

COLESTASIS: ENFOQUE ACTUAL

PALOMA JARA, M.D.¹

RESUMEN

La colestasis, tiene incidencia de 1:60-375 ictericos a las 2 semanas de edad, es potencialmente grave, presentan riesgos inmediatos como coagulopatías por hemorragia severa ante el déficit de la absorción de la vitamina K, y con su diagnóstico precoz, se identifican patologías que tienen tratamiento, incluso, trasplante hepático. Como consecuencia de la colestasis, hay retención de sales biliares, daño celular hepático, y descenso de la bilis a nivel intestinal, que ocasionan mala digestión de grasas y proteínas, con defectos en las vitaminas liposolubles. Existen hepatopatías primarias secundarias a una serie de entidades genéticas y metabólicas, y colestasis secundarias a otros problemas, que en el adulto generan enfermedad hepática. Es necesario establecer protocolos de identificación del niño con ictericia.

Palabras clave: *Colestasis, Atresia de vías biliares, Síndrome de alagille, Actualización, Niños*

INTRODUCCIÓN

Fisiopatológicamente, la colestasis, es la disminución en la formación del flujo biliar que conduce a una retención de sustancias normalmente excretadas en la bilis, en el cual el marcador habitual es la bilirrubina directa. Se entiende por colestasis, en valores absolutos, cuando a nivel sérico, la bilirrubina directa es > 1 mg/dl y la bilirrubina total es < 5 mg/dl, ó, cuando la bilirrubina directa es $> 20\%$ de la bilirrubinatotal y ésta es > 5 mg/dl. La colestasis, aunque es un problema infrecuente en relación con otros problemas hepáticos, con incidencia de 1:60-375 ictericos a las 2 semanas de edad, es potencialmente grave y requiere prontamente de la identificación de su causa, ya que se presentan riesgos inmediatos como coagulopatías por hemorragia severa ante el déficit de la absorción

¹MD. Pediatra. Hepatóloga. Jefe del Servicio de Hepatología y Trasplante Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España

Recibido para publicación: enero 15, 2010
Aceptado para publicación: abril 1, 2010

SUMMARY

Cholestasis has 1:60-375 incidence of jaundice at 2 weeks of age, are potentially serious, immediate and present risk of severe bleeding coagulopathy to the shortfall in the absorption of vitamin K, and early diagnosis, identify diseases that are treatable, even liver transplantation. As a result of cholestasis, there is retention of bile salts, liver cell damage and decrease of bile in the intestine, causing poor digestion of fats and protein, with defects in soluble vitamins. There are primary liver disease secondary to a variety of metabolic and genetic entities, and cholestasis secondary to other problems, generated in the adult liver disease. It is necessary to establish protocols for the identification of children with jaundice.

Key words: *Cholestasis, Biliary atresia, Alagille syndrome, Update, Children*

de la vitamina K, y además porque con su diagnóstico precoz, se logran identificar patologías que tienen tratamiento, incluso, trasplante hepático.

EXCRECIÓN NORMAL DE BILIS

Los ácidos biliares se forman a partir del colesterol y se combinan con aminoácidos; la bomba transportadora de sales biliares es la encargada de incluirlos al intestino, en donde por un receptor a nivel del íleon son transportadas hacia la sangre portal, donde son transformadas en sales biliares secundarias y a su vez, recaptadas nuevamente en la célula hepática. De esta manera, se establece un círculo entero hepático que mantiene un nivel estable de las sales biliares. Se evita la toxicidad de las sales biliares a nivel de los canalículos hepáticos, por medio de la formación de micelas y transporte a través de proteínas transportadoras de fosfolípidos como el MDR3. De otro lado, la bilirrubina, que se forma a partir de la degradación del hem a través de una recaptación a nivel intracelular, es conjugada, y a través del transportador MRP2, es conducida al canalículo hepático y así hace parte del círculo entero hepático.

FISIOPATOLOGÍA

El hígado neonatal es inmaduro y propenso a la colestasis. La consecuencia de la colestasis, es la retención de sales biliares, que generan un daño celular a nivel del hígado, ocurriendo una inversión del transporte del hepatocito hacia el sinusoides y por tanto, una regurgitación en la sangre de los productos que están contenidos en la bilis, como son la bilirrubina y los ácidos biliares. Al mismo tiempo, se presenta un descenso de la bilis a nivel intestinal, debido a que el flujo biliar está interrumpido, además que la calidad de esa bilis es inadecuada, debido a que no hay una concentración de micelas para transportar las sales biliares y las vitaminas liposolubles, que a su vez, generan una mala digestión de las grasas, manifiesta clínicamente por esteatorrea, y mala digestión de proteínas, que conllevan a la malnutrición del niño. Al mismo tiempo, se presentan defectos en las vitaminas liposolubles, especialmente las vitaminas D, K y E, que producen raquitismo, coagulopatías, y alteraciones neurológicas, respectivamente¹.

ETIOPATOGENIA

Existen hepatopatías primarias secundarias a una serie de entidades genéticas y metabólicas, y colestasis secundarias a otros problemas, que en el adulto generan enfermedad hepática. Los mecanismos para colestasis, con múltiples: 1) daño tisular por tóxicos, como sales biliares u otros, manifiesta histopatológicamente por transformación gigante de las células hepáticas, la cual es una forma de expresión hepática; 2) defecto aislado de enzimas o transportadores por mutaciones genéticas, de genes que están implicados en las proteínas transportadoras del flujo biliar, y 3) obstrucción de la vía intra o extra hepática como dismorfogénesis, efecto tóxico de la nutrición parenteral²⁻⁵ y carencia hormonal por enfermedades tiroideas, deficiencias de hormona del crecimiento y cortisol, entre otros⁶⁻⁸.

MANEJO

El tratamiento general de la colestasis involucra una alimentación con proteínas del tipo hidrolizado de proteínas y con grasas del tipo triglicéridos de cadena media (TCM), los cuales

no requieren de las sales biliares para ser absorbidos, así como con carbohidratos del tipo maltodextrinas, que junto a los TCM, pueden ser suplementados en mayor cantidad y así aprovechar una mayor densidad calórica. Es importante el uso de las enzimas pancreáticas para el manejo de la maladigestión proteica, y de las vitaminas liposolubles cuya dosis dependerá de sus niveles séricos. Además, se pueden emplear inductores del flujo biliar y coleréticos, como fenobarbital. Hay que tener en cuenta, que todos los niños que presentan una colestasis crónica importante, se pueden beneficiar, de una nutrición enteral nocturna ya que se ha demostrado que uno de los factores que influye negativamente en los resultados del niño que va ser trasplantado, es su estado de malnutrición.

DIAGNÓSTICO

Es necesario establecer protocolos de identificación del niño con ictericia: todos los niños con dos semanas de evolución deben ser investigados y a las tres semanas quienes reciben lactancia materna, midiendo niveles séricos de bilirrubina total, directa e indirecta. El diagnóstico de colestasis en el recién nacido icterico que no tiene falla hepática, por lo general son por causas secundarias a inmadurez propia del hígado, como infección urinaria, hipotiroidismo, y panhipopituitarismo, entre otros. A continuación se revisarán las causas más importantes de hepatopatía primaria.

ATRESIA DE VÍAS BILIARES

Es la principal causa de colestasis a nivel mundial, seguida de las colestasis genéticas como el síndrome de Allagile, la colestasis familiar, y la deficiencia de alfa 1 antitripsina. La atresia de vías biliares (AVB), es una colangitis esclerosante de causa desconocida que origina una obstrucción de la bilis, con una incidencia de 1:17000 recién nacido vivos y es la primera causa de hepatopatía primaria grave pediátrica. Hay varias formas anatómicas: atresias parciales, proximales y distales, pero la más frecuente es la atresia total de la vía biliar que sucede en un 80%. La historia clínica es muy importante para su diagnóstico: buen estado general, ictericia desde el nacimiento y acolia, que persiste inclusive a pesar del uso de fenobarbital; al examen físico, la hepatomegalia se presenta en el 90% de los niños, y puede

encontrarse esplenomegalia a partir del segundo mes de vida. El diagnóstico clásico de la AVB es acolia persistente, elevación moderada de las aminotransferasas (AST > ALT o GGT, porque la AST es una aminotransferasa mitocondrial y citoplasmática y la GGT es sólo citoplasmática), con una GGT, en ausencia de manejo con fenobarbital, en valores superiores a 300 U/L. Desde el punto de vista histológico, la regeneración distal es el signo común, aunque no exclusivo, siendo clásica la regeneración de los conductos biliares. La colangiografía laparoscópica, la colangiografía retrógrada endoscópica y la laparotomía, ayudan al diagnóstico. Uno de los tratamientos primordiales de la AVB es la cirugía, antes de pesar en el trasplante de hígado, lo que hace importante el diagnóstico precoz de los recién nacidos con AVB, para que sean intervenidos antes de los dos meses de edad y tener mejores resultados. La cirugía de Kasai por laparotomía o laparoscopia, consiste en identificar los conductillos biliares en la placa distal a nivel del íleo hepático y subir un asa desde el yeyuno para hacer de vía biliar, conocida como interluz. El 50% de los niños con AVB requieren trasplante antes de los dos años de vida, y el 90% de los niños trasplantados por AVB tienen larga supervivencia. Entre los factores pronósticos favorables luego de la intervención de Kasai, están, el restablecimiento del flujo biliar que se determina por bilirrubina < 2 mg/dl al tercer mes después de la intervención, y que la AVB sea proximal o distal. Con relación a medicamentos, el uso de corticoides luego de la cirugía de Kasai, no modifica la probabilidad de supervivencia de estos niños que no son transplantados; el uso de los antibióticos, no evita el desarrollo de colangitis, y el uso de ácido ursodeoxicólico, se limita al niño con flujo biliar. Respecto al estado nutricional de estos niños, un factor pronóstico desfavorable es un bajo puntaje z, y es conocido que estos niños tienen deterioro de su peso en su tercer mes de vida, por lo que se hace importante proporcionar soporte nutricional desde tempranas edades, ya que se incrementa la anorexia por la presencia de sensación de saciedad, de la ascitis y de otros problemas relacionados con la hepatopatía crónica^{9,10}.

SÍNDROME DE ALAGILLE

Es una colestasis genética debida a una alteración del gen JAG 1 localizado en el cromosoma 20: este gen, está implicado en la diferenciación celular a través de su interacción con Notch, otro gen ubicado en la membrana del hepatocito, siendo responsables de las malformaciones y alteraciones que aparecen en muchos órganos de los niños (trastorno en la formación de ductos, ramificación y desarrollo desde el centro a la periferia del hígado). Existen más de 430 diferentes mutaciones, y en el 60% de los casos no hay herencia, son mutaciones de "novo". Este síndrome se caracteriza por una hepatopatía crónica, acompañada de gran prurito, con niveles de colesterol elevadísimos, y una GGT incrementada; acompañado de otros criterios como fascies característica (frente amplia, hiperterolismo), cardiopatía (estenosis de las pulmonares), vértebras en mariposa, y embriotoxon; además de anomalías vasculares, cerebrales, alteración psíquica, y cambios de voz además de los propios de la adolescencia. En la biopsia se observa escasez de los ductos interlobulares a nivel del espacio portal^{11,12}.

OTRAS CAUSAS DE COLESTASIS

La colestasis intrahepática familiar, llamada enfermedad de Byler, es heredada y recesiva, que se presenta por mal funcionamiento o carencia de transportadores canaliculares. Son tres tipos: la colestasis familiar tipo 1, por defecto de la proteína FIC1; la tipo 2, por defecto de la bomba transportadora de sales biliares, BSEP; y la tipo 3, por defecto de la resistencia a drogas. La tipo 1 y 2, se manifiestan neonatalmente, y la tipo 3 a mayor edad. En la tipo 1, hay un trastorno en la composición lipídica de la membrana canalicular, descrita en la comunidad Amish y conocida como enfermedad de Byler; se presenta con un intenso prurito y una GGT y colesterol normales, a pesar de bilirrubinas y ácidos biliares incrementados. Hay defectos en otros órganos diferentes al hígado, por lo que postransplante hepático, se pueden expresar y es importante conocer dicho compromiso antes de decidir la cirugía: 50% esteatosis hepática, 33% sordera, 83% diarrea, 6% insuficiencia pancreática exocrina y retraso del crecimiento, respectivamente. En la tipo 2 o BSEP, el niño algo icterico y con prurito, se descompensa fácil y abruptamente, hacia una

falla hepática y posible muerte; las aminotransferasas están elevadas cinco veces más del valor normal, la alfa-fetoproteína incrementada, y en la biopsia se observa una transformación gigante celular. Una vez se realiza el diagnóstico de BSEP por histoquímica, debe quedar en la lista de trasplante; en un 28% presentan litiasis biliar y en un 26%, hepatocarcinoma. El manejo médico de estas dos formas de colestasis, puede incluir fenilbutirato, que mejora la función proteína FIC1 y la función de BSEP anómala. La derivación biliar externa no ha provocado mejoría significativa en estas formas. Post trasplante, se ha observado, que en la forma tipo 2, puede haber una recurrencia de la enfermedad por reconocimiento de la proteína BSEP en el injerto. En la tipo 1, es propuesta una derivación biliar externa parcial para evitar problemas pancreáticos y de esteatosis una vez los niños son trasplantados. La tipo 3, por defecto de MDR3 (traslocador de fosfolípido), compromete a niños con GGT elevada, y en la biopsia se observa una proliferación ductal sin obstrucción, muy similar a la AVB. Es ocasionada por el defecto del gen ABCB4, que codifica a la proteína MDR3, la clínica neonatal es rara, hay una hepatopatía progresiva a cirrosis, y en el 30% de los casos puede responder al ácido ursodeoxicólico. De manera interesante, en la historia familiar se puede encontrar litiasis en el padre y colestasis en la madre durante el embarazo; igualmente se diagnostica por medio de inmunohistoquímica¹³⁻²⁰.

REFERENCIAS

1. Wagner M, Zollner G, Trauner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis. *J Hepatol* 2009; 51: 565-580
2. Cheung HM, Lam HS, Tamb YH, Lee KH, Ng PC. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. *Clin Nutr* 2009; 28: 209-212
3. Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. *Pediatr Neonatol* 2009; 50: 202-207
4. Fitzgibbons SC, Jones BA, Hulla MA, Zurakowski D, Duro D, Duggan C, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 95-99
5. Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at higher risk for parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2010; 156: 575- 579
6. Drivdal M, Løken EB, Hagve TA, Bergstad I, Aagenæs O. Do patients with lymphoedema cholestasis syndrome 1/Aagenæs syndrome need dietary counselling outside cholestatic episodes?. *Clin Nutr* 2010; 29: 525-530
7. Fernandez MA, García de Paso M, Mateos R, Croche B, Porras A, Obando I. Brucellosis infection presenting with cholestasis. *Internat J Infect Dis* 2010; 14S: e322-e324
8. Valentini P, Ausili E, Schiavino A, Angelone DF, Focarelli B, De Rosa G, et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liv Dis* 2008; 40: 582-584
9. Lao OB, Larison C, Garrison M, Healey PJ, Goldin AB. Steroid use after the Kasai procedure for biliary atresia. *Am J Surg* 2010; 199: 680-684
10. Changho S, Ahmedn AA. Neutrophils in biliary atresia. A study on their morphologic distribution and expression of CAP37. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 314-317
11. Schwartz R, Rehder K, Parsons DJ, Morrell DS. Intense pruritus and failure to thrive in Alagille síndrome. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: S9-S11
12. Nagasaka H, Miida T, Hirano KI, Ota A, Murayama K, Yorifuji T, et al. Fluctuation of lipoprotein metabolism linked with bile acid-activated liver nuclear receptors in Alagille síndrome. *Atherosclerosis* 2008; 198: 434-440
13. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Houwen RHJ. Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies. *J Hepatol* 2010; 52: 258-271
14. van der Woerd WL, van Mil SWC, Stapelbroek JM, Klomp LWJ, van de Graaf SFJ, Houwen RHJ. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 541-553
15. Nagasaka H, Yorifuji T, Hirano K, Ota A, Toyama-Nakagawa Y, Takatani T, et al. Effects of bezafibrate on dyslipidemia with cholestasis in children with familial intrahepatic cholestasis-1 deficiency manifesting progressive familial intrahepatic cholestasis. *Metabol Clin Exp* 2009; 58: 48-54
16. Davis AR, Rosenthal P, Newmana TB. Nontransplant surgical interventions in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2009; 44: 821-827
17. Maggiore G, Gonzales E, Sciveres M, Redon MJ, Grosse B, Stieger B, et al. Relapsing features of bile salt export pump deficiency after liver transplantation in two patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *J Hepatol* 2010; 53: 981-986
18. Halaweish I, Chwals WJ. Long-term outcome after partial external biliary diversion for progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 934-937
19. Arnell H, Bergdahl S, Papadogiannakis N, Nemeth A, Fischler B. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1312-1320
20. Chen HL, Liu YJ, Su YN, Wang NY, Wu SH, Ni YH, et al. Diagnosis of BSEP/ABCB11 mutations in asian patients with cholestasis using denaturing high performance liquid chromatography. *J Pediatr* 2008; 153: 825-832