

- I. Introducción:** La colestasia es la acumulación de bilirrubina y ácidos biliares como resultado de una alteración en el flujo normal de la bilirrubina. Se manifiesta como un aumento de la fracción directa de la bilirrubina a nivel sanguíneo. La incidencia se estima en 1 de cada 2500 nacidos vivos y frecuentemente es un síntoma de enfermedades específicas. La colestasia en recién nacidos de pre término (RNPT) es de causa multifactorial a diferencia de la colestasia en RN de término (RNT). Entre un 18% a 24% RNPT menores de 1500 g presentarán colestasia, generalmente secundario a intolerancia alimentaria y utilización de nutrición parenteral prolongada.

Factores de riesgo en RNPT son: el grado de prematurez, falta de alimentación enteral, uso prolongado NTP, daño intestinal (NEC), sepsis /inflamación, hipoxia y fármacos hepato tóxicos. El diagnóstico precoz de la colestasia neonatal es esencial para asegurar un tratamiento adecuado y un óptimo pronóstico.

II. Etiología y fisiopatología:

La etiología en los **RNPT** está relacionada a la inmadurez del sistema hepato biliar para procesar los ácidos biliares y la menor tolerancia a la toxicidad por parte del hígado. Presentan una disminución de la absorción y síntesis de sales biliares, sumado a la disminución de la circulación entero hepática, lo que lleva a estasis biliar. El retraso de la alimentación enteral produce disminución de la secreción hormonal a nivel gastrointestinal y produce una reducción del flujo biliar, lo que exacerba la inmadurez de RNPT, llevando a translocación bacteriana y sepsis. El uso de ciertos fármacos se asocia con mayor riesgo de hepato toxicidad (Fluconazol y Ceftriaxona).

En los **RNT** las causas más frecuentes de colestasia son las secundarias a lesión anatómica del conducto biliar (25 – 35% atresia de la vía biliar), alteraciones genéticas (25%), enfermedades metabólicas (20%) y déficit de alfa 1 antitripsina (10%).

III. Cuadro clínico y exámenes:

La clínica es variable según la etiología, puede o no observarse ictericia, coluria, acolia, esplenomegalia y hepatomegalia.

En los RNT que se mantengan ictericos después de las 2 semanas de vida se debe evaluar el nivel de bilirrubina directa e indirecta.

El elemento de laboratorio que sugiere más precozmente disfunción hepática es el ascenso de la bilirrubina conjugada o directa (BD). En la mayoría de los trabajos se define colestasia como el valor de BD mayor o igual a 2 mg/dL, pero también se considera colestasia si la BD es mayor de 1 mg/dl cuando la bilirrubina total (BT) es menor de 5 mg/dl o cuando la BT es mayor de 5 mg/dl y la BD es más del 20% del total. El diagnóstico de Colestasia en RNPT secundaria a nutrición parenteral (NTP) se realiza con medición de BD mayor o igual a 2 mg/dL a los 14 días de duración de NTP. Las transaminasas GOT y GPT son indicadores sensibles de injuria hepato celular pero no son específicas. La GGT es una enzima del epitelio biliar que es útil como marcador de disfunción del tracto biliar, permite diferenciar de alteraciones óseas cuando esta aumentada la fosfatasa alcalina, ya que ante daño óseo no se altera la GGT pero si se altera ante daño hepático.

Signos tardíos de daño hepático incluyen hipoalbuminemia, trombocitopenia y alteración de la coagulación. La medición de triglicéridos es útil para el diagnóstico en RNPT, se debe mantener un valor menor de 250 mg/dL en RN alimentados con NTP. Para descartar alteraciones anatómicas se debe iniciar el estudio con una ecografía hepática y de vías biliares para visualizar la vesícula y colédoco. Según el caso se puede complementar con una cintigrafía hepato biliar, colangiografía por RM y con biopsia hepática.

IV. Diagnóstico diferencial:

1. Hepatitis neonatal idiopática (1 en 5.000 RNV).
2. Infecciones virales, bacterianas, parasitarias.
3. Anomalías del ducto biliar.
4. Desordenes metabólicos: déficit de anti tripsina, galactosemia, fibrosis quística, tirosinemia, etc.
5. Endocrinopatías: hipotiroidismo, hipopituitarismo.
6. Desordenes cromosómicos: Síndrome Turner, Trisomía 18, 21, 13.
7. Tóxicos: NTP, síndrome alcohólico fetal, drogas.
8. Vascular: síndrome Budd-Chiari, asfixia neonatal, falla cardíaca congestiva.
9. Neoplásica: leucemia, histiocitosis X, neuroblastoma, hepatoblastoma.
10. Misceláneas: Lupus eritematoso sistémico.

Los diagnósticos probables varían si estamos frente a un RNT o a un RNPT. Se resumen los diagnósticos más frecuentes de los RNPT en lo siguiente

Recién nacidos de pre término

Colestasia secundaria a Nutrición parenteral

Coolestasia secundaria a Fármacos

Enterocolitis necrotizante/Intestino corto

Sepsis / Inflamación

Hipoxia /Hiperoxia

V. Tratamiento:

El tratamiento dependerá de la etiología, se destacan los siguientes puntos:

- El principal factor para prevenir la colestasia en RNPT es la alimentación enteral precoz. Se debe limitar el tiempo de la nutrición parenteral, con esto se mantiene la integridad intestinal, se promueve una respuesta inmune adecuada y se disminuye el riesgo de translocación bacteriana normalizando la función hepato biliar.
- La estrategia de ciclar la nutrición parenteral no está recomendada en RNPT.
- La suspensión o reducción a 0,5 mg/Kg en el aporte de emulsiones lipídicas basadas en soya, es una estrategia utilizada ante colestasia en RNPT pero no presenta evidencia concluyente.
- El uso de fuentes alternativas de lípidos está en estudio y ha mostrado resultados promisorios en la reversión de colestasia con el uso de **Omegaven** pero aún no son concluyentes. No debe ser utilizado como única fuente de lípidos y aún no hay información

- sobre el neurodesarrollo a largo plazo de los recién nacidos alimentados con Omegaven. Actualmente está en desarrollo un estudio sobre el uso de aceite de pescado de forma enteral, cuyos pre informes han sido alentadores.
- El Uso de **Vitamina E** como antioxidante ha demostrado ser protector para prevenir la toxicidad hepática, pero faltan estudios para recomendar su uso clínico. Pese a esto normalmente se debe suplementar con vitaminas liposolubles (Vit A, Vit D, Vit E, Vit K)
- La **Eritromicina** aumenta la motilidad gastrointestinal y la tolerancia enteral, los estudios apoyan su uso en RNT y RNPT como prevención de colestasia.
- El **ácido Ursodeoxicólico** promueve el flujo hepático de forma no tóxica. Su dosificación es de 10 a 15 mg/kilo/dosis cada 12 horas por vía oral. Es utilizado en RNT principalmente. En prematuros la evidencia es escasa.
- Se debe solicitar ecografía de la vesícula y vía biliar y luego evaluación por cirujano infantil cuando se plantee la posibilidad de una causa quirúrgica.

Bibliografía:

1. Cholestasis in preterm infants, Katie Satrom and Glenn Gourley. Clin Perinatol - (2016).
2. Neonatal Cholestasis, Amy G. Feldman and Ronald J. Sokol. Neoreview 2013;14:e63.
3. Conjugates Hyperbilirubinemia in Childen, David Brumbaugh and Cara Mack. Pediatrics in Review 2012;33;291.