



Digestivo

DOLOR ABDOMINAL CRÓNICO/RECURRENTE *pág. 205*

DOLOR ABDOMINAL DE ORIGEN PSICOSOMÁTICO *pág. 213*

Puntos clave

● La simple determinación de fracciones de bilirrubina total y directa permite discriminar de forma sencilla la ictericia fisiológica, por inmadurez metabólica propia de las primeras semanas, de la colestasis neonatal.

● La mayoría de las colestasis se presentan durante los primeros meses de vida, debido a la inmadurez de las funciones excretoras, la susceptibilidad a las infecciones y la manifestación de posibles malformaciones congénitas y/o errores del metabolismo.

● La tríada clásica del niño con colestasis sería la presencia de ictericia prolongada asociada a heces pálidas y orinas oscuras.

● Es indispensable la detección y el diagnóstico tempranos, dado que la atresia de las vías biliares, causa más frecuente de colestasis neonatal, requiere cirugía temprana para mejorar su pronóstico a largo plazo.

● El tratamiento de la colestasis crónica es básicamente de soporte, y su objetivo es minimizar las complicaciones: prurito, malabsorción y malnutrición asociada, o hipertensión portal.

Colestasis en la infancia

DÁMASO INFANTE, ÓSCAR SEGARRA E IÑAKI X. IRASTORZA

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.

Barcelona. España.

dinfante@teleline.es; oscarsegarra@hotmail.com; ixirasto@vhebron.net

La ictericia fisiológica es un signo clínico que se presenta con frecuencia en las primeras semanas de vida del recién nacido y habitualmente se resuelve de forma espontánea. El problema radica en distinguir cuándo esta ictericia no es fisiológica y subyace un problema colestático hepatobiliar de base. La simple determinación de fracciones de bilirrubina, total y directa, y transaminasas permite discriminar de forma sencilla la ictericia fisiológica y la secundaria a lactancia materna, resultado de una inmadurez autolimitada, propia de las primeras semanas de vida, de una enfermedad infrecuente pero potencialmente grave, como la colestasis neonatal, que indefectiblemente nos indica una situación de disfunción hepatobiliar.

Definición

La colestasis, definida como un aumento de la bilirrubina directa o conjugada, es la consecuencia de una disminución en el flujo biliar canalicular y conlleva la acumulación de sustancias biliares en sangre (bilirrubina, ácidos biliares y colesterol) y en tejidos extrahepáticos^{1,2}. Debido a las características tóxicas de la bilirrubina, la consecuencia posterior de dicha retención será la citólisis y evolución a la fibrosis hepática. Su diferenciación temprana es esencial, pues en determinadas etiologías, un tratamiento adecuado puede condicionar un pronóstico favorable a corto y largo plazo.

Desde un punto de vista analítico, se manifiesta en forma de una hiperbilirrubinemia conjugada, con valores de bilirrubina directa superior a 1 mg/dl (si la total es inferior a 5 mg/dl) o cifras de directa superiores al 20% de la total (si ésta es superior a 5 mg/dl). Ello va acompaña-

do de signos de inflamación y citólisis de los hepatocitos, con un aumento de los enzimas intracelulares, como las transaminasas.

Se recomienda que todo niño con ictericia persistente o en aumento a los 15 días de vida sea estudiado para descartar una colestasis, salvo en el caso de que tome pecho, en el que se podría demorar el estudio hasta las 3 semanas de vida, si presentara una estricta normalidad clínica y en la exploración física³.

Incidencia

La mayoría de los niños con colestasis hepática se presenta durante los primeros meses de vida, con una incidencia estimada cercana a 1/2.500 recién nacidos vivos, debido a la inmadurez de las funciones excretoras del hígado, a la mayor susceptibilidad a las infecciones y a la manifestación de posibles malformaciones congénitas y/o errores del metabolismo.

Sus causas más frecuentes en estos primeros meses de la vida serían la atresia de las vías biliares extrahepática, la hepatitis neonatal idiopática o por inmadurez y la deficiencia de α_1 -antitripsina.

Su incidencia fuera del período neonatal se reduce de forma significativa y, con frecuencia, se expresa como manifestación de una hepatopatía subyacente, ya sea viral, toxicometabólica o autoinmune.

Presentación clínica

La tríada clásica del niño afecto de colestasis sería la presencia de ictericia prolongada asociada a heces pálidas y orinas oscuras. A pesar de que las heces acólicas son un rasgo cardinal

Lectura rápida



Introducción

La ictericia es frecuente en las primeras semanas de vida del recién nacido y habitualmente se resuelve espontáneamente. El clínico debe distinguir cuándo esta ictericia no es fisiológica y subyace un problema hepatobiliar de base.



de colestasis y deben evaluarse precozmente, se deberían clarificar 2 conceptos. En primer lugar, hay que hacer referencia a la presentación, pues en algunas ocasiones la acolia se presenta de forma progresiva y tras un intervalo variable de normalidad, y en segundo lugar, a la etiología, pues la acolia no es en absoluto diagnóstica de atresia biliar, sino indicativa de problema de excreción biliar, y cualquier proceso que curse con una colestasis suficientemente grave puede causar unas heces persistentemente pálidas.

En la exploración física se apreciará ictericia de piel y mucosas, hepatomegalia de tamaño y consistencia variables y, en ocasiones, esplenomegalia, que aumenta a medida que progresa el grado de hipertensión portal.

Algunos casos pueden presentar signos de coagulopatía secundarios a déficit de vitamina K. Otros, convulsiones por hipocalcemia secundarias a déficit de vitamina D o problemas metabólicos.

Fruto del amplio abanico de causas colestáticas, los hallazgos exploratorios pueden ser muy diversos, y en algunas de las etiologías podemos encontrar signos patognomónicos de la entidad, útiles para orientar las exploraciones que se van a solicitar.

Clasificación de las colestasis

El diagnóstico diferencial de la colestasis es muy extenso, y sus posibles causas pueden clasificarse atendiendo a múltiples parámetros: por etiología (tabla 1), distribución anatómica (intrahepática o extrahepática), edad en el diagnóstico o presentación clínica (sintomático o asintomático)^{1,4}.

La existencia de tantas clasificaciones no es más que el intento, por parte de distintos autores, de conseguir diseñar el algoritmo ideal que permita establecer más rápidamente un diagnóstico. Esta urgencia por alcanzar un diagnóstico temprano y adecuado viene dada porque la atresia de vías biliares, y causa más frecuente de colestasis neonatal, requiere cirugía antes de los 60 días de vida para mejorar su pronóstico a largo plazo.

Será la aplicación conjunta de todas las clasificaciones la que nos permitirá realizar un estudio diagnóstico dirigido, evitando pruebas innecesarias que puedan demorarnos. El algoritmo que hay que emplear debería ser distinto atendiendo a la edad de presentación (pretérmino, a término o niño), a la clínica asociada (sano o enfermo) y a la localización de la colestasis (extra o intrahepática). Sólo adaptándonos a un contexto clínico individualizado se

conseguirá una evaluación diagnóstica eficiente y un tratamiento efectivo.

Evaluación de la colestasis

Todo recién nacido con ictericia por un período superior a las 2 semanas debería ser inmediatamente evaluado por colestasis, salvo los niños que toman pecho, en quienes dicho estudio sería demorable hasta las 3 semanas, ante la ausencia de datos patológicos en la historia o en la exploración física.

Una anamnesis detallada (incluyendo historia familiar, embarazo y período posnatal) y una exploración física pueden orientarnos sobre el diagnóstico específico (tabla 2). Una vez confirmada la presencia de colestasis, se debe realizar un estudio escalonado para establecer su causa (tabla 3).

Las investigaciones deben, en primer lugar, valorar el grado de afección hepática y descartar los procesos que requieran tratamiento inmediato, como las infecciones, o algunas alteraciones metabólicas (galactosemia) o endocrinológicas (hipotiroidismo). El siguiente paso es confirmar o descartar la atresia biliar, a fin de realizar una cirugía temprana para intentar mejorar su pronóstico a largo plazo. Finalmente, si ésta se ha descartado, se ha de establecer la causa de la colestasis intrahepática.

Llegados a este punto, es importante volver a recordar la necesidad de estudiar a todo recién nacido con ictericia persistente, pues muchos niños, en las primeras semanas de vida, se presentan sanos y con un correcto desarrollo ponderoestatural. Esta benignidad hace que, a veces, padres y/o médicos cometan errores, y condiciona derivaciones tardías por ausencia de seguimiento neonatal estrecho, asumir la ictericia como fisiológica, presencia de heces no acólicas o valores estables de bilirrubina. El arsenal diagnóstico se basa en 3 grandes pilares: los estudios de laboratorio, los de imagen y los histológicos.

Estudios de laboratorio

Inicialmente, es necesario determinar los valores y las fracciones de bilirrubina. La colestasis se define por un valor de bilirrubina directa superior a 1 mg/dl, si el total es inferior a 5 mg/dl, o superior al 20% del total, si éste es superior a 5 mg/dl.

Las transaminasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]) son enzimas normalmente intracelulares. Su elevación es un indicador sensible de lesión hepatocelular; sin embargo, carecen de especificidad y

Tabla 1. Causas de colestasis más frecuentes en la infancia

Hepatitis neonatal

Idiopática
 Infecciosa
 Viral
 Citomegalovirus
 Herpes (simple, zoster, humano tipo 6)
 Rubéola
 Reovirus tipo 3
 Adenovirus
 Enterovirus: virus Coxsackie y Echo
 Parvovirus B19
 Virus de la hepatitis B
 Virus de la inmunodeficiencia humana
 Bacteriana y parasitaria
 Sepsis bacteriana
 Sífilis
 Listeria
 Tuberculosis
 Toxoplasmosis
 Malaria

Anomalías de los conductos biliares (obstrucción biliar)

Atresia biliar extrahepática
 Quiste de colédoco
 Paucidad de conductos biliares intrahepáticos
 sindrómica (síndrome de Alagille)
 Paucidad de conductos biliares intrahepáticos
 no sindrómica
 Colangitis esclerosante neonatal
 Perforación espontánea de la vía biliar
 Fibrosis hepática congénita
 Enfermedad de Caroli
 Estenosis biliar
 Síndrome de la "bilis espesa"
 Alteraciones de la unión duodenopancreática
 Colelitiasis

Alteraciones con base genética (colestasis genética)

Colestasis intrahepática familiar progresiva
 (CIFP)
 Colestasis hereditaria con linfedema (síndrome
 de Aagaard)
 Colestasis de los indios de Norteamérica
 Colestasis de los esquimales de Groenlandia
 (síndrome de Nielsen)
 Colestasis benigna recurrente

Alteraciones metabólicas

Déficit de α_1 -antitripsina
 Fibrosis quística
 Alteraciones de la síntesis de ácidos biliares
 Alteraciones en el transporte de ácidos biliares
 Síndrome de Dubin-Johnson
 Síndrome de Rotor
 Alteraciones en el metabolismo de los
 aminoácidos
 Tirosinemia
 Alteraciones en el ciclo de la urea
 Deficiencia de arginasa
 Alteraciones en el metabolismo de los hidratos
 de carbono
 Galactosemia
 Fructosemia
 Glucogenosis tipo IV
 Alteraciones en el metabolismo de los lípidos
 Enfermedad de Niemann-Pick
 Enfermedad de Gaucher
 Enfermedad de Wolman
 Alteraciones mitocondriales (cadena respiratoria)
 Alteraciones peroxisomales
 Síndrome de Zellweger
 Enfermedad de Refsum
 Alteraciones en el metabolismo de los metales
 Hemocromatosis neonatal
 Síndrome de Menkes
 Otros defectos metabólicos

Alteraciones endocrinológicas

Hipotiroidismo
 Hipopituitarismo (displasia septoóptica)

Alteraciones secundarias a tóxicos

Colestasis asociada a nutrición parenteral total
 Fármacos y drogas (*drugs*)
 Síndrome alcohólico fetal

Alteraciones cromosómicas

Síndrome de Turner
 Trisomía 18 y 21
 Síndrome de Donahue (*leprechaunism*)

Alteraciones vasculares

Asfixia perinatal
 Shock o hipoperfusión
 Síndrome de Budd-Chiari
 Enfermedad venooclusiva
 Insuficiencia cardíaca congestiva
 Hemangiomatosis múltiple

Neoplasias

Leucemia neonatal
 Histiocitosis X
 Neuroblastoma
 Hepatoblastoma
 Linfocitosis histiocítica hemofagocítica

Miscelánea

Lupus eritematoso neonatal
 Enfermedad injerto contra huésped
 Membrana de oxigenación extracorpórea
 (ECMO)
 Síndrome ARC (*arthrogryposis, renal tubular
 dysfunction and cholestasis*)

Lectura rápida



Definición

La colestasis, descrita como un aumento de la bilirrubina directa o conjugada, sería la consecuencia de una disminución en el flujo biliar canalicular y condiciona una acumulación de sustancias biliares en sangre (bilirrubina, ácidos biliares y colesterol) y en tejidos extrahepáticos.

Desde un punto de vista analítico, la colestasis se define por cifras de bilirrubina directa superiores a 1 mg/dl (si la total es inferior a 5 mg/dl) o superiores al 20% de la total (si éstas son superiores a 5 mg/dl).

Se recomienda que todo niño con ictericia de más de 2 semanas de vida sea estudiado por colestasis con determinaciones de bilirrubina total y directa, salvo el niño que toma pecho, en el que se podría demorar el estudio hasta las 3 semanas de vida, si presentara una estricta normalidad tanto en la historia clínica como en la exploración física.



Lectura rápida



Incidencia

La mayoría de los niños con colestasis hepática se presentan durante los primeros meses de vida, con una incidencia estimada cercana a 1/2.500 recién nacidos vivos; la atresia biliar, la hepatitis neonatal idiopática o por inmadurez y la deficiencia de α ¹-antitripsina son las causas más frecuentes.

Presentación clínica

La tríada clásica del niño con colestasis sería la presencia de ictericia prolongada asociada a heces pálidas y orinas oscuras. En la exploración física, se aprecia ictericia de piel y mucosas, hepatomegalia de tamaño y consistencia variables y, en ocasiones, esplenomegalia.



de valor pronóstico. La gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) es una enzima del epitelio ductal biliar. Su elevación es altamente sensible de alteración colestática; sin embargo, sus valores no tienen capacidad de discriminar la etiología de la colestasis, y sus cifras pueden ser estrictamente normales en algunas colestasis intrahepáticas familiares progresivas. La fosfatasa alcalina (FA) está presente en el hígado, el hueso y el riñón. Su elevación puede orientar a una obstrucción biliar, pero ante elevaciones aisladas deben descartarse otras fuentes.

Estudios radiológicos

Ecografía abdominal

La ecografía-Doppler es la técnica de imagen más útil en la evaluación inicial de cualquier

Tabla 2. Datos que se deben considerar en la anamnesis y la exploración física

Historia clínica

- Antecedentes familiares de problemas similares
- Consanguinidad
- Infección materna gestacional
- Colestasis gestacional
- Ecografías prenatales
- Incompatibilidad materno-filial ABO y/o Rh
- Infección perinatal
- Peso al nacimiento y ganancia ponderal
- Tipo de alimentación (pecho o fórmula)
- Color de heces y orina
- Clínica digestiva: vómitos y deposiciones (meconio y ritmo)
- Clínica neurológica: irritabilidad o letargia

Exploración física

- Estado general y constantes vitales
- Estado nutricional y datos antropométricos
- Cara
 - Rasgos faciales peculiares
 - Examen ocular: *embryotoxon* posterior, cataratas
- Tórax
 - Auscultación cardiorrespiratoria: neumonía, cardiopatía
 - Alteraciones esqueléticas: vértebras en mariposa
- Abdomen
 - Distensión y/o ascitis
 - Vascularización de la pared abdominal
 - Hígado: tamaño y consistencia
 - Bazo: tamaño y consistencia
 - Presencia de masas y/o hernias
- Piel
 - Coloración y lesiones de rascado

Tabla 3. Evaluación del niño con colestasis

Objetivos secuenciales

- Confirmar la presencia de una colestasis
- Determinar la gravedad de la posible lesión hepática asociada
- Detectar aquellas situaciones susceptibles de tratamiento inmediato
- Intentar excluir el diagnóstico de colestasis extrahepática (atresia biliar)
- Establecer otros diagnósticos específicos

Niveles de estudio

- Historia clínica detallada y exploración física exhaustiva
- Inspección visual de las heces
- Determinación de las fracciones de bilirrubina total y directa
- Parámetros de lesión hepática (colestasis y citolisis)
 - AST, ALT, FA y GGT
- Parámetros de funcionalismo hepático
 - Albúmina, tiempo de protrombina, colinesterasa, glucosa y amonio
- Hemograma completo
- Cultivos virales y bacterianos (sangre y orina)
- PCR y serologías virales
- Valores de T₄, TSH y cortisol
- Estudio para descartar posible metabolopatía
 - Cuerpos reductores en orina
 - Status redox
 - Ácidos orgánicos en orina
 - Aminoácidos orgánicos en sangre y orina
 - Succinilacetona en orina
 - Actividad intraeritrocitaria de galactosa 1-fosfato uridil-transferasa
 - Valores de hierro y ferritina séricos
- Ecografía y eco-Doppler abdominal
- Gammagrafía hepatobiliar
- Colangiografía magnética nuclear
- Colangiopancreatografía
- Biopsia hepática percutánea o abierta
- Laparotomía exploradora con colangiografía intraoperatoria
- Valores séricos de α ₁-antitripsina y fenotipo
- Test del sudor
- Ácidos biliares y precursores en sangre y orina
- Estudio genético para Alagille y CIFP
- Estudio radiográfico: serie esquelética
- Examen ocular
- Estudio de medula ósea y cultivo de fibroblastos

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma glutamiltranspeptidasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; T₄: tiroxina; TSH: tirotrópica; CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva.

colestasis no filiada. Es capaz de valorar el tamaño y aspecto del hígado, la vía y vesícula biliar, y la presencia de barro o litiasis en su interior. Puede ser muy útil en la identificación de anomalías anatómicas, como el quiste de colédoco, o para orientar sobre la posibilidad de una atresia biliar extrahepática ante la presencia de hallazgos altamente sugerentes (vesícula biliar ausente o hipoplásica, presencia del *triangular cord*)^{5,6}. Sin embargo, es importante recalcar que, bajo ningún concepto, la ecografía puede o debe ser usada como diagnóstico de certeza de atresia biliar.

Gammagrafía hepatobiliar

La prueba consiste en la inyección de una sustancia (ácido iminodiacético o derivados marcados con tecnecio) que normalmente es excretada en el intestino en un intervalo de tiempo. La ausencia de trazador (de radiactividad) intestinal tras 24 h debe considerarse anormal e indicativa de obstrucción biliar o disfunción hepatocelular. La preparación con fenobarbital a 5 mg/kg/día en los 5 días previos aumenta la sensibilidad de la prueba al aumentar la excreción biliar del isótopo⁷. El patrón gammagráfico de la atresia biliar consiste en una captación normal con excreción enlentecida o ausente, mientras que la hepatitis neonatal presenta captación retardada con excreción normal⁸. No obstante, esta técnica presenta el inconveniente de su baja especificidad diagnóstica para la atresia biliar, pues cualquier colestasis suficientemente grave se comporta de forma mimética desde un punto de vista gammagráfico.

Colangiorresonancia magnética

La utilización de secuencias rápidas potenciadas en T2 tipo HASTE (*half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo*) permite la visualización e incluso reconstrucción del árbol biliar. La ausencia de visualización del conducto biliar común y la presencia de una pequeña vesícula biliar son sugestivos de una posible atresia biliar^{9,10}. Técnica no validada (pocos estudios y de poco número de pacientes), y que además, requiere de anestesia general o sedación profunda.

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

Practicada tan sólo en algunos centros de tercer nivel consiste en una técnica endoscópica que conlleva la canulación del conducto biliar a través de la ampolla de Vater, inyectando contraste para visualizar radiológicamente el sistema ductal biliar^{11,12}. Técnica invasiva, con riesgo de imposibilidad de canulación o visualización del árbol biliar, que, además, requiere anestesia general o sedación profunda.

Estudios histológicos

Biopsia hepática percutánea o abierta

Es el estudio diagnóstico más definitorio, y es capaz de alcanzar unas tasas de diagnóstico superiores al 90%. 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 giganto-celular y focos de necrosis hepatocelular.

Además de la histología convencional, actualmente se dispone de técnicas complementarias, como la microscopia electrónica y la inmunohistoquímica, que permiten afinar en el diagnóstico.

Es importante recordar que muchos procesos colestásicos se expresan de diferente forma a lo largo del tiempo, y presentan un cierto carácter dinámico en la histología. Muestras muy precoces (antes de las 6 semanas de vida) en la atresia biliar pueden ser indistinguibles de la hepatitis neonatal idiopática y pueden requerir una nueva biopsia. Sin embargo, en ocasiones, además de los hallazgos inespecíficos, pueden evidenciarse gránulos PAS-positivos, paucidad ductal, lesiones necroinflamatorias ductales u otros hallazgos relativamente específicos de enfermedades metabólicas o de depósito.

En los casos con sospecha de atresia biliar o donde existan dudas diagnósticas, a pesar de todos los estudios de imagen y la biopsia hepática, la permeabilidad del árbol biliar debe examinarse directamente a través de una laparotomía con colangiografía intraoperatoria.

Tratamiento de la colestasis

Una vez aplicado un tratamiento etiológico, específico y/o quirúrgico, si procediera, el tratamiento es básicamente de soporte, y su objetivo es minimizar todas las complicaciones derivadas de una situación de colestasis crónica, como el prurito, la malabsorción y la malnutrición asociada o la hipertensión portal¹³⁻¹⁵.

Prurito

El prurito es posiblemente el síntoma más invalidante y el que condiciona en gran medida la calidad de vida de estos enfermos. No se ha podido aclarar la causa del prurito en la colestasis, se han descrito múltiples hipótesis (algunas defendiendo la teoría de sustancias pruritógenas de acción periférica y otras por mecanismos centrales) y de ellas se derivan los

Lectura rápida



Evaluación de la colestasis

Es esencial un diagnóstico temprano y adecuado, dado que la atresia de vías biliares —causa más frecuente de colestasis neonatal— requiere de cirugía antes de los 60 días de vida, para mejorar su pronóstico a largo plazo.

La ecografía con eco-Doppler es la técnica de imagen más útil en la evaluación inicial de cualquier colestasis no filiada. Es capaz de valorar el tamaño y el aspecto del hígado, la vía y la vesícula biliar, y la presencia de barro o litiasis en su interior. Puede ser muy útil en la identificación de anomalías anatómicas y para orientar sobre la posibilidad de una atresia biliar extrahepática, ante la presencia de hallazgos altamente sugerentes (vesícula biliar ausente o hipoplásica, y presencia del *triangular cord*).

La biopsia hepática percutánea o abierta es la técnica diagnóstica más definitoria y es capaz de alcanzar unas tasas de diagnóstico superiores al 90% en casos de atresia. Sus típicos hallazgos incluyen proliferación ductal, presencia de tapones mucosos, edema portal y fibrosis.



Lectura rápida



Tratamiento

Una vez aplicado un tratamiento etiológico, específico y/o quirúrgico, si procediera, el tratamiento es básicamente de soporte, y su objetivo es minimizar todas las complicaciones derivadas de una situación de colestasis crónica, como el prurito, la malabsorción y la malnutrición asociada o la hipertensión portal.



múltiples fármacos que se han usado para paliar este incómodo síntoma (tabla 4)¹⁶. El ácido ursodeoxicólico actúa por sustitución de ácidos hidrofóbicos por hidrofílicos en el depósito biliar. Generalmente usado en primera línea, su dosificación no está del todo establecida, con ajustes al alza en función de respuesta y etiología. Puede provocar diarrea que se resuelve con una reducción de la dosis¹⁷. La rifampicina y el fenobarbital actúan por inducción enzimática en los microsomas hepáticos^{18,19}. La colestiramina o el colestipol, resinas de intercambio aniónico, bloquean la circulación enterohepática de las sales biliares. Usadas tanto en situaciones de colestasis como de hipercolesterolemia, deberían evitarse en niños portadores de Kasai, por riesgo de obstrucción intestinal por depósito en la anastomosis. La teoría de la participación del sistema nervioso central en la génesis del prurito ha condicionado la introducción de nuevos fármacos, actualmente de uso experimental, como la naltrexona (antagonista opiáceo)²⁰ y el ondansetron (antagonista serotoninérgico)^{21,22}. También se han descrito técnicas más invasivas, como la derivación biliar parcial externa o la plasmaféresis, en un intento de reducir posibles sustancias pruritógenas circulantes, con éxitos parciales^{23,24}.

Malabsorción, malnutrición y fallo de medro
La colestasis crónica se asocia a malnutrición y deficiencia de vitaminas liposolubles por malabsorción de los ácidos grasos de cadena larga (LCT, *long chain triglycerides*). Dado que los ácidos grasos de cadena media (MCT, *medium chain triglycerides*) se absorben mejor, estos niños deberían iniciar fórmulas semielementales ricas en MCT, y suplementar con vitaminas liposolubles (A, D, E y K) ajustadas según los valores plasmáticos²⁵ (tabla 4). Debido a la esteatorrea y al incremento de su gasto energético, deberían ingerir un 125% de sus RDA (*recommended dietary allowance*) para su peso ideal, y ante ingestas insuficientes se aplicará el soporte nutricional que sea necesario.

Enfermedades específicas

Dada la imposibilidad de sintetizar todas las posibles causas de colestasis, describiremos brevemente las que con más frecuencia se presentan en el período neonatal, ya que éstas son las que más se pueden beneficiar de un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuados.

Tabla 4. Tratamiento médico y nutricional en la colestasis

Prurito	
Ácido ursodeoxicólico	10-20 mg/kg/día
Rifampicina	10 mg/kg/día
Fenobarbital	3-10 mg/kg/día
Colestiramina	0,25-0,5 g/kg/día
Naltrexona	50 mg/día (adultos)
Ondansetron	16 mg/día (adultos)
Soporte nutricional	
Vitaminas liposolubles	
Vitamina A	5.000-25.000 U/día
Vitamina D colecalciferol	1.200-5.000 U/día
25-OH colecalciferol	3-5 µg/kg/día
Vitamina K (fitonadiona)	2-5 mg, 2-7 veces por semana
Vitamina E	50-400 U/día
Vitaminas hidrosolubles	RDA (<i>recommended daily allowance</i>) × 2
Minerales	
Calcio	25 a 100 mg/kg/día

Atresia biliar extrahepática

Con una incidencia estimada de 1/15.000 recién nacidos vivos, es la responsable del 30% de casos de colestasis neonatal y supone la primera indicación de trasplante hepático pediátrico. Es el resultado de un proceso inflamatorio idiopático de los conductos biliares que conlleva una obstrucción del tracto biliar en los primeros meses de la vida, con posterior fibrosis y cirrosis biliar. Aunque su etiología se desconoce, se presume que factores infecciosos (reovirus tipo 3), genéticos (agregación familiar) e inmunológicos participan en la instauración y la perpetuación de esta inflamación crónica²⁶⁻²⁸.

Se describen 2 formas de presentación de la atresia biliar: la forma perinatal o aislada (80-90%), y la asociada a *situs inversus* con cardiopatía, malrotación y/o poliesplenía, también conocida como forma fetal o embrionaria (10-15%).

La anamnesis en estos pacientes recoge habitualmente gestaciones normales, partos a término y pesos normales al nacimiento, y a lo largo de los días, desarrollo de ictericia prolongada, heces acólicas y falta de medro. En la exploración física es frecuente la presencia de hepatomegalia, y en algunos casos, también esplenomegalia. En el laboratorio, se presenta un patrón de colestasis con elevación de transaminasas, bilirrubina total y directa, FA y GGT.

La ecografía abdominal suele mostrar una ausencia o hipoplasia de la vesícula, y en las formas con poliesplenía puede evidenciar malformaciones vasculares asociadas (vena porta y arteria hepática), hepatomegalia y poliesplenía. Algunos autores consideran que la presencia del *triangular cord* (área ecoica en la *porta hepatis*) es altamente sugestiva de atresia biliar. Y la gammagrafía hepatobiliar muestra alteraciones en la captación de trazador en el duodeno, compatible con colestasis grave.

Cuando la suma de información de las técnicas de imagen no es concluyente, la biopsia hepática puede llegar a conseguir un diagnóstico cercano al 95% de los casos. Sus hallazgos clásicos serían la proliferación ductal asociada a signos de colestasis obstructiva, con edema e infiltración polimorfonuclear, y posteriormente fibrosis portal y periportal.

En ocasiones, incluso la histología puede presentar problemas para determinar o excluir la presencia de la atresia biliar. Biopsias realizadas precozmente pueden resultar no concluyentes por hallazgos inespecíficos, y requerir de nueva muestra seriada en el tiempo. En un intento de minimizar estos problemas, y buscando mayor especificidad, recientemente se ha descrito la posible utilidad de la inmunohistoquímica en la atresia biliar (proliferación ductal CD56 positiva)²⁹.

El tratamiento estándar es quirúrgico, mediante una hepatoportoenterostomía (Kasai) con colangiografía intraoperatoria para confirmar el lugar de la obstrucción previa a la cirugía.

Los factores pronósticos de éxito quirúrgico se basan en los hallazgos anatómicos (tamaño ductal), la edad en el momento de la cirugía y la experiencia quirúrgica. La técnica de Kasai parece tener una mayor tasa de restablecimiento del flujo biliar y un mayor tiempo de supervivencia del hígado nativo, cuando se realiza antes de los 60 días³⁰⁻³².

En la clínica, la mejoría en la ictericia y en los valores de bilirrubina confirma la consecución de la excreción biliar. Por el contrario, los pacientes en los que persista la ictericia requerirán un trasplante hepático en la primera década de la vida.

A pesar de la cirugía, son frecuentes los episodios de colangitis ascendente, que requieren de tratamiento antibiótico precoz e incluso, en ocasiones, profiláctico, así como una hipertensión portal, resultado de la progresión de la lesión intrahepática^{33,34}.

Hepatitis neonatal idiopática

La hepatitis neonatal idiopática o hepatitis gigantocelular corresponde a otro 30% de los casos de colestasis neonatal. En la anamnesis se recogen con frecuencia los datos de peso bajo al nacimiento, ictericia presente a lo largo de la primera semana de vida, e incluso heces acólicas. En la exploración se evidencia un hígado grande y firme. En la analítica, se confirma una hiperbilirrubinemia directa con cifras de transaminasas moderadamente elevadas, y la biopsia hepática habitualmente muestra edema hepatocelular, con focos de necrosis y transformación gigantocelular. Su tratamiento es habitualmente sintomático y su pronóstico, variable, con un 90% de resolución al año de evolución.

Colestasis de la prematuridad o por inmadurez

La colestasis es un hallazgo frecuente en los prematuros de muy bajo peso al nacimiento secundario a una inmadurez biliar tanto estructural como funcionalmente. Esta colestasis fisiológica exagerada, además, se ve incrementada por la exposición a múltiples *noxas* propias de este tipo de pacientes: hipoxia perinatal, nutrición parenteral, ingesta enteral escasa, infecciones o sepsis³⁵.

Por ello, el abordaje de la colestasis en este grupo de pacientes debería ser distinto, y centrarse en descartar desórdenes metabólicos y otros factores causantes de colestasis secundarias. Se debe intentar corregir todas las posibles *noxas* a las que están sometidos: administrar tempra-

Lectura rápida



Entidades específicas

La atresia biliar extrahepática es la causante del 30% de casos de colestasis neonatal y supone la primera indicación de trasplante hepático pediátrico. La hepatitis neonatal idiopática o hepatitis gigantocelular corresponde a otro 30% de los casos de colestasis neonatal.

La deficiencia de α 1-antitripsina es el resultado de mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 14. Su diagnóstico se confirma con la evidencia de niveles plasmáticos disminuidos de α 1-antitripsina y determinando el fenotipo de la α 1-antitripsina.

El síndrome de Alagille es un cuadro de colestasis intrahepática sindrómica de herencia autosómica dominante y se caracteriza por una paucidad de conductos biliares interlobulares y malformaciones congénitas asociadas.



Bibliografía recomendada

Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:115-28.

Guía de práctica clínica elaborada por la Sociedad Americana de Gastroenterología y ratificada por la Academia Americana de Pediatría, que pretende actualizar y clarificar el abordaje de la colestasis en el lactante, insistiendo en la necesidad de una detección y tratamiento precoz para mejorar su pronóstico a largo plazo.

Jones EA, Bregaza NV. The pruritus of colestasis. *Hepatology.* 1999;29:1003-6.

Artículo conciso que pretende explicar los diferentes mecanismos de génesis del prurito en la colestasis y sus posibilidades terapéuticas.

Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, Weinberg A, Van Leeuwen K, Flanagan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. *Ann Surg.* 1997;226:348-53.

Artículo que revisó 266 casos de atresia biliar (de 1972 a 1996) y llegó a la conclusión de que los factores que marcaban su pronóstico a largo plazo eran básicamente la edad en el momento de la cirugía y la anatomía de la vía biliar extrahepática.



namente favorecedores del flujo biliar, ciclar la nutrición parenteral, evitar la sobrealimentación y fomentar la ingesta enteral precoz.

Deficiencia de α_1 -antitripsina

Con una incidencia de 1/2.000 recién nacidos vivos es la causa más frecuente de colestasis hereditaria. La α_1 -antitripsina es una proteína sintetizada por el hígado, y su deficiencia es el resultado de mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 14. Se describen más de 75 diferentes fenotipos de α_1 -antitripsina de acuerdo con su distinta migración electrofórica (Pi, *isoelectric point*), siendo M el patrón normal y Z el más deficiente.

Solamente el fenotipo homocigoto PiZZ se asocia a lesión hepática neonatal y a enfisema pulmonar en el adulto, y de ellos, tan solo el 15% de los PiZZ presentarán enfermedad hepática a largo plazo^{36,37}.

La presentación clínica es similar a la de la atresia biliar en recién nacidos, que con frecuencia presentan bajo peso al nacimiento. Su diagnóstico se confirma con la evidencia de valores plasmáticos disminuidos de α_1 -antitripsina y determinando el fenotipo de la α_1 -antitripsina.

El hallazgo específico de la biopsia es la presencia de gránulos PAS-positivos que muestran el depósito de proteína defectuosa en el retículo endoplásmico.

Su tratamiento es habitualmente sintomático y su pronóstico es variable, pues a pesar de la desaparición de la ictericia, aquellos niños con lesión hepática progresiva requerirán trasplante hepático en la primera década de la vida³⁸.

Síndrome de Alagille

Con una incidencia del orden de 1/70.000 recién nacidos vivos, es un cuadro de colestasis intrahepática sindrómica de herencia autosómica dominante. Caracterizado por una paucidad de conductos biliares interlobulares, es consecuencia de mutaciones en el gen *Jagged 1* humano localizado en el cromosoma 20.

Clínicamente, se caracteriza por colestasis crónica con paucidad ductal y malformaciones congénitas asociadas. Clásicamente se describen unos criterios mayores y menores para confirmar o descartar este síndrome.

Pueden presentar colestasis neonatal con prurito intenso y posterior aparición de xantomas, o formas más larvadas de aparición a lo largo de la lactancia. En la analítica, se observan parámetros de defecto de excreción biliar con aumento de los valores de GGT, FA, colesterol y ácidos biliares.

La biopsia hepática se caracteriza por la paucidad ductal, pero en ocasiones puede no ser su-

ficientemente evidente y confundirse con los hallazgos propios de una atresia biliar.

No se dispone de tratamiento específico y su abordaje es sintomático, al igual que en el resto de colestasis crónicas, con la salvedad de valorar la necesidad de enzimas pancreáticas.

Presenta una hepatopatía progresiva hacia la cirrosis, y las formas de comienzo neonatal suelen requerir trasplante hepático a lo largo de la primera década de la vida³⁹.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)

Con una incidencia del orden de 1/100.000 recién nacidos vivos, son un grupo de enfermedades de base genética, de herencia autosómica recesiva, caracterizadas por una colestasis intrahepática progresiva⁴⁰.

Se describen 3 subtipos de CIFP y todos ellos se caracterizan por presentar, en los primeros 6 meses de vida, colestasis, hepatomegalia, prurito intenso, malnutrición y fallo de medro⁴¹⁻⁴³.

La CIFP-1, por defecto en el transportador de aminofosfolípidos, es el resultado de mutaciones en el gen *ATP11B* localizado en el cromosoma 18q21. Este subtipo comprende los casos originariamente descritos como enfermos de Byler. Su gen, además de expresarse en las membranas canaliculares, lo hace también en el intestino, el riñón y el páncreas, con lo que se justifica su peculiar clínica, con episodios de diarrea y pancreatitis. En la analítica presentan característicamente una GGT y un colesterol normales, y en la histología, una paucidad ductal. Su abordaje es sintomático, y su pronóstico viene marcado por el grado de afección hepática, con desarrollo de cirrosis y necesidad de trasplante hepático en la primera década de la vida.

La CIFP-2, por defecto en el transportador de ácidos biliares (bomba canalicular de excreción de sales biliares), es el resultado de mutaciones en el gen *BSEP (bile salt excretory pump)*, localizado en el cromosoma 2q24. Clínicamente, presenta un cuadro de colestasis con un perfil analítico e histológico similar al de la CIFP-1, salvo por la presencia de mayor inflamación, y en ocasiones de hepatitis con transformación gigantocelular, en la biopsia. En cuanto al pronóstico, se produce una progresión más rápida de la hepatopatía.

La CIFP-3, por defecto en el transportador canalicular de fosfolípidos, es el resultado de mutaciones en el gen *MDR3 (multidrug resistance 3)* localizado en el cromosoma 7q21. Presenta una clínica similar a los anteriores, pero más larvada en el tiempo y de menor intensidad, con posibles antecedentes de colestasis materna durante el embarazo.

A diferencia de los 2 subtipos anteriores, cursa con cifras de GGT marcadamente elevadas y una biopsia hepática muy similar a la de la atresia biliar, pero con tracto biliar extrahepático permeable. En cuanto al pronóstico, es la que presenta la progresión más lenta de la hepatopatía.

El diagnóstico diferencial de estas 3 entidades con frecuencia se basa en el cuadro clínico y su evolución, ya que tan sólo algunos centros disponen de las técnicas genéticas o inmunohistoquímicas necesarias.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

- Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 187-94.
- McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. Semin Neonatol. 2002;7:153-65.
- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:115-28.
- Manzanares López-Manzanares J, Medina Benítez E. Colestasis en recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. An Pediatr. 2003;58:162-7.
- Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. J Pediatr Surg. 1997;32:1555-9.
- Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, El Koofy NM, El-Karaksy HM, Abdel-Kahlík MK, et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. Pediatrics. 2001;108:416-20.
- Majd M, Reba RC, Altman RP. Effect of phenobarbital on 99mTc-IDA scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. Sem Nuc Med. 1981;11:194-204.
- Gerhold JP, Klingensmith WC 3rd, Kuni CC, Lilly JR, Silverman A, Fritzberg AR, et al. Diagnosis of biliary atresia with radionuclide hepatobiliary imaging. Radiology. 1983;146:499-504.
- Jaw TW, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. Radiology. 1999;212:249-56.
- Norton KI, Glass RB, Kogan D, Lee JS, Emre S, Shneider BL. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results. Radiology. 2002;222:687-91.
- Wilkinson ML, Vergani GM, Ball C, Portmann B, Mowat AP. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infantile cholestasis. Arch Dis Child. 1991;66:121-3.
- Linuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, Uchiyama M, Naito M, Yagi M, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. J Pediatr Surg. 2000;35:545-9.
- Feranchak AP, Ramírez RO, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 195-237.
- Jara P, Hierro L. Nutrición y enfermedad hepatobiliar. En: Tojo R, editor. Tratado de nutrición pediátrica. 1.ª ed. Barcelona: Doyma; 2001. p. 825-33.
- Carbajo Ferreira A, Manzanares López-Manzanares J. Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestática crónica. An Pediatr. 2003;58:174-80.
- Jones EA, Bregaza NV. The pruritus of colestasis. Hepatology. 1999;29:1003-6.
- Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;24:573-89.
- Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;29:442-7.
- Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. Gut. 2002;50:436-9.
- Terg R, Coronel E, Sorda J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2002;37:717-22.
- Muller C, Pongratz S, Pidlich J, Penner E, Kaider A, Schemper M, et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double blind cross-over trial. Eur J Gastro Hepatol. 1998;10:865-70.
- O'Donohue JW, Pereira SP, Ashdown AC, Haigh CG, Wilkinson JR, Williams R. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1041-5.
- Lee V, Ryckman FC, Porta G, Miura I, De Carvalho E, Servidoni M, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30:152-6.
- Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. Hepatology. 2002;35:1501-6.
- Sokol RJ. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestasis liver diseases. Gastroenterol Clin North Am. 1994;23:673-705.
- Haber BA, Russo P. Biliary atresia. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32:891-911.
- Suchy FJ, Burdelski M, Tomar BS, Sokol RJ. Cholestatic liver disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35 Suppl 2:S89-97.
- McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. Lancet. 2000;355:25-9.
- Li MK, Crawford JM. The pathology of cholestasis. Semin Liver Dis. 2004;24:21-42.
- Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, Van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia. Ann Surg. 1997;226:348-53.
- Davenport M, Puricelli V, Farrant P, Hadzic N, Mieli-Vergani G, Portmann B, et al. The outcome of the older (> or = 100 days) infant with biliary atresia. J Pediatr Surg. 2004;39:575-81.
- Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia-missed opportunities for effective surgery. Lancet. 1989;1:421-3.
- Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, Jackson WD, Black RE, Johnson DG, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. J Pediatr Surg. 2003;38:406-11.
- Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. J Pediatr Surg. 2003;38:590-3.
- Herzog D, Chessex P, Martín S, Álvarez F. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. Can J Gastroenterol. 2003;17:179-82.
- Coakley RJ, Taggart C, O'Neill S, McElvaney NG. Alpha1-antitrypsin deficiency: Biological answers to clinical questions. Am J Med Sci. 2001;321:33-41.
- Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. Clin Liver Dis. 2004;8:339-59.
- Francavilla R, Castellana SP, Hadzic N, Chambers SM, Portmann B, Tung J, et al. Prognosis of alpha-1 antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. J Hepatol. 2000;32:986-92.
- Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: A study of 163 patients. Gut. 2001;49:431-5.
- Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35 Suppl 1:S17-23.
- Jacquemin E, Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. J Hepatol. 1999;31:377-81.
- Jara P, Álvarez L. Genetics of chronic cholestasis in childhood. Gastroenterol Hepatol. 2002;25:475-80.
- Hierro L, Jara P. Childhood cholestasis and bile transporters. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:388-95.

Bibliografía recomendada

Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. J Pediatr Surg. 2003;38:590-3.

Ensayo clínico que pretende demostrar la eficacia de la administración de antibióticos orales (cotrimoxazol o neomicina) como profilaxis de colangitis de repetición en las atresias biliares intervenidas de Kasai.

Nagasaka H, Yorifugi T, Egawa H, Yanai H, Fujisawa T, Kosugiyama K, et al. Evaluation of risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis, two congenital cholestatic diseases with different lipoprotein metabolism. J Pediatr. 2005;146:329-35.

Estudio que pretende demostrar que las diferencias de metabolismo lipoproteínico y hallazgos ecográficos sugieren un riesgo cardiovascular (ateroesclerosis) muy distinto entre el síndrome de Alagille y las formas de colestasis intrahepática familiar progresiva.