérica fraccionada, de ser positiva para colestasis o ante la duda es recomendable referir al paciente al siguiente nivel de atención para evaluación por un equipo multidisciplinario.

13. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO:

El pronóstico es relacionado a la enfermedad de base. En los casos de AVB depende del momento en el que se realiza la operación de derivación porto-enteral (Kasai). Mejor pronóstico antes de los 2 meses.

EL 80% de todos los pacientes necesitan trasplante hepático en algún momento de su vida. Aquellos pacientes con colestasis hepática con patología de base progresiva a cirrosis hepática pueden requerir trasplante hepático (Atresia de vías biliares, tirosinemia, deficiencia de alfa 1 antitripsina, Alagille, hemocromatosis neonatal, glucogenosis)

Parámetros a considerar:

- Deterioro de la función hepática: protrombina que no responde a vitamina K parenteral, Factor V <25%, hipoalbuminemia, ascitis, bilirrubina >6mg/dL
- Hipertensión Portal: hemorragia por várices esofágicas y gastropatía no controlada.
- Desnutrición y falla en el crecimiento.
- Prurito intratable.
- Colangitis a repetición refractaria a tratamiento médico.
- Encefalopatía.

14. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE Y/O FAMILIA

Proveer a los familiares en forma verbal y escrita información sobre:

- Ictericia
- Datos de alarma y criterios para acudir al servicio de urgencias: acolia

15. MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE CONTROL

Asesoría genética para familias con antecedentes de hijos con colestasis por enfermedad metabólica

16. SEGUIMIENTO Y CONTROLES

El seguimiento del paciente postoperado KASAI deberá estar encaminado hacia el mantenimiento de los niveles de bilirrubina adecuados, puesto que se considera un predictor evolutivo cuando se encuentra dentro de los parámetros normales posteriores a la derivación portoentérica a largo plazo, al igual que prevenir episodios de colangitis.. Se reporta una tasa de supervivencia de 5 años en 75% de los pacientes postoperados de Kasai.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 9 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Zacarías, J. Colestasis Intrahepática Familiar Progresiva Tipo 3: Presentación de Casos Clínicos y Actualización de Tema. *Revista chilena de pediatría*, 2009;80(5), 459-466.
2. Fawaz R et al. 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. *JPGN _ Volume 64, Number 1, January 2017*.
3. Ciocca M, Álvarez F. Colestasis Genéticas. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(4):340-346
4. D'Amato M., Ruiz P., Aguirre K, Gómez Rojas, S. **Colestasis en pediatría**. *Rev. Col Gastroenterol* 2016: 31 (4).
5. Hondal Álvarez N, García S, Núñez Quintana A, Ayllón Valdés L. Colestasis del recién nacido y del lactante. *Revista Cubana de Pediatría* 2010;82(3) 49-61.
6. Godoy M, Soriano H. Colestasis Familiares: Una Causa Común de Hiperbilirrubinemia Conjugada. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 367-376.
7. Bezerra J et al. Use of Corticosteroids After Hepatoportoenterostomy for Bile Drainage in Infants with Biliary Atresia. The START Randomized Clinical Trial. *JAMA* May 7, 2014 Volume 311, Number 17
8. Chanis R, McCalla R, Correa A, Espinoza H, Espino M. Atresia de vías biliares. Experiencia en el Hospital del Niño de Panamá. Diciembre, Volumen 39, Número 3, 2010.
9. Montañó Pérez CM, Menéndez Auld NG, Sainz Castro R. Atresia de vías biliares. *ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES*. Volumen 14, No. 2, abril-junio 2016
10. Arslanoglu S, Moro GE, Tauschel HD, Boehm G. Ursodeoxycholic acid treatment in preterm infants: a pilot study for the prevention of cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):228-231. [PubMed18223390]
11. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, Chou HC, Hsieh WS, Chang MH. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr*. 2004;145(3):317-321. [PubMed15343182] Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J CystFibros*. 2011;10Suppl 2:S29-36. [PubMed21658639]
12. Frauca Remacha E. Fernández Caamaño B. Colestasis en el lactante. En: SEGHN. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (4ª Edición). Editorial Ergon, 2016. p.571-588.
13. Bautista Casanovas A. Biopsia hepática. En: SEGHN. Técnicas para el diagnóstico en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Editorial Ergon, 2015. P. 188-192
14. UpToDate: Causes of cholestasis in neonates and young infants. [Consultado en Julio 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/>.
15. UpToDate: Inherited disorders associated with conjugated hyperbilirubinemia. [Consultado en agosto 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/>.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 10 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Tabla 1. Causas de Ictericia neonatal

Hiperbillirrubinemiaindirecta	Hiperbilirrubinemia directa COLESTASIS
<ul style="list-style-type: none"> • Hemólisis • Sepsis • Hipotiroidismo • Estenosis hipertrófica de píloro *Leche materna 	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia u obstrucción biliar 25% (rango 2 -55%) • Hepatitis neonatal idiopática 25% (rango 2 -45%) • Hepatitis infecciosa 11% (rango 3-38%) • Asociada a nutrición parenteral 6% (rango 7-30%) • Alfa-1-antitripsina 4% • Enfermedades metabólicas 4% • Síndrome de Alagille 1% • Colestasis intrahepática familiar 1% • Endrocrinopatías • Tóxicos

Data from: Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. BMC Pediatrics 2015; 15:192.

Tabla 2. Causas principales de colestasis en <2 meses

Colestasis obstructiva <ul style="list-style-type: none"> • Atresia de vías biliares • Quiste de colédoco • Obstrucción biliar por "bilis espesa" y/o litiasis (Nutrición parenteral, cirugía digestiva, furosemida, ceftriaxona, hemólisis por isoimmunización, ayuno prolongado) • Fibrosis quística • Colangitis esclerosante neonatal • Fibrosis hepática congénita/Enfermedad de Caroli
Colestasis hepatocelular <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis neonatal idiopática • Infecciones congénitas: TORCHS, parvovirus, HIV • Desórdenes genéticos/metabólicos <ul style="list-style-type: none"> - Escasez ductal sindrómica: Alagille : mutación JAG1 (crom 20). - Deficiencia de alfa-1-antitripsina. - Tirosinemia. - Galactosemia. - Hemocromatosis neonatal. - Colestasis intrahepática familiar. - Hipotiroidismo. - Panhipopituitarismo. - Error innato de ácidos biliares. - Enfermedad de Nieman Pick .

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 11 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Tabla 3. Hallazgos físicos en niños con colestasis neonatal	
Evaluación del estado general	Aspecto enfermo indica infección o enfermedad metabólica, lactantes con AVB típicamente aparentan ser niños sanos.
Apariencia general	Características dismórficas(Alagille): puente nasal ancho, fascie triangular, ojos hundidos. Las características fasciales típicas pueden aparecer alrededor de los 6 meses, pero a menudo no son específicas. Síntomas como irritabilidad, letargia, vómitos o dificultad en la alimentación (enfermedades metabólicas, peroxisomales)
Vision/examen por lampara de hendidura Audición	Infecciones congénitas, enfermedades de depósito, embriotoxon posterior, cataratas
Infecciones congénitas, CIFP, PUE, mitocondrial Examen cardiaco, soplos, signos de falla cardiaca	Enfermedad cardiaca congénita: Síndrome de Alagille, AVB con síndrome de malformación esplénica .
Examen abdominal	Presencia de ascitis; circulación colateral, tamaño de hígado y consistencia, tamaño del bazo y consistencia (o ausencia), masa abdominal, hernia umbilical
Examen de heces (crucial- el médico primario debe hacer el mayor esfuerzo para evaluar la pigmentación de las heces)	Acolicas o heces hipopigmentadas sugieren colestasis o obstrucción biliar.
Neurológico	Evaluar vigor y tono general
AVB: Atresia de vías biliares CIFP: Colestasis intrahepática familiar progresiva; PUE: puente de unión estrecha	
Modificado de: Fawaz R et al. 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. JPGN _ Volume 64, Number 1, January2017.	

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 12 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

TABLA 4. Parámetros de interés clínico en la historia del infante colestásico.	
Historia familiar Consanguinidad Colestasis neonatal en los padres o hermanos Historia de la pérdida fetal repetida o fallecimiento prematuro. Esferocitosis y otras enfermedades hemolíticas	Mayor riesgo de trastornos autosómicos recesivos Fibrosis quística, deficiencia de a-1- anti tripsina, colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Alagille son todas condiciones genéticas que causan la colestasis neonatal. Enfermedad hepática aloinmune gestacional. Se sabe que agravan la hiperbilirrubinemia conjugada
Historia prenatal Hallazgos ecográficos prenatales La colestasis del embarazo Hígado graso agudo del embarazo Infecciones maternas	Presencia de quiste de colédoco, colelitiasis. Se puede ver en heterocigotos para las mutaciones del gen PFIC; trastorno mitocondrial. Deficiencia de 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa (LCHAD) de cadena larga neonatal. TORCH
Historia postnatal Edad gestacional Hemólisis aloinmune; deficiencia glucosa-6-P-deshidrogenasa; hidropesía fetal Infecciones neonatales Tamizaje neonatal. Fuente de nutrición: leche materna, fórmula, NPT. Crecimiento Vómitos Primeras evacuaciones Color de las heces Características de la orina Sangrado excesivo Cirugía abdominal	La prematuridad como factor de riesgo para la hepatitis neonatal. Aumenta riesgo de colestasis neonatal Infección del tracto urinario, colestasis relacionada con sepsis, CMV, VIH, sífilis, etc. Pan hipopituitarismo galactosemia, defectos de oxidación de ácidos grasos, fibrosis quística Galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad hepática asociada a NPT. Trastornos genéticos y metabólicos. Enfermedad metabólica, obstrucción intestinal y estenosis pilórica. Retrasada: FQ, pan hipopituitarismo; Diarrea: infección, enfermedad metabólica. Heces acólicas: colestasis, obstrucción biliar. Olor y color orina oscura (hiperbilirrubinemia conjugada), enfermedad metabólica. Puede indicar coagulopatía, deficiencia de vitamina K. Enterocolitis necrotizante, atresia intestinal
Modificado de: Fawaz R et al. 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. JPGN _ Volume 64, Number 1, January 2017	

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 13 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Tabla 5. Protocolo postoperatorio de KASAI

<p>1- Consideraciones clínicas que se deben tomar en cuenta en todo paciente post-Operado de Atresia de Vías biliares.</p> <p>1ª. Prevención de la colangitis es el aspecto más importante en los pacientes postoperados. La recurrencia de los episodios y el tiempo entre cada episodio determinarán el pronóstico.</p> <p>2ª Descompresión del tracto gastrointestinal debe ser hecha a través de una sonda nasogástrica y enemas.</p> <p>3ª la vía oral usualmente se inicia en el 5to a 6to día postoperatorio cuando la motilidad intestinal se reinicie completamente.</p>
<p>Agéntes coleréticos</p> <p>1. Ácido ursodesoxicólico: 20-40 mg/kg/día Vía oral .</p> <p>2. *Metilprednisolona: Iniciar al 7mo día postoperatodios.</p> <p>Dosis: 1mg/kg/día</p> <p>La dosis de esteroides debe ir disminuyendo gradualmente cada dos días y luego iniciar la administración oral de prednisolona 10mg cada día por dos meses o continuar todos los otros días hasta que los niveles de bilirrubina desciendan por debajo de 2mg/dL.</p>
<p>Antibióticos:</p> <p>1. Intravenoso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporina 50-80 mg/kg/día por 1-2 semanas después de la cirugía. - Aminoglucósido: 4-8 mg/kg/día por una semana. <p>2. Continuar con profilaxis oral</p> <p>TMP-SMX 5-8mg/kg/d.</p>
<p>Cuidado metabólico y requerimiento de nutrientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Multivitaminas (paidovit) 10 gotas cada día. 2. Suplemento de vitamina D. 3. Vitamina K (0.1mg/kg/día) . 4. Vitamina E alfatocoferol: 10 mg/kg/día oral. 5. Ácidos grasos esenciales – 10% emulsión de grasa: 2g/kg, 2veces/semana IV.
<p>*La evidencia clínica no respalda el uso rutinario de glucocorticoides en el tratamiento de BA</p>

Tabla 6. Colestasis Intrahepática Familiar

	De tipo 1	De tipo 2	De tipo 3
Genética			
Gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Cromosoma	18q21-22	2q24	7q21
Proteína	FIC1	BSEP	MDR3
Clínica			
Ictericia	progresiva	Rápidamente progresiva	Aparición tardía
Diarrea	++++	-	-
Prurito	++++	++++	++
Crecimiento	Detención	Detención	-
Litiasis	-	-	+
Pancreatitis	+	-	-
Sordera	+		
Laboratorio			
GGT	N	N	Aumentada
AB suero	Aumentada	Aumentada	Aumentada
AB bilis	Disminuido	Disminuido	Normal
Histología			
Microscopía óptica	Inespecífica	Transformación gigantocelular	Proliferación ductal Cirrosis biliar
Microscopía electrónica	Bilis granulosa	Bilis amorfa	Normal

GGT: Gamma glutamiltranspeptidasa AB: ácidos biliares

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 14 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Tabla7: Investigaciones específicas del infante con colestasis persistente

Nivel 1: El objetivo de evaluar causa tratable y grado de compromiso hepático.
<p>Hemograma – WBC + diferencial, INR, AST, ALT, FA, GGT, BT, BD (o bilirrubina conjugada), albúmina y glucosa. Compruebe alfa-1-antitripsina fenotipo (tipificación de Pi) y nivel, TSH, T4 si no se cuenta con el tamizaje neonatal</p> <p>Orina: análisis de orina, cultivo, sustancias reductoras (descartar la galactosemia)</p> <p>Considere cultivos bacterianos de sangre, orina u otros fluidos, especialmente si el infante está clínicamente enfermo. Verificar los resultados de los trastornos tratables (como la galactosemia y hipotiroidismo) en el tamizaje neonatal</p> <p>Obtenga ecografía en ayunas</p>
Nivel 2: Trate de completar una evaluación específica en conjunto con pediatría gastroenterólogo / hepatólogo
<p>Valores generales de TSH y T4, ácidos biliares en suero, cortisol.</p> <p>Consideración de etiologías específicas</p> <p>Metabólico: Amonio en suero, nivel de lactato, colesterol, glóbulos rojos galactosa-1-fosfato uridiltransferasa, succinilacetona y ácidos orgánicos en orina. Considere la orina para el perfil de especies de sal biliar</p> <p>Infecioso: PCR para CMV, HSV, listeria.</p> <p>Genética: en discusión con el gastroenterólogo / hepatólogo pediátrico, Análisis de cloruro de sudor (nivel de tripsinógeno inmunorreactivo sérico o Pruebas genéticas CFTR) según corresponda.</p> <p>Imágenes</p> <p>RX-Tórax</p> <p>Las anomalías de la columna vertebral (como las vértebras de las mariposas)</p> <p>Ecocardiograma: evaluación de las anomalías cardíacas observadas en síndrome de Alagille. Colangiografía transoperatoria.</p> <p>Biopsia de hígado (el tiempo y el enfoque variarán según la institución y experiencia)</p> <p>Consideración para consultas</p> <p>Oftalmología</p> <p>Metabólico / Genético (considere cuándo involucrar, especialmente cuando hay consideración para paneles de genes o secuenciación completa de exomas)</p> <p>Cardiología / Ecocardiograma (si hay soplo presente o tiene hipoxia)</p> <p>Cirugía pediátrica general</p> <p>Nutrición / dietista</p>
<p>Modificado de: Fawaz R et al. 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. JPGN _ Volume 64, Number 1, January 2017</p>

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 15 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Tabla 8. Abordaje Diagnóstico según patología

Enfermedad	Clínica	Prueba hepática	Examen diagnóstico	Tratamiento
Atresia de vías biliares	Ictericia, acolia, coluria	Bili D \geq 1mg/dL GGT 350 \pm 330 UI/l	Ecografía abdominal Biopsia hepática HIDA Colangiointraoperatoria	Kasai <6-8 semanas Tx hepático
Quiste de colédoco	Ictericia, acolia, coluria	Bili D \geq 1mg/dL GGT 350 \pm 330 UI/l	Ecografía abdominal	Y de Roux Resección completa (carcinoma biliar)
Síndrome de Alagille	Fascie típica Prurito Xantomas Cardiopatía (estenosis de la vena pulmonar)	GGT elevada Ácidos biliares elevados.	Rx columna. Ecocardiograma Ex. Oftalmológico Bx hepática (escases conductos biliares)	Ursodiol Colestiramina Tx hepático.
Fibrosis quística	RN Igual a 1 Mayores cirrosis la biliar focal		Electrolitos en sudor Esteatocrito Gen CFTR	Enzimas pancreáticas. Ursodiol.
Déficit de alfa-1-antitripsina	Ictericia. Hepatoesplenomegalia. Síntomas pulmonares. Tos, asma.	GGT elevada. Ac. Biliares elevados. Coagulopatías.	Alfa-1-antitripsina. Biopsiahepática. (acúmulo de A1AT en hepatocito)	Tx hepático si es severo
Tirosinemia	Ictericia. Insuficiencia hepática.	Alfafetoproteína elevada>100,000 ng/dL Valor de acuerdo a edad.	Succinilcetona en orina	NTBC Fórmula libre de tirosina y fenilalanina.
Hemocromatosis neonatal	Insuficiencia hepática	Ferritina elevada >800ng/dL % saturación de transferrina	Biopsia de glándula salival RM para valorar captación de hierro	Inmunoglobulina
Déficit de síntesis de Ácidos biliares	Hiperbilirrubinemia conjugada	Ácidos biliares disminuidos	Espectrometría de masa en orina	Existe tx.Específico dependiendo del déficit.
Hipotiroidismo	Hipotonía Retraso de crecimiento y desarrollo Hernia umbilical.		T4 libre TSH	Levotiroxina
Galactosemia	Catarata. Hipoglicemia. Hepatoesplenomegalia. Hipotonía.		Galactosa total Galactosa 1P uridiniltransferasa.	Dieta sin galactosa

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Gastroenterología	CÓDIGO: PR-19-02	Página 16 de 16
	Título: Protocolo de Colestasis Hepática en el Recién nacido y el lactante	Edición: Septiembre 2018	
	Elaborado: Ana Karina Coronado, Servicio de Gastroenterología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dr. Ricardo Chanis Jefe de Servicio de Gastroenterología	

Imagen 1: Algoritmo de Manejo de Colestasis Neonatal.

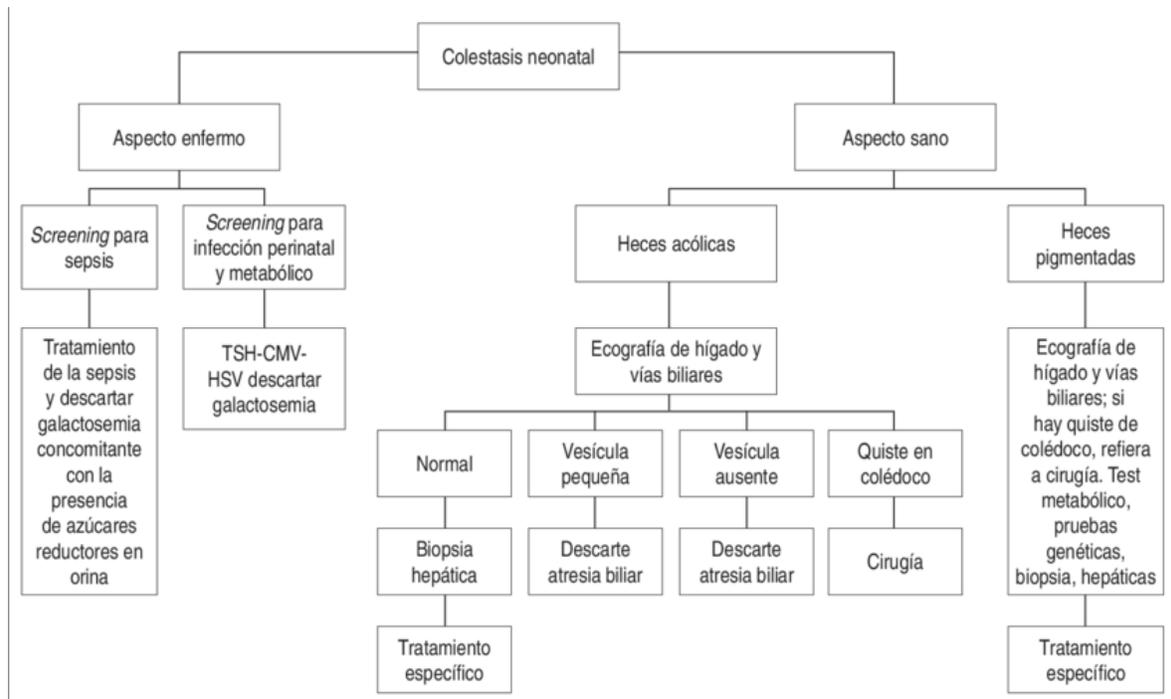


Tabla 9. Tabla comparativa de aporte de MultiVitaminas en Panamá

Vitamina/Requerimiento	Dayamineral C/100ml	Paidovit c/10 gotas	Hidropolivit c/ml	Aderogyl 1 ml. Solución gotas frasco con 15 ml. de solución y gotero.
Vitamina A Dosis 2500 UI/día	60000 UI	2500 UI	1500 UI	5000 UI de Palmitato de vitamina A – 275 mg
Vitamina D Dosis de 1200 UI/día de colecalciferol.	8000 UI	500 UI (Vitamina D2)	600 UI (Vitamina D3)	400 UI de Vitamina D2 - 1mg
Vitamina E Dosis de 50-200 mg/día por vía oral.			10 mg	
Vitamina B2 (Rivoflavina)	32.9 mg		2 mg	
Vitamina B6 (Piridoxina)	20 mg		1.6 mg	
Vitamina C	1 g	37.5 mg	50 mg	60 mg
Vitamina K 5-10mg IM o IV, 2-3 veces por semana	-	-	-	
Vitamina B12	60mcg			