

# Colestasis neonatal: experiencia de 5 años en un hospital de tercer nivel

F.M. Pérez Fernández, J. Fernández Ramos, J. Jiménez, E. García Menor, M.F. Rodríguez Reinoso, F. Sánchez Ruiz, M. Zapatero Martínez  
Servicio de Pediatría, Críticos y Urgencias. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba

## Resumen

Con el objetivo de conocer la evolución de los pacientes con colestasis neonatal respecto a las diferentes etiologías, se realizó un estudio descriptivo de 91 pacientes diagnosticados de colestasis neonatal en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario «Reina Sofía» entre los años 2002 y 2007. Los datos se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes. En 2007 los niños fueron citados para una entrevista, en la que se realizaron una anamnesis, un examen físico y estudios analíticos. Los datos se registraron en fichas codificadas, que se analizaron con el programa SSPS. Se analizaron y describieron las etiologías encontradas, así como la evolución clínica de los pacientes. La evolución fue similar a la descrita en otras series, excepto en el caso de los niños trasplantados, que tuvieron una peor evolución, y en los casos de hepatitis neonatal, en que todos, excepto uno, presentaron una buena evolución, probablemente porque varios correspondían a hepatitis neonatales transitorias.

## Palabras clave

Colestasis, hepatitis, atresia biliar, recién nacido, lactante

## Abstract

*Title:* Neonatal cholestasis: a five-year experience in a tertiary hospital

A descriptive study was conducted to determine the disease course in patients with a history of neonatal cholestasis with regard to a number of conditions, and to compare it with that observed in children at other centers. The children enrolled had been diagnosed in the Department of Pediatrics of Reina Sofía University Hospital. Data were drawn from pre-coded cards, completed when the patients were seen for the first time, and from their clinical records. Appointments were arranged for the children in which their clinical case and the results of physical examination and lab testing were recorded in coded cards. Data were analyzed using the SSPS software package. Neonatal cholestasis was diagnosed in 91 children from 2002 to 2007. The etiologies, clinical course and laboratory testing are discussed and described. The disease course was similar to that described in other series, except in transplanted children, who had a poorer course, and in the cases of neonatal hepatitis, all of which had a favorable course, probably because several of these patients had transient neonatal hepatitis. Referral to tertiary care was typically late and should be especially addressed in continuing medical education activities.

## Keywords

Cholestasis, hepatitis, biliary atresia, newborn, infant

## Introducción

El diagnóstico y el tratamiento de la colestasis neonatal constituyen un gran reto para el pediatra, dado que ésta puede ser la manifestación inicial de un grupo de enfermedades muy heterogéneo, como alteraciones anatómicas intra/extrahepáticas, errores congénitos del metabolismo, infecciones y otras etiologías.

La posibilidad de realizar un tratamiento específico, médico o quirúrgico, en algunos casos hace necesario y urgente identificar la causa de la colestasis, aunque eso no siempre es posible<sup>1</sup>. La atresia de la vía biliar y la hepatitis neonatal idiopática constituyen el 55-65% de todos los casos de colestasis neonatal<sup>2</sup>. Estas dos entidades deben diferenciarse con prontitud, ya que su manejo terapéutico, evolución y pronóstico difieren significativamente<sup>1</sup>.

La atresia de la vía biliar tiene una incidencia de un caso cada 8.000-15.000 recién nacidos vivos. Tras establecer el diagnóstico de atresia de la vía biliar, se debe realizar rápidamente el tratamiento quirúrgico. En el 75-85% de los casos la lesión encontrada es la obstrucción ductal en el hilio hepático o por encima de él (tipo III), que forma un cono de tejido fibroso denso que cubre toda el área perihiliar. Esta lesión se puede tratar con la hepaticopuertoenterostomía de Kasai<sup>1</sup>. Esta intervención es efectiva a largo plazo (5 años) en cerca del 40-50% de los casos, y se considera o como procedimiento único o como una solución temporal hasta el trasplante<sup>3-5</sup>. La evolución postoperatoria de estos pacientes puede ser muy variable, ya que depende de varios factores, entre los cuales es determinante la edad en el momento de la cirugía. Se obtiene flujo biliar en el 80% de los casos si se opera antes de los 60 días de vida, y la tasa de éxito decrece al

20% cuando la operación se realiza después de los 90 días de vida, según la mayoría de los autores<sup>1,2,6</sup>. El restablecimiento del flujo biliar no equivale a la curación de la lesión y las complicaciones postoperatorias son muy frecuentes.

La colangitis ascendente se presenta en el 40-60% de los pacientes con una reparación exitosa, y su frecuencia disminuye entre el primer y el segundo año postoperatorio<sup>1,3,5,7-9</sup>. La hipertensión portal se presenta en alrededor del 70% de los pacientes y comienza a aparecer generalmente entre el segundo y el tercer año postoperatorio<sup>3</sup>; la manifestación más frecuente es el sangrado digestivo por varices esofágicas<sup>5,8</sup>. Sólo un 20-30% de los pacientes evolucionan bien con la operación de Kasai y no requieren trasplante hepático<sup>3,5,6</sup>. La supervivencia de los pacientes a los que no se les realiza dicha operación es inferior a 2 años (sin trasplante)<sup>2,10</sup>. Las indicaciones para el trasplante hepático en esta patología son: Kasai no exitoso (sin pasaje de bilis al intestino); pacientes en que no se realizó Kasai por diagnóstico tardío; hepatopatía progresiva grave a pesar de una operación de Kasai inicialmente exitosa; colangitis reiteradas, y fallo en el crecimiento<sup>11</sup>.

En cuanto a la hepatitis neonatal, se distinguen dos tipos: hepatitis neonatal, idiopática y esporádica, y hepatitis familiar; representan el 80 y el 20% de los casos, respectivamente<sup>2</sup>. La evolución de los casos de hepatitis neonatal idiopática es muy variable. Los factores que favorecen la perpetuación del proceso colestásico y de la lesión hepatocítica aún no se conocen por completo. De los casos esporádicos publicados por Danks et al., aproximadamente un 60% se recupera, un 10% evoluciona a enfermedad hepática crónica y un 30% fallece<sup>12</sup>. En cambio, otras series señalan un mejor pronóstico, como las de Odievre et al.<sup>14</sup> y Chang et al.<sup>15</sup>, que indican que un 85% de los casos se recupera, un 5% desarrolla enfermedad hepática crónica y un 10% fallece.

La evolución es muy diferente en los casos de hepatitis neonatal familiar, y su mal pronóstico podría estar relacionado con la presencia de alteraciones congénitas o metabólicas subyacentes. En este grupo se incluyen actualmente las colestitis intrahepáticas, familiares y progresivas, de las que forma parte la colestitis antes conocida como síndrome de Byler. Hoy se clasifican en cuatro tipos, y se ha determinado su origen genético<sup>2</sup>. Otra entidad que podría distinguirse actualmente de los casos de hepatitis neonatal idiopática es la colestitis neonatal transitoria, que constituye el 8% de los casos de colestitis. Ésta resulta de la asociación de inmadurez de la secreción biliar por prematuridad y de las agresiones perinatales que conllevan la aparición de hipoxia e isquemia hepática. Presenta una resolución clínica espontánea en 3-5 meses y una normalización de los parámetros bioquímicos en 10 meses<sup>16</sup>. Se describen cada vez más etiologías específicas en niños con colestitis neonatal, como los defectos en el metabolismo de los ácidos biliares, que están actualmente bien identificados y que, por tanto, dejan de catalogarse como hepatitis neonatal idiopática<sup>2</sup>. Los pacientes con escasez sindrómica de conductos biliares, o síndrome de Alagille, tienen un curso clínico

caracterizado por episodios recurrentes de colestitis. En un estudio de 80 casos, 28 (35%) tenían colestitis grave y permanentemente durante los 4 primeros años de vida, y la colestitis clínica disminuía a partir de los 5 años, con persistencia sólo de signos bioquímicos de colestitis y una tasa de supervivencia del 85%<sup>17</sup>. En la serie de Hoffenberg et al. no se comprobó un pronóstico tan favorable: un 50% de los pacientes requirieron un trasplante hepático o murieron antes de los 19 años<sup>18</sup>. A corto plazo, la principal causa de mortalidad es la cardiopatía congénita compleja, y a largo plazo la principal causa de morbilidad y mortalidad son las complicaciones hepáticas<sup>2</sup>. La escasez de conductos no sindrómica es un trastorno muy raro de etiología desconocida, pero podría tratarse de una «forma frustada» del síndrome de Alagille, con una marcada fibrosis y una rápida progresión hacia la cirrosis biliar y el fallo hepático<sup>19</sup>.

Con respecto al déficit de alfa-1-antitripsina, Psacharopoulos et al.<sup>20</sup> encontraron que a los 17 años un tercio de los pacientes había muerto, otro tercio había desarrollado cirrosis y sólo el 20% alcanzaba una recuperación clínica y bioquímica documentada. Nebbia et al.<sup>21</sup> demostraron que el curso de la enfermedad hepática es sumamente variable, con evolución bimodal: la mitad desarrolla cirrosis y la otra mitad presenta una evolución favorable a largo plazo.

El trasplante hepático en pediatría es, en la actualidad, una terapéutica estandarizada para el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda y crónica. Más del 50% de los trasplantes en la edad pediátrica se deben a enfermedades colestásicas, y dentro de éstas la causa más frecuente es la atresia de la vía biliar, seguida por las enfermedades metabólicas con predominio del déficit de alfa-1-antitripsina. Desde 1980 se ha producido una franca mejora en los resultados de los trasplantes hepáticos pediátricos. En 1997 la supervivencia a los 5 años alcanzaba el 80% de los casos en todos los centros de referencia. El éxito terapéutico se debe al mejor manejo de la medicación inmunosupresora, al avance de las técnicas quirúrgicas y al desarrollo de los centros de cuidado intensivo pediátricos<sup>22,23</sup>.

## Material y métodos

El objetivo fundamental es analizar la evolución de los pacientes con colestitis neonatal que fueron diagnosticados y/o controlados en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario «Reina Sofía» de Córdoba entre los años 2002 y 2007, y compararla con la de otros centros.

Se realizó un estudio descriptivo de los pacientes con colestitis neonatal controlados en nuestra unidad en dicho periodo. Se consideró que presentaban colestitis neonatal los niños que tenían en el primer trimestre de vida hiperbilirrubinemia con fracción conjugada superior al 20% del total. Los datos se extrajeron de las historias clínicas, y se citó a todos los pacientes en 2007 para realizarles una entrevista personal y una valoración de la función hepática. Los datos se registraron en una ficha diseñada a tal efecto, que constaba de dos partes: una incluía los antecedentes perinatales, las manifestaciones clíni-

cas, el diagnóstico etiológico, el tratamiento realizado, la evolución clínica y las complicaciones; en una segunda parte, que se completó durante la entrevista personal, se consignó el estado actual del paciente, la presencia de síntomas y signos, el desarrollo neurológico y el examen físico. Se definió un buen estado nutricional cuando el *Z-score* de peso, talla y relación peso/talla presentaba una desviación estándar de  $\pm 2$ , y la velocidad de crecimiento era normal. El diagnóstico anatomopatológico de atresia de la vía biliar se realizó a partir del hallazgo histológico característico: alteración portal con aumento del número de los conductos biliares interlobulares e intensa proliferación ductal con colestasis; afectación de todos los espacios porta con expansión del tejido fibroso portal, y puentes fibrosos que unen los espacios portales.

La hepatitis neonatal idiopática se definió por los cambios histológicos lobulillares característicos, es decir, edema y vacuolización hepatocítica, transformación gigantocelular, colestasis hepatocítica y canalicular, así como focos de hematopoyesis extramedular, sin colestasis ductal y sin fibrosis lobulillar y portal en un niño sin etiología demostrable de su hepatitis. Para el diagnóstico de síndrome de Alagille se siguieron los criterios mayores de Alagille: 1) escasez de conductos biliares en una biopsia hepática (índice de conductos biliares/espacios porta  $<0,5$ ); 2) facies característica; 3) malformaciones cardíacas; 4) anomalías óseas, sobre todo hemivértebras y vértebras en «ala de mariposa», y 5) embriotoxon posterior<sup>17,18</sup>. Se diagnosticó este síndrome si el paciente presentaba al menos tres de los cinco criterios mayores. El diagnóstico de escasez de conductos biliares se estableció cuando se apreciaban pocos conductos biliares en la biopsia hepática (índice de conductos biliares/espacios porta  $<0,5$ ), el paciente no reunía al menos tres criterios de Alagille, y se habían descartado las otras causas de colestasis<sup>19</sup>. El déficit de alfa-1-antitripsina se consideró cuando los niveles plasmáticos eran menores de 200 mg/dL y en la anatomía patológica de la biopsia hepática se constataba la presencia de glóbulos PAS<sup>+</sup> diastasa resistentes en el citoplasma de los hepatocitos del límite portolobulillar, si bien este hallazgo no es patognomónico<sup>20,21</sup>. El quiste de colédoco se diagnosticó mediante ecografía<sup>2</sup> y se confirmó en el acto quirúrgico. Los datos se analizaron con el programa SSPS.

## Resultados

En el periodo comprendido entre 2002 y 2007, se estableció el diagnóstico de colestasis neonatal en 91 pacientes, 48 de sexo femenino. Del total, 14 pacientes fallecieron, y de los 67 que sobrevivieron, se entrevistó a 46. La etiología de la colestasis se muestra en la tabla 1. De los 14 pacientes fallecidos, 11 tenían atresia de la vía biliar, 1 colestasis familiar progresiva, 1 colestasis idiopática neonatal y 1 fallo hepático en el que no se llegó al diagnóstico.

Del total de pacientes, en 27 se realizó un trasplante hepático, de los cuales 8 fallecieron. Tres pacientes trasplantados requirieron un retrasplante.

**TABLA 1**

### Etiología de los pacientes con colestasis neonatal (n= 91)

Etiología	Pacientes (n)
Hepatitis neonatal idiopática	44
Atresia de la vía biliar	23
Déficit de alfa-1-antitripsina	1
Síndrome de Alagille	3
Malformaciones de la vía biliar (quiste de colédoco)	2
Colestasis familiar intrahepática progresiva	4
Obstrucción de la vía biliar (litiasis biliar)	3
Tirosinemias	2
Glucogenosis	1
Déficit de ornitina carbamoiltransferasa	2
Fibrosis quística	1
Sin diagnóstico etiológico	5

### Atresia de la vía biliar

De los 23 pacientes con atresia de la vía biliar, 13 eran de sexo femenino y 10 de sexo masculino. Se encontró una asociación con malformaciones congénitas en un paciente, que presentaba una malrotación intestinal, lo que correspondía a la forma embrionaria de atresia de la vía biliar. Dos de los 23 pacientes no fueron operados mediante la técnica de Kasai, derivados desde otros hospitales con un diagnóstico tardío, próximo a los 90 días de vida. Una paciente falleció a los 13 meses de vida sin ser trasplantada. La otra presenta una insuficiencia hepática moderada y está incluida en lista de trasplante. A los 21 pacientes restantes se les realizó una operación de Kasai, y presentaban una mediana de edad en el momento de la intervención quirúrgica de 60 días (rango: 43-87). Cabe destacar que sólo en 8 pacientes se realizó la intervención antes de los 60 días de vida. En 13 de los 21 pacientes la operación de Kasai fue exitosa, es decir, se obtuvo el tránsito de bilis al intestino. En los 8 restantes no se obtuvo dicho tránsito. De los 13 pacientes con pasaje de bilis al intestino, 3 evolucionaron bien sólo con la intervención de Kasai. Los 10 restantes, al igual que los 8 en los que la operación no fue exitosa (en total 18 pacientes), presentaron signos y síntomas de hipertensión portal con ascitis (n= 16), sangrado de varices esofágicas (n= 5), síndrome hepatopulmonar (n= 8) y desnutrición (n= 9). De estos 18 pacientes, 15 fueron trasplantados, uno falleció con 23 meses, y dos, de 4 y 6 meses de edad, quedaron en lista de espera. La mediana de edad en el momento del trasplante fue de 1 año y 6 meses (rango: de 1 año y 8 días a 3 años y 6 meses). El estado nutricional previo al trasplante era adecuado sólo en 3 pacientes; los demás estaban desnutridos, en algunos casos de forma muy grave. De los 15 pacientes trasplantados, 7 fallecieron: 2 en el postoperatorio inmediato, 3 por rechazo agudo y 2 por mala función del injerto.

Los 8 pacientes restantes que viven presentaron una mejora del estado nutricional a los 3 meses del trasplante (mediana) y

la analítica se normalizó a cabo de 1 mes y 15 días (mediana). De los 21 pacientes con operación de Kasai, 13 tuvieron episodios de colangitis, que remitieron con tratamiento antibiótico. Como ya se ha indicado, 3 de los 21 pacientes que fueron intervenidos con la técnica de Kasai evolucionaron bien y no requirieron trasplante. Se obtuvo el tránsito de bilis al intestino desde el postoperatorio inmediato, y la ictericia, la coluria y la acolia desaparecieron aproximadamente a los 2 meses de la operación. Presentaron como complicación episodios de colangitis, que remitieron con tratamiento antibiótico. De los 23 pacientes con diagnóstico de atresia de la vía biliar, 12 siguen vivos: 3 han tenido buena evolución sólo con la técnica de Kasai, 8 han sido trasplantados y 1 se encuentra en lista de espera para ser trasplantado. Los 3 pacientes tratados exclusivamente con la técnica de Kasai tenían, respectivamente, 1 año y 4 meses, 3 años, y 5 años y 3 meses de edad. Presentan un buen estado nutricional. Dos de ellos tienen una hepatomegalia leve y alteraciones bioquímicas leves de colestasis, y el otro está asintomático y no presenta alteraciones bioquímicas. Las edades de los 8 pacientes con intervención de Kasai que fueron trasplantados eran las siguientes: 4 años y 2 meses (a los 2 años del trasplante); 4 años y 3 meses (a los 9 meses del trasplante); 3 años y 11 meses (al cabo de 1 año y 2 meses del trasplante); 3 años y 10 meses (a los 8 meses del trasplante); 3 años (a los 2 años del trasplante); 2 años y 8 meses (a los 8 meses del trasplante); 1 año y 2 meses (a los 2 meses del trasplante), y 11 meses (a los 3 meses del trasplante). Actualmente presentan un buen estado nutricional y una clínica y paraclínica normal.

### **Hepatitis neonatal idiopática**

De los 44 pacientes con hepatitis neonatal idiopática, 26 presentaban antecedentes perinatales de sufrimiento fetal agudo con depresión neonatal grave (n= 18), prematuridad (n= 38), sepsis (n= 23), hipoglucemias (n= 15) y enfermedad hemolítica por conflicto Rh (n= 3). La mediana de duración de la ictericia fue de 2 meses (rango: 1-10). En los 28 pacientes que tuvieron exámenes analíticos seriados, la bilirrubina se había normalizado a los 3-4 meses de edad.

Se revisaron 34 pacientes de los 44 con hepatitis neonatal idiopática, cuya mediana de edad era de 2 años (rango: de 6 meses a 4 años y 7 meses). En dos pacientes la evolución fue desfavorable, con un deterioro de la función hepática que finalmente requirió trasplante (uno con 8 meses y otro con 9 meses). Una de las pacientes tiene actualmente 2 años y medio, con una función hepática normal. La otra falleció en el postoperatorio del trasplante.

El resto de los pacientes se encuentra asintomático y con analítica normal; 39 tienen un buen estado nutricional, y 9 pacientes con encefalopatía crónica presentan una desnutrición crónica compensada.

### **Síndrome de Alagille**

De los tres pacientes con síndrome de Alagille, uno falleció a los 8 meses de edad a causa de una descompensación de su

cardiopatía congénita (atresia pulmonar y comunicación inter-ventricular, que había requerido una intervención quirúrgica paliativa con la técnica de Blalock a los 18 días de vida). De los otros dos pacientes, uno requirió trasplante hepático a los 4 años de vida, con muy buena evolución y desaparición de la clínica hepática. El otro sigue vivo, tiene 4 años y presenta un buen estado nutricional; clínicamente presenta prurito leve y hepatomegalia de consistencia aumentada; en la analítica destaca un aumento de la bilirrubina directa y de la fosfatasa alcalina; está siendo tratado desde los 2 años con ácido ursodesoxicólico, con lo que se ha obtenido una mejoría parcial del prurito.

### **Déficit de alfa-1-antitripsina**

Se diagnosticó un déficit de alfa-1-antitripsina en un paciente que comenzó con los primeros signos de hipertensión portal a los 2 años de edad, a lo que se agregó un hiperesplenismo a los 4 años, y mantenía una función hepática normal. Actualmente tiene 5 años, y presenta desnutrición y esplenomegalia.

### **Errores congénitos del metabolismo**

Tres de los pacientes presentaron colestasis por errores congénitos del metabolismo, uno con glucogenosis tipo Ib y dos con tirosinemia. El paciente con glucogenosis se diagnosticó a los 2 meses por colestasis, hipoglucemia sintomática, hiperlipemia, hepatomegalia y nefromegalia. Ante el deterioro de la función hepática, precisó un trasplante a los 5 años, con muy buena evolución.

Los dos pacientes con tirosinemia presentaron al inicio ictericia y hepatomegalia. En uno de los pacientes la enfermedad cursó con insuficiencia hepática aguda, por lo que precisó un trasplante a los 6 meses de vida. El otro paciente tuvo un curso más insidioso, con retraso ponderal, raquitismo, hepatopatía y coagulopatía, y precisó finalmente un trasplante a los 4 años. Actualmente los pacientes tienen 4 y 5 años de edad, respectivamente, y se encuentran clínicamente normales.

### **Colestasis intrahepática familiar progresiva**

Dos pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) tipo II presentaron ictericia, coluria, hipocolia y hepatomegalia desde el nacimiento. Durante la evolución, la ictericia permaneció estacionaria y la hepatomegalia fue en aumento, y posteriormente presentaron esplenomegalia. La biopsia a los 3 meses de edad mostró un patrón de hepatitis neonatal. Ambos pacientes evolucionaron tórpida-mente, por lo que precisaron trasplante a los 4 y a los 2 meses de vida, respectivamente, a causa de una insuficiencia hepática. En este último caso se produjo un fallo primario del injerto que obligó al retrasplante.

Los otros dos pacientes presentaron CIFP tipo I, en uno de ellos de curso grave, con evolución rápida a hepatopatía colestática grave y desarrollo de fibrosis intensa, que obligó a realizar un trasplante a los 2 años de edad. En el otro caso, la enfermedad cursó en episodios colestáticos intermitentes con intervalos asintomáticos y sin daño histológico (colestasis in-

trahepática benigna recurrente). Actualmente, los pacientes tienen 4 y 3 años, respectivamente, y presentan un acusado retraso de talla y un prurito constante.

### **Otras etiologías**

Los dos pacientes con quiste de colédoco tipo I fueron intervenidos, realizándose una anastomosis yeyuno-colédoco en Y de Roux, con muy buena evolución clínica.

En tres pacientes se produjo un cuadro de obstrucción al flujo biliar, y dos de ellos presentaban litiasis en el colédoco, que se resolvió con tratamiento médico, produciéndose una mejoría clínica en los primeros 6 meses y la desaparición de la litiasis en el control ecográfico al año de vida. El otro paciente se diagnosticó de síndrome de bilis espesa, como complicación a la corrección quirúrgica de una atresia yeyunal con gran dilatación del segmento proximal al área reseca. Actualmente tiene 8 meses y, desde el punto de vista hepático, ha evolucionado bien, con una analítica normal.

En el paciente afectado de fibrosis quística, la colestasis fue muy precoz, y la sospecha etiológica la propició un cuadro de íleo meconial. Actualmente tiene 5 años, presenta hepatomegalia y una leve alteración funcional asintomática.

Hasta el momento hay cinco pacientes que no presentan un diagnóstico etiológico claro. En uno de los casos podría tratarse de una CIFP. En otro paciente, con un síndrome de Alagille frustrado, dado que presenta facies característica, la biopsia no fue concluyente (por lo que debe repetirse, pues la escasez de conductos con frecuencia se hace evidente en la evolución) y no presenta al menos tres de los criterios mayores para el diagnóstico de síndrome de Alagille. Otro de los pacientes mostró en la biopsia escasez de conductos biliares y posteriormente tuvo buena evolución, por lo que podría corresponder a una hepatitis neonatal idiopática. En un cuarto paciente se sospechó mediante biopsia una enfermedad metabólica, pero luego tuvo excelente evolución clínica y paraclínica, por lo que se considera que pueda corresponder también a una hepatitis neonatal idiopática. El último paciente presentó una colestasis desde la etapa neonatal, cuya etiología no pudo ser aclarada. Tuvo un deterioro muy grave de la función hepática, que obligó a realizar un trasplante a los 2 meses de vida; el paciente falleció en el postoperatorio inmediato. La histología hepática reveló la etiología de la colestasis, que se clasificó entonces como criptogenética.

## **Discusión**

Los datos obtenidos en esta serie son, a grandes rasgos, similares a los de la bibliografía. La prevalencia relativa de las distintas patologías coincide con la de otros trabajos<sup>1</sup>. La atresia de la vía biliar y la hepatitis neonatal representan el 73% de la muestra. Discutiremos algunos de los aspectos referidos a la atresia de la vía biliar, la hepatitis neonatal idiopática, la CIFP y el síndrome de Alagille. No analizaremos las otras patologías que se describen en este trabajo debido a que se presentaron en un reducido número de pacientes.

### **Atresia de la vía biliar**

Los pacientes con atresia de la vía biliar constituyen el 25% del total<sup>1,2</sup>. La relación varón-mujer fue de 1:1,4, por lo que en esta enfermedad se observa un predominio del sexo femenino. Se describe una asociación con otras malformaciones congénitas, como poliesplenía, malrotación intestinal, malformaciones cardíacas y malformaciones vasculares abdominales en un 20% de los casos<sup>24</sup>, hecho que fue comprobado en uno de los pacientes que presentaba malrotación intestinal. A 21 de los 23 pacientes se les realizó una operación de Kasai. La mediana de edad en el momento de la cirugía fue de 60 días, similar a la de otras series revisadas<sup>3,7</sup>. Dieciocho pacientes (80%) se operaron, como aconseja la mayoría de los autores, antes de los 60 días de vida, mientras que el resto de casos no se derivaron de forma oportuna. Con respecto a las complicaciones en la evolución postoperatoria del Kasai, la colangitis ascendente se presentó en el 65% de pacientes operados, porcentaje similar al de la serie de Lilly et al.<sup>3</sup>. La hipertensión portal también se presentó en un número similar al registrado en otras series. Las varices esofágicas tuvieron una incidencia algo menor de la descrita, lo que probablemente se deba a que no se realizó una endoscopia a todos los pacientes y sólo se comprobaron las hemorrágicas. Los tres pacientes que evolucionan bien sólo con el Kasai tuvieron un seguimiento de 1 año y 6 meses, 3 años y 5 años, respectivamente. Se han observado tasas de supervivencia sólo con el Kasai del 28% con un seguimiento de 1-16 años en la serie de Lilly et al.; un 30% con un seguimiento de 1-5 años en la de Yanchar et al.; un 23% con un seguimiento a 10 años en la de Karrer et al., y de un 33% con un seguimiento a 10 años en la de Kasai et al. En los pacientes analizados no se encontró la correlación descrita en muchos trabajos entre la edad tardía de la operación de Kasai y la no obtención de flujo biliar. Sin embargo, el grupo hepatológico del King's College ha publicado que los primeros 100 días de vida son los útiles para realizar la portoenterostomía de Kasai, y no los primeros 60 días, como se refiere en la mayoría de las publicaciones<sup>4</sup>. Los trasplantes hepáticos en los pacientes con atresia de la vía biliar corregida con la intervención de Kasai se realizaron con una mediana de edad de 2 años y 3 meses, similar a la que plantean otros autores<sup>4,23</sup>. La mortalidad de los pacientes trasplantados fue del 45%, y la causa más frecuente fueron las complicaciones quirúrgicas.

### **Hepatitis neonatal idiopática**

Con respecto a la evolución clínica de los pacientes que presentaron una hepatitis neonatal idiopática, ninguno de ellos desarrolló una enfermedad hepática crónica y tan sólo uno falleció (2% de mortalidad), unos resultados que difieren de los de los trabajos ya referidos de Odievre et al.<sup>14</sup> y Chang et al.<sup>15</sup>, que indicaban un 85% de recuperación, un 10% de enfermedad hepática crónica y un 5% de mortalidad, y sobre todo de los de Danks et al.<sup>12</sup> y Deutsch et al.<sup>13</sup>, con sólo un 60% de recuperación, un 10% de enfermedad hepática crónica y un 30% de mortalidad. Si bien el número de pacientes es limitado, se cree que esta diferencia puede deberse a que, en 32 de los pacientes, el diagnóstico que se realizó retrospectivamente fue de

hepatitis neonatal transitoria (entidad descrita por Jacquemin et al.)<sup>16</sup>. En esta última, la mediana de duración de la ictericia es de 3,5 meses, la analítica de los pacientes se normaliza a una mediana de edad de 10 meses, y la evolución generalmente es buena, datos que coinciden con la evolución de estos pacientes.

### **Colestasis familiar intrahepática progresiva**

Estos cuatro pacientes tuvieron una evolución variable. En tres casos fue necesario el trasplante antes de los 2 años, y la tasa de insuficiencia hepática fue mayor que en otras series, como la de Nebbia et al.<sup>21</sup>.

### **Síndrome de Alagille**

El número de pacientes es reducido (tres casos), y el paciente que sigue vivo sin trasplante tiene 4 años, por lo que es muy difícil sacar conclusiones respecto a la evolución. El paciente fallecido murió en una etapa temprana de la enfermedad, a causa de su cardiopatía congénita, lo que concuerda con la bibliografía. La mala evolución que presentó este paciente dependió en gran medida del medio socioeconómico deficitario del que provenía, que determinó, por un lado, que no se controlara y cuidara adecuadamente y, por otro, que no pudiera realizarse el trasplante hepático en el momento oportuno.

### **Trasplante hepático**

Con respecto a los casos de los pacientes trasplantados, la mayoría corresponde a atresia de la vía biliar y, en segundo lugar, a colestasis intrahepática familiar, lo que concuerda con la bibliografía. ■

## **Bibliografía**

1. Balistreri WF. Neonatal cholestasis. Medical progress. J Pediatr. 1985; 106: 171-184.
2. Dellert S, Balistreri W. Neonatal cholestasis. En: Walker WA, Durie P, Hamilton J, eds. Pediatric Gastrointestinal Disease, 3.<sup>a</sup> ed. Ontario: Decker, 2000; 880-894.
3. Lilly J, Karrer F, Hall R, Stelling GP, Vázquez-Estévez JJ, Greenolz SK, et al. The surgery of biliary atresia. Ann Surg. 1989; 210: 289-296.
4. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995). J Pediatr Surg. 1997; 32: 479-485.
5. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. Long term results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg. 1996; 131: 493-496.
6. Kasai M. Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modifications. Prog Pediatr Surg. 1974; 6: 5-52.
7. Tagge DU, Tagge EP, Drongowsky RA, Oldham KT, Coran AG. A long-term experience with biliary atresia. Reassessment of prognostic factors. Ann Surg. 1991; 214: 590-598.
8. Kobayashi A, Itabashi F, Ohbe Y. Long term prognosis in biliary atresia after hepatic portoenterostomy: analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. J Pediatr. 1984; 105: 243-246.
9. Battaglini G, Previtera C. Prognosi a lungo termine dei pazienti affetti da atresia delle vie biliari extrahepatiche operati con successo. Minerva Pediatr. 1991; 43: 493-498.
10. Angelman S. Prognosis of uncorrected biliary atresia: an update. J Pediatr Surg. 2003; 13: 389.
11. Shah HA, Spivak W. Neonatal cholestasis. New approaches to diagnostic evaluation and therapy. Pediatr Clin North Am. 1994; 4: 943-966.
12. Danks DM, Campbell PE, Smith AL. Prognosis of babies with neonatal hepatitis. Arch Dis Child. 1977; 52: 368-372.
13. Deutsch J, Smith AL, Danks DM, Campbell PE. Long-term prognosis for babies with neonatal liver disease. Arch Dis Child. 1985; 60: 447-451.
14. Odievre F, Hadchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N. Long term prognosis for infants with intrahepatic cholestasis and patent extrahepatic biliary tract. Arch Dis Child. 1981; 56: 373-376.
15. Chang MH, et al. Neonatal hepatitis: a follow up study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987; 6: 203-207.
16. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, Hadchouel M, Bernard O. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. J Pediatr. 1998; 133: 563-567.
17. Alagille D, Estrada A, Hadchouel A, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. J Pediatr. 1987; 110: 195-200.
18. Hoffenberg EJ, Narkewicz RM, Sondeheimer JM, Smith DJ, Silverman A, Sokol RJ. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. J Pediatr. 1995; 127: 220-224.
19. Mowat AP. Liver Disorders in Childhood, 3.<sup>a</sup> ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1994.
20. Psacharopoulos HT, Mowat AP, Cook PJ, Carlile PA, Portmann B, Rodeck CH. Outcome of liver disease associated with alfa-1 antitrypsin deficiency (Pi Z): implications for genetic counseling and antenatal diagnosis. Arch Dis Child. 1999; 58: 882-887.
21. Nebbia G, Hadchouel M, Odievre M, Alagille D. Early assessment of evolution of liver disease associated with alfa-1 antitrypsin deficiency in childhood. J Pediatr. 1997; 102: 661-665.
22. Whittington PF, Balistreri WF. Liver transplantations in pediatrics: indications, contraindications, and pretransplant management. J Pediatr. 1999; 118: 169-177.
23. Goss JA, Shackleton CR, Swenson MD, Satou NL, Nuesse BJ, Imagawa DK, et al. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. An 11 year, single-center experience. Ann Surg. 1996; 224: 276-287.
24. Yanchar NL, Shapiro AM, Sigalet DL. Is early response to portoenterostomy predictive of long-term outcome for patients with biliary atresia? J Pediatr Surg. 1996; 3: 774-778.