

Valoración y manejo de la colestasis en Pediatría

Documento de consenso de Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP)

- **Samuel Héctor Campuzano Martín¹**
Centro de Salud Casco Vello. Vigo, Pontevedra.
- **Ana Pilar Galera Peinado²**
Centro de Salud Bellavista. Sevilla.
- **Inés Loverdos³**
Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.
- **Maria Mercadal-Hally³**
Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Ana Moreno Álvarez³**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Servicio de Pediatría. Área Sanitaria A Coruña-Cee. Hospital Materno Infantil Teresa Herrera. A Coruña.
- **Joaquín Reyes-Andrade¹**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Instituto Hispalense de Pediatría. Sevilla.
- **Ana María Vegas Álvarez²**
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

¹En representación de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria, Grupo de trabajo Gastroenterología y Nutrición SEPEAP.

²En representación de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Grupo de trabajo Gastroenterología y Nutrición AEPAP.

³En representación de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Grupo de trabajo de Hepatología SEGHP.

RESUMEN

La colestasis es siempre patológica e indica disfunción hepatobiliar. Su detección precoz contribuye a mejorar el pronóstico de algunas enfermedades subyacentes que la provocan. La hepatopatía más común que causa colestasis en los primeros meses de vida es la atresia de vías biliares, seguida por enfermedades genéticas monogénicas. El objetivo de este documento es establecer un consenso para un adecuado manejo de la colestasis mediante revisión de la evidencia disponible. Para ello, se constituyó un grupo de trabajo con participación de miembros de la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Se establecieron 26 recomendaciones con el objetivo de que sirvan de utilidad en la práctica clínica habitual, tanto en atención primaria como hospitalaria.

PALABRAS CLAVE

Colestasis, prurito, consenso, diagnóstico, manejo.

ABSTRACT

Cholestasis indicates hepatobiliary dysfunction and is always pathological. Its early detection helps to improve the prognosis of some underlying diseases that cause it. The most common liver disease that causes cholestasis in the first months of life is biliary atresia, followed by monogenic genetic diseases. The objective of this document is to establish, by reviewing the available evidence, a consensus for adequate management of cholestasis. To this end, a working group was formed with the participation of members of the Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, the Spanish Association of Primary Care Pediatrics and the Spanish Society of Outpatient and Primary Care Pediatrics. 26 recommendations were established with the aim of being useful in routine clinical practice in both primary and hospital care.

KEY WORDS

Cholestasis, pruritus, consensus, diagnosis, management.

Abreviaturas

- ABs: ácidos biliares
- ALT: alanina aminotransferasa
- AST: aspartato aminotransferasa
- AUDC: ácido ursodeoxicólico
- AVB: atresia de vías biliares
- B δ : bilirrubina delta
- Bd: bilirrubina directa
- Bc: bilirrubina conjugada
- GGT: gamma-glutamyltransferasa
- FA: fosfatasa alcalina
- FDA: Food and Drug Administration
- CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva
- HTRA: hipertransaminasemia
- IBAT: transportadores de ácidos biliares ileales
- LSN: límite superior de la normalidad
- MMP-7: metaloproteinasa-7 de matriz
- NGS: secuenciación de nueva generación
- TCM: triglicéridos de cadena media
- TP: tiempo de protrombina

La colestasis en la edad pediátrica es poco común, pero potencialmente grave e indica disfunción hepatobiliar.

El objetivo de este documento es establecer mediante el consenso de pediatras de Atención Primaria y en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica, un adecuado diagnóstico y manejo de la colestasis (**Figura 1**).

Grupo de trabajo

Se estableció un grupo de trabajo (GT) con 7 miembros, representando a la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y la Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). Se plantearon 12 preguntas clínicas sobre cómo reconocer la colestasis, proceso diagnóstico dirigido, manejo nutricional y farmacológico.

Preguntas

1. ¿Qué es la colestasis?
2. ¿Cuáles son las principales causas de la colestasis según la edad?
3. ¿Qué debemos evaluar ante la presencia de ictericia en un recién nacido?
4. ¿Qué es lo primero a valorar ante un paciente con sospecha de colestasis?
5. ¿Qué estudios realizaremos ante una colestasis en el lactante/niño mayor?
6. ¿Cuándo se debe derivar al especialista en Gastroenterología/Hepatología ante la presencia de colestasis?
7. ¿Cuál es el papel del estudio genético en la colestasis?
8. ¿Cuál es el papel de la biopsia hepática en el estudio de la colestasis?
9. ¿Cómo debe ser el soporte nutricional en el paciente con colestasis?
10. ¿Cuál es el tratamiento del prurito en el paciente con colestasis?
11. ¿Cuál es el papel de los tratamientos con inhibidores de transportadores de ácidos biliares ileales (IBATs)/ moduladores de ácidos biliares?
12. ¿Cuáles son los aspectos clave en la transición de pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas a las unidades de adultos?

Metodología

Se estableció un grupo de trabajo con 7 miembros, representando a la SEGHNP, AEPap y SEPEAP. Se plantearon 12 preguntas clínicas sobre cómo reconocer la colestasis, proceso diagnóstico dirigido y manejo (nutricional, farmacológico y quirúrgico).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en Pubmed, incluyendo el período enero 2015-diciembre 2023, con búsqueda “pediatric cholestatic liver disease” de 0-18 años y “genetic liver disease” “histology liver disease” para cualquier edad y sin límite temporal. Se empleó el gestor bibliográfico compartido Zotero 5.0. Se incluyeron 446 artículos en inglés y español, de los que se obtuvo el artículo completo. Añadiendo posteriormente artículos que cada revisor consideró pertinente para dar respuesta a cada pregunta planteada en este documento. De ellos, 90 se consideraron

relevantes para este consenso y fueron seleccionados por adecuarse a las preguntas planteadas en la elaboración de esta guía.

Elaboración del documento

Cada pregunta clínica fue respondida por un miembro del grupo (de acuerdo con experiencia previa de cada uno) en base a la evidencia disponible. No se ha realizado una revisión sistemática ni un metaanálisis de las pruebas de estudio. Se realizaron 4 revisiones completas (Google Drive®) por todos los miembros del grupo de trabajo, con reunión virtual (Teams®) tras cada revisión. Todas las recomendaciones que aparecen en el documento han sido consensuadas y aceptadas por los miembros del grupo (consenso informal). Se realizó una votación electrónica (Google forms®) para calificar cada una de ellas utilizando una escala de 6 puntos (1: muy en desacuerdo; 2: bastante en desacuerdo; 3: algo en desacuerdo; 4: algo de acuerdo; 5: bastante de acuerdo; 6: totalmente de acuerdo). Todas las recomendaciones fueron aprobadas al obtener un acuerdo con cada una de más del 80% de los participantes (grados 5-6).

PREGUNTA 1. ¿Qué es la colestasis?

Declaración. El adecuado flujo de bilis es necesario para la absorción de nutrientes y para la eliminación de toxinas⁽¹⁾. El término colestasis hace referencia a un proceso fisiopatológico en el que se produce una alteración en el flujo biliar normal, lo que impide las funciones necesarias de la bilis. Esto da como resultado la retención a nivel intrahepatocitario y el consiguiente paso a la sangre de sustancias que normalmente se excretan en la bilis⁽¹⁻⁴⁾.

Las consecuencias de la colestasis son, por un lado, el daño hepático producido por los componentes biliares retenidos (bilirrubina, lípidos, toxinas, y, como principal efector, los ácidos biliares) y, por otro, la alteración en la solubilización y absorción de grasas y vitaminas liposolubles⁽¹⁾.

Fundamento

La colestasis se define como una alteración en el flujo biliar que condiciona un cuadro clínico caracterizado por ictericia (coloración amarillenta de piel, escleras y otros tejidos debido al depósito de bilirrubina), decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las heces, coluria (coloración oscura de la orina debida a la presencia de bilirrubina) y prurito.

A nivel bioquímico el rasgo diferencial es la hiperbilirrubinemia conjugada o directa (bilirrubina conjugada > 1 mg/dL, o más del 20% de la total), junto con la elevación de ácidos biliares (ABs) en suero (salvo en algunas entidades como en el déficit de síntesis de ABs). Otros marcadores bioquímicos son el aumento de las enzimas de colestasis: GGT (gamma-glutamyltransferasa) y FA (fosfatasa alcalina). En situación de colestasis se puede objetivar elevación de sustancias habitualmente excretadas por la bilis como el colesterol⁽²⁻⁴⁾.

La bilirrubina es un pigmento amarillo que constituye un producto de desecho. El mayor porcentaje de bilirrubina (80%) procede de la degradación de los hematíes (grupo hemo). Esta circula en la sangre como fracción indirecta/no conjugada (insoluble), unida a la albúmina hasta su llegada al hígado, donde sufre un proceso de conjugación a bilirrubina directa/conjugada (soluble), siendo posteriormente excretada al intestino delgado desde la vesícula biliar. Las bacterias intestinales juegan un importante papel en la transformación a urobilinógeno (excreción en heces y orina) y estercobilinógeno (excreción en heces). Parte del urobilinógeno es reabsorbido y vuelve al hígado mediante recirculación enterohepática⁽⁵⁻⁷⁾.

En situaciones de colestasis, en las que hay altas concentraciones séricas de bilirrubina conjugada (Bc) mantenidas en el tiempo, esta puede unirse de manera irreversible a la albúmina mediante un enlace covalente, dando origen a la bilirrubina delta (Bδ)⁽⁸⁾. La determinación de laboratorio más utilizada para la medición de bilirrubina y fracciones, es el método químico diazo o van den Bergh. Este método no mide específicamente la Bc, sino que mide la bilirrubina directa (Bd), que incluye tanto la Bc como la Bδ (Bd = Bc + Bδ). Por este motivo, en situaciones de colestasis, es preferible la determinación de la Bc, ya que el valor de Bd se verá modificado/sobreestimado por el componente de Bδ^(2,8,9). Además, la Bδ, al estar unida covalentemente a la albúmina, tiene también una mayor vida media que la Bc.

La GGT es una enzima que se encuentra aumentada en la mayoría de los casos de colestasis. Es de origen microsomal y está ampliamente distribuida en la membrana celular de los tejidos humanos involucrados en procesos de secreción y absorción, en particular los canalículos biliares. También está presente en el riñón, corazón, páncreas, pulmón y vesículas seminales. Su función es facilitar el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares y está implicada en el metabolismo del glutatión⁽¹⁰⁾. La mayor parte de sus niveles en sangre proceden principalmente del sistema hepatobiliar⁽¹¹⁾. Puede ser inducida por alcohol y por una amplia variedad de fármacos, lo que dificulta su interpretación.

El valor de referencia de la GGT varía con la edad; se consideran normales los situados entre el percentil 2,5 y 97,5 de los valores obtenidos en una muestra representativa de población sana. En el periodo neonatal (0-28 días), es posible encontrar valores de GGT aproximadamente entre 6 y 7 veces superiores a las cifras normales del adulto. Posteriormente, los valores descienden alcanzando los niveles del adulto a partir de los 5-7 meses de vida⁽¹¹⁾. Se ha sugerido que esto puede ser debido al estrés oxidativo que se produce en los recién nacidos durante el parto⁽¹¹⁻¹³⁾. Conocer los valores normales de GGT es fundamental para saber cuándo debemos iniciar o no estudios complementarios y para orientar hacia un diagnóstico específico. Sin embargo, los intervalos de referencia pediátricos en población sana no están claramente establecidos, lo que obliga a muchos laboratorios clínicos a informar intervalos de referencia para adultos. Los intervalos de referencia pediátricos publicados a menudo se han establecido a partir de estudios con un tamaño muestral pequeño, determinados en pacientes hospitalizados o con metodologías obsoletas⁽¹⁴⁾. En la **Tabla 1** se resume los valores de normalidad de esta enzima según diferentes autores⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Adeli et al. fijaron los siguientes límites superiores de la normalidad, estratificado por grupos de edad: en población sana 219 U/L en recién nacido (RN) de 0-15 días; 127 U/L de 15 días a 1 año; 20 U/L de 1 a 18 años⁽¹⁴⁾.

La FA es un grupo de isoenzimas presentes en diferentes tejidos del organismo que hidrolizan ésteres de fosfato orgánicos a pH alcalino, generando ésteres de fosfatos inorgánicos y radicales inorgánicos. Se encuentran en hígado, hueso, intestino delgado, riñón, placenta y glóbulos blancos. La elevación de la FA puede ser difícil de interpretar en la infancia debido a que con frecuencia está elevada por aumento de la isoenzima ósea⁽¹⁶⁾. Por consiguiente, la GGT es un marcador más específico de colestasis que la FA en pediatría, ya que no se altera por el metabolismo óseo^(11,16).

Recomendaciones

1. *Recomendamos como límite superior de la normalidad (LSN) los siguientes valores de GGT estratificados por edad: 219 U/L en RN de 0-15 días; 127 U/L de 15 días a 1 año; 20 U/L de 1 a 18 años.*
2. *Sugerimos interpretar los valores de FA en el contexto de los demás parámetros de lesión hepática.*

PREGUNTA 2. ¿Cuáles son las principales causas de la colestasis según la edad?

Declaración. Las causas de colestasis se clasifican por su origen en intrahepáticas (hepatocelulares), extrahepáticas (biliales u obstructivas) o formas mixtas. En la búsqueda etiológica hay que distinguir dos grupos de edad: neonato-lactante pequeño (menores de 3-6 meses) y niños por encima de esa edad.

Fundamento

El recién nacido y lactante pequeño presenta una inmadurez hepática que predispone al desarrollo de colestasis. Además, condiciones como la prematuridad, hipoxia grave, cardiopatía, sepsis, ciru-

gía, fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada contribuyen a la misma. Habitualmente se trata de una colestasis transitoria que se resuelve cuando lo hacen los factores precipitantes. Si esta persiste, debe considerarse patológica e identificar la causa.

Sin factores predisponentes, la colestasis puede producirse por múltiples causas de origen tanto intra, como extrahepático (Tabla 2). Es necesario identificarlas para iniciar lo más pronto posible un tratamiento médico y/o quirúrgico apropiado^(2,3,17,18). Entre ellas, la causa más frecuente en todas las series es la atresia biliar extrahepática (25-40%) seguida por un porcentaje creciente de trastornos genéticos/metabólicos (colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP), déficit de alfa-1-antitripsina, fibrosis quística, síndrome de Alagille...). Los casos idiopáticos (hepatitis neonatal idiopática) van disminuyendo por el avance y disponibilidad de las técnicas de secuenciación genética⁽¹⁹⁻²²⁾.

En el niño mayor (Tabla 3) se pueden clasificar en dos grupos^(3,23) en función de si existe o no hipertransaminasemia (HTRA):

1. Colestasis con HTRA: puede predominar la colestasis (quiste del colédoco, colecistitis calculosa o acalculosa) o la HTRA (hepatitis virales agudas, fármacos, hepatopatías autoinmunes, metabólicas, secundarias a fracaso intestinal y nutrición parenteral, etc.).
2. Colestasis sin HTRA: cursan solo con hiperbilirrubinemia conjugada aislada (síndrome de Dubin-Johnson y síndrome de Rotor).

Recomendaciones

3. *Recomendamos un estudio etiológico orientado en función de la edad y el contexto del paciente, incluyendo causas tanto intra como extrahepáticas.*

PREGUNTA 3. ¿Qué debemos evaluar ante la presencia de ictericia neonatal?

Declaración. Es esencial diferenciar la ictericia colestásica, que es siempre patológica, de otras entidades más comunes no colestásicas como son la ictericia fisiológica del recién nacido o la ictericia prolongada por lactancia materna⁽²⁾.

Fundamento

La ictericia es un concepto clínico que hace referencia a la coloración amarillenta de la piel y mucosas, ocasionada por el depósito de bilirrubina. Por lo general, se manifiesta cuando la concentración sérica de bilirrubina total es superior a 2-3 mg/dL, y en el neonato puede no hacerse evidente hasta niveles por encima de los 5 mg/dL⁽²⁴⁾. Es muy común en el recién nacido: hasta un 60% de los recién nacidos a término y un 80% de los recién nacidos pretérmino desarrollarán ictericia en la primera semana de vida⁽⁷⁾ y a las 2 semanas de vida está presente hasta en un 15% de recién nacidos⁽²⁾. La elevación de la bilirrubina se considera fisiológica en la mayor parte de los recién nacidos, siendo las causas más frecuentes la ictericia fisiológica del recién nacido y la ictericia prolongada por lactancia materna.

La ictericia fisiológica del recién nacido se caracteriza por ser transitoria, sin signos de enfermedad, aparece después de las primeras 24 horas de vida y tener una duración inferior a una semana en el recién nacido a término y de dos semanas en el prematuro^(5,7). La ictericia por lactancia materna se inicia en el tercer día de vida, puede prolongarse hasta incluso los 40-60 días de vida y suele desaparecer sin más complicaciones⁽⁷⁾. Ambas, a diferencia de la ictericia colestásica, están producidas por una elevación de la bilirrubina indirecta y son de carácter benigno.

Por el contrario, la ictericia colestásica es siempre patológica y hay que investigar la causa. Es fundamental el diagnóstico precoz de aquellas entidades susceptibles de tratamiento como es el

caso de la atresia biliar, dado que una intervención quirúrgica temprana (primeros 60 días) influye significativamente en su pronóstico⁽²⁵⁾.

Es muy importante tener en cuenta que una ictericia colestásica puede solaparse en el tiempo con una ictericia fisiológica del recién nacido⁽⁴⁾, pudiendo confundirse con una ictericia por lactancia materna, con la consiguiente demora en el diagnóstico. El papel del pediatra de atención primaria en la revisión del recién nacido es determinante en la identificación precoz de los casos de ictericia colestásica. Por este motivo, debe descartarse colestasis en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días de vida) mediante una determinación de bilirrubina total y conjugada. Si el recién nacido está siendo alimentado con lactancia materna y no hay signos de alarma (estancamiento ponderal, acolia, coluria, visceromegalias y/o distensión abdominal), las guías internacionales recomiendan realizar control clínico a las 3 semanas de vida, y si la ictericia persiste solicitar una determinación preferente de bilirrubina total y conjugada⁽²⁾. La determinación ha de realizarse mediante analítica sanguínea evitando utilizar bilirrubinómetros transcutáneos que miden bilirrubina total y no permiten diferenciar entre bilirrubina conjugada y no conjugada.

Recomendaciones

4. *Recomendamos descartar colestasis mediante la determinación de bilirrubina total y conjugada, en todo recién nacido con ictericia que se prolonga más allá de los 15 días de vida (lactancia artificial), o de las 3 semanas en aquellos con lactancia materna que no presentan signos de alarma.*
5. *Recomendamos realizar análisis de sangre de forma urgente ante la presencia de signos de alarma independientemente de la edad del lactante.*
6. *Desaconsejamos el uso de bilirrubinómetros transcutáneos para el cribado de colestasis en el lactante.*

PREGUNTA 4. ¿Qué es lo primero a valorar ante un paciente con sospecha de colestasis?

Declaración. Los síntomas y signos sugestivos de colestasis (ictericia, coluria, acolia y prurito) son inespecíficos, pero la anamnesis y la exploración física pueden orientar hacia alguna etiología concreta.

Fundamento

Cuando un paciente presenta signos de colestasis deberemos centrarnos en tres puntos claves para su evaluación: una anamnesis detallada, una exploración física exhaustiva y una bioquímica hepática que confirme la colestasis^(2,26).

Dentro de la anamnesis, es especialmente importante recoger la historia pre, peri y postnatal del paciente, así como los antecedentes familiares⁽²⁶⁾ (Tabla 4). Los signos y síntomas más característicos del síndrome colestásico son la ictericia, la acolia o hipocolia, la coluria y el prurito, aunque no siempre van a estar todos presentes⁽²⁾, incluso, puede que el paciente esté asintomático y sea un hallazgo de laboratorio⁽²³⁾. Por otra parte, estas manifestaciones no se consideran específicas de ninguna etiología concreta⁽³⁾. En relación con la coloración de las heces, esta puede ser infraestimada en muchas ocasiones por los cuidadores, e incluso por los profesionales sanitarios, identificando heces hipocólicas como normales^(2,27,28). En este sentido, se ha mostrado especialmente útil el uso de tarjetas de colores de heces para identificar acolia-hipocolia⁽²⁾ o aplicaciones móviles (p. ej., PopòApp®). La coluria es más difícil de identificar, sobre todo en el lactante⁽²⁷⁾. Otros datos que podemos apreciar

son, a nivel clínico, fallo de medro, hepatoesplenomegalia u otros signos de hipertensión portal y, a nivel analítico, esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles⁽²³⁾.

La exploración física no debe centrarse solo en la palpación abdominal, sino que debe ser detallada por aparatos ya que existen diferentes causas extrahepáticas que pueden presentarse como síndromes colestásicos^(2,3). En la **Tabla 5** se recogen los síntomas y signos principales que podemos encontrar junto con la patología más característica que lo produce y en la **Tabla 6** se incluyen las exploraciones adicionales a realizar en pacientes con colestasis.

El estudio analítico inicial más importante es la medición de la bilirrubina total y conjugada. No obstante, salvo en el neonato con sospecha de ictericia fisiológica neonatal o de ictericia por lactancia materna, es preciso remitir al paciente de manera urgente para no demorar el estudio etiológico de primer nivel (ver *¿Qué estudios realizaremos ante una colestasis? Neonato/lactante/niño*). La hiperbilirrubinemia por elevación de bilirrubina indirecta requiere un manejo diferente y no ha sido objeto de revisión en este trabajo.

Recomendaciones

7. *Recomendamos incluir en la valoración inicial de un paciente con sospecha de colestasis: una anamnesis extensa, una exploración física detallada por aparatos y determinación de parámetros bioquímicos de colestasis.*
8. *En el lactante con sospecha de colestasis, se recomienda el uso de las tarjetas colorimétricas de heces por parte de los profesionales, para evaluar la presencia de hipo-acolia.*
9. *Proponemos la inclusión de las tarjetas colorimétricas de heces en la cartilla de salud infantil para detección de hipo-acolia por los cuidadores.*

PREGUNTA 5. ¿Qué estudios realizaremos ante una colestasis en el lactante/niño mayor?

Declaración. El diagnóstico diferencial de las distintas entidades que causan colestasis puede ser complicado. Por un lado, puede ser muy extenso y, por otro, a menudo se solapan los rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos entre entidades. El estudio debe ir dirigido en base a la sospecha diagnóstica e incluye análisis de sangre y orina, pruebas de imagen, genética y biopsia hepática.

Ante un lactante con colestasis confirmada es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas patologías con posibilidad de tratamiento específico. Se realizará el estudio de manera escalonada en base a la sospecha diagnóstica con el fin de definir la etiología y, a la vez, establecer la gravedad de la enfermedad hepática.

Las causas de colestasis en el niño mayor varían significativamente respecto al lactante, por lo que el proceso diagnóstico diferirá en este grupo de edad.

Fundamento

El estudio etiológico debe basarse en la sospecha diagnóstica en función de la presentación clínica, los antecedentes personales y familiares y los hallazgos en la exploración física⁽²⁹⁾. La **Figura 1** ofrece una propuesta de estudio escalonado de colestasis en función de la edad.

En todos los pacientes con colestasis se debe realizar un análisis inicial, que incluya un perfil hepático completo: bilirrubina total y conjugada, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), FA, GGT, INR, glucosa y albúmina.

En el caso del lactante, es importante revisar el cribado neonatal, y conocer las patologías incluidas en cada comunidad autónoma ya que enfermedades como el hipotiroidismo, la galactosemia, la tirosinemia y la fibrosis quística pueden ser causa de colestasis.

A nivel de estudios analíticos de sangre se han estudiado otros marcadores como la metaloproteínasa-7 de matriz (MMP-7). Se trata de una proteasa responsable de la remodelación tisular, que se ha asociado con fibrosis hepática en la atresia biliar. Múltiples estudios han demostrado que los niveles séricos de MMP-7 son más altos en lactantes colestásicos con atresia biliar en comparación con otras causas de colestasis neonatal, pero su determinación aún no está validada para poder incorporar en la práctica clínica^(3,29).

En el lactante, el estudio de colestasis debe incluir análisis microbiológico con cultivo de sangre, orina (la infección de orina puede cursar paucisintomática) y, según la presentación clínica, de otros fluidos biológicos.

Las **pruebas genéticas** se incluyen como parte del estudio de segundo nivel de la colestasis. El tiempo de obtención de los resultados hace que se deba valorar su solicitud mientras se evalúan simultáneamente las diferentes causas de colestasis, especialmente una vez las etiologías anatómicas/estructurales iniciales han sido descartadas (*ver pregunta 7*).

Las **pruebas de imagen** también pueden suponer un apoyo diagnóstico fundamental en los pacientes con colestasis. Son especialmente relevantes para descartar la presencia de causas anatómicas de colestasis⁽²⁹⁾.

La radiografía de tórax puede detectar anomalías cardiovasculares asociadas a la atresia de vías biliares o alteraciones esqueléticas en el caso del síndrome de Alagille. Por otra parte, la ecografía abdominal en ayunas (mínimo de 4 horas), realizada por radiólogos con experiencia, es una prueba sencilla y no invasiva útil como primer estudio de imagen para descartar una causa obstructiva, lesiones del árbol biliar o quiste de colédoco. Además, la ecografía permite identificar signos de enfermedad hepática avanzada, hipertensión portal, alteraciones vasculares y anomalías anatómicas asociadas a la forma sindrómica de atresia de vías biliares. Varios hallazgos ecográficos son sugestivos de atresia de vías biliares, aunque ninguno permite establecer el diagnóstico definitivo; la mayoría de los lactantes con atresia biliar tienen una vesícula biliar pequeña o indetectable, pero la presencia de una vesícula aparentemente normal no descarta el diagnóstico⁽³⁰⁾.

La gammagrafía hepatobiliar se ha utilizado durante años como un método para valorar de forma indirecta la permeabilidad del tracto biliar. Debido a su baja especificidad (68,5-72,2%) su realización está en desuso^(17,31).

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es un método sensible y específico para detectar la obstrucción biliar (sensibilidad 86-100%, especificidad 87-94%). Su papel en el diagnóstico de la atresia de vía biliar se ve limitado por la necesidad de un endoscopista experimentado y disponibilidad de equipo específico para lactantes, no disponible en la mayoría de los centros. En determinadas circunstancias, puede aclarar la etiología de la colestasis y evitar la necesidad de una laparotomía exploradora⁽²⁾. En causas obstructivas, generalmente en niños mayores, puede tener una utilidad terapéutica.

La colangiopancreatografía por resonancia magnética es una modalidad no invasiva para visualizar el sistema biliar, incluyendo las ramas principales de los conductos biliares intrahepáticos, los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar. El valor diagnóstico de la misma para la atresia biliar en una gran cohorte de lactantes colestásicos se ha evaluado recientemente, con una especificidad del 36% y una sensibilidad del 99%⁽³²⁾. Sin embargo, el tracto biliar normal no se visualiza de manera consistente en menores de tres meses, lo que puede dar lugar a falsos negativos.

Series de casos han documentado el uso de la colecisto-colangiografía transhepática percutánea para el diagnóstico de atresia de vías biliares pero su uso va a depender de la experiencia de cada centro, y generalmente limitada a pacientes con ecografía dudosa⁽²⁾.

A día de hoy, la colangiografía intraoperatoria se considera la prueba de referencia para diagnosticar la atresia biliar. Esta técnica no debe demorarse ante sospecha de una atresia de vías biliares y permite la realización de la hepatoportoenterostomía de Kasai si se confirma en el mismo acto quirúrgico⁽²⁹⁾. En general se realiza además la biopsia hepática que permite conocer el grado de afectación hepática (ver apartado correspondiente).

La **elastografía hepática** representa un método no invasivo para evaluar el grado de fibrosis y esteatosis hepática. Ha sido validada para el estudio de la fibrosis, principalmente en hepatopatías de adultos. A nivel pediátrico, es necesario validar valores de referencia para diferentes patologías pero, podría tener un papel importante en la evaluación del paciente con colestasis, especialmente en su seguimiento⁽²⁹⁾.

Recomendaciones

10. *Ante una colestasis recomendamos derivar a un centro de referencia para la realización de un perfil hepático completo, estudio de imagen mediante ecografía, y estudio posterior escalonado orientado según la edad del paciente y la sospecha diagnóstica (infeccioso, estudio metabólico, imagen, genética, biopsia hepática).*
11. *Recomendamos que ante la sospecha de atresia de vías biliares, se realice una valoración basada principalmente en la ecografía abdominal y la posterior colangiografía intraoperatoria. Esta última no debe demorarse en espera de obtener los resultados del resto de estudios complementarios.*

PREGUNTA 6. ¿Cuándo se debe derivar al especialista en Hepatología ante la presencia de colestasis?

Declaración. De forma general, el estudio del paciente pediátrico con colestasis deberá realizarse por un gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico de forma preferente, e incluso, urgente ante determinadas circunstancias.

Fundamento

La detección temprana de la colestasis y su diagnóstico etiológico son claves para un tratamiento exitoso y un mejor pronóstico⁽²⁾. Por tanto, ante un caso confirmado de colestasis, se recomienda iniciar su estudio de forma preferente mediante la dirección de un profesional especializado en patología hepática pediátrica⁽²⁾. En algunas zonas geográficas será necesaria la derivación del paciente directamente para estudio mediante ingreso hospitalario. Sin embargo, algunos centros hospitalarios disponen de medios de comunicación directa, por teléfono o correo electrónico, entre el pediatra de atención primaria y el de atención hospitalaria y pueden ser una buena alternativa para orientar los estudios iniciales del paciente y el manejo del mismo⁽³⁰⁾.

A medida que avanza la evaluación del paciente, las pruebas para diagnosticar con precisión la causa de la colestasis serán siempre competencia de centros hospitalarios de referencia⁽³⁰⁾.

Ante determinadas circunstancias (colestasis del lactante, datos clínicos o analíticos de fallo hepático asociado, inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria o sospecha de patología tumoral) el paciente deberá ser ingresado en centros hospitalarios de referencia y su estudio no deberá ser demorado⁽³³⁾.

Recomendaciones

12. *Recomendamos el ingreso hospitalario para estudio sin demora ante cualquiera de las siguientes circunstancias: colestasis del lactante, datos de fallo hepático, inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria o sospecha de patología tumoral.*
13. *Recomendamos que la colestasis en un niño (no lactante) se valore de forma preferente por el gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico.*

PREGUNTA 7. ¿Cuál es el papel del estudio genético en la colestasis?

Declaración. En el contexto de una colestasis, independientemente de que tengamos o no sospecha diagnóstica, el estudio genético puede ser clave para llegar al diagnóstico. El avance en las técnicas de secuenciación ha demostrado que la mayoría de estas condiciones son trastornos hepáticos monogénicos. Las pruebas complementarias realizadas hasta el momento, el fenotipo del paciente y el análisis previo del caso con el genetista nos ayudarán en la elección del tipo de prueba a realizar.

Fundamento

En un niño con colestasis, una vez descartadas causas quirúrgicas (como atresia biliar), infecciosas y secundarias, lo más probable es que el cuadro esté relacionado con una enfermedad hepática genética monogénica⁽¹⁷⁾.

Se estima que entre el 25% y el 50% de los casos de colestasis se deben a mutaciones genéticas identificables. Estas mutaciones involucran una amplia variedad de genes que tienen un efecto directo o indirecto sobre la síntesis, el transporte y el flujo de la bilis. Entre las enfermedades genéticas y metabólicas más comúnmente implicadas se encuentran la deficiencia de alfa 1-antitripsina y el síndrome de Alagille⁽³⁴⁾.

Durante la última década, los análisis basados en la secuenciación de nueva generación (NGS) se han perfeccionado, logrando plataformas de secuenciación masiva de alto rendimiento, proporcionando el análisis simultáneo de una gran cantidad de genes. La NGS se usa cada vez más en entornos clínicos, desde paneles de genes seleccionados, exoma clínico (lectura del exoma que puede dirigirse a través de las características fenotípicas principales del paciente mediante el uso de nomenclatura de Human Phenotype Ontology), exoma completo (lectura de todo el exoma genético) y el genoma completo (la lectura de todo el ADN: intrones y exones).

La elección del mejor análisis en cada caso es recomendable discutirlo con el genetista según la orientación diagnóstica del paciente con el objetivo de maximizar resultados.

En las **Tablas 2 y 3** se resumen los principales genes implicados en algunas de las enfermedades colestásicas de la infancia.

Recomendaciones

14. *Tras descartar causas anatómicas, víricas y metabólicas, recomendamos realizar el estudio genético para colestasis de causa monogénica.*
15. *Se recomienda realizar el estudio genético tras consensuar con el genetista la mejor opción para el paciente (NGS, exoma clínico, exoma completo...).*

PREGUNTA 8. ¿Cuál es el papel de la biopsia hepática en el estudio de la colestasis?

Declaración. La biopsia hepática, aunque es un procedimiento invasivo, puede ser necesaria en el proceso diagnóstico de numerosas enfermedades colestásicas pediátricas.

Fundamento

Las diferentes etiologías de colestasis en ocasiones comparten signos clínicos y analíticos comunes, lo que dificulta el proceso diagnóstico. En estas situaciones, la biopsia hepática puede ayudar en el proceso de evaluación⁽²⁾. Su valoración por un patólogo experimentado en comunicación con el clínico aumenta la rentabilidad diagnóstica⁽¹⁸⁾.

En los últimos años se ha producido un avance importante en métodos diagnósticos no invasivos (estudios bioquímicos específicos, técnicas de imagen y análisis genéticos). Esto ha hecho que los algoritmos de manejo más recientes hagan menos énfasis en la indicación inicial de la biopsia y que la decisión de su realización sea más individualizada^(35,36). En líneas generales, la biopsia hepática debería realizarse, por una parte, en aquellos casos en los que los resultados de los estudios complementarios no identifican una etiología específica y, por otra, en los pacientes en los que sea necesario conocer con más precisión el grado de afectación hepática.

A la hora de interpretar los resultados, uno de los principales papeles de la biopsia es diferenciar entre causas de colestasis extrahepáticas (producidas por obstrucción biliar, siendo más frecuente la atresia biliar) de las causas intrahepáticas⁽¹⁷⁾, que no precisarán exploración quirúrgica.

En el caso de la atresia de vías biliares, según diversos estudios, se diagnostica de forma correcta en un 90-95% de los casos a través de los hallazgos en la biopsia hepática (proliferación ductal, depósitos biliares en los tractos portales, edema y fibrosis)^(18,37). Los hallazgos histológicos de la atresia biliar son similares a los que podría haber en otras causas de obstrucción como el quiste de colédoco o la compresión extrínseca. Por otra parte, en las causas no obstructivas puede existir ductopenia, transformación gigantocelular, esteatosis macrovesicular y hematopoyesis extramedular⁽¹⁷⁾. En fases precoces pueden no presentarse los hallazgos típicos y dar lugar a falsos negativos⁽²⁾. **La biopsia hepática nunca debe demorar la realización de la portoenterostomía de Kasai.**

En la **Tabla 7** se muestran los posibles hallazgos en la biopsia diferenciados por patologías.

A la hora de su realización, la biopsia hepática puede llevarse a cabo por vía percutánea (siendo esta la más frecuente), por vía transyugular (en pacientes con riesgo de sangrado) o, menos frecuentemente, por vía abierta (que implica la obtención de tejido periférico, con menor rentabilidad diagnóstica en general). En el caso de la técnica percutánea, puede ser guiada ecográficamente (previa o *in situ*) y pueden utilizarse dos tipos de métodos: “por succión” (aguja tipo Menghini) o “por corte” (aguja tipo Tru-cut)^(36,38). En el caso de que se sospeche la presencia de cirrosis avanzada se prefiere la técnica percutánea por corte debido a que la succión puede fragmentar parte de la muestra, aunque la elección estará condicionada por la experiencia del equipo que la realice.

Para el procesamiento, la muestra se fija en formalina para su posterior estudio anatomopatológico (hematoxilina eosina o tricrómico de Masson, entre otras técnicas posibles) y también para tinción inmunohistoquímica. Una parte de la misma puede ser congelada a -80°C para estudios de PCR, análisis genéticos, bioquímicos o moleculares. También se puede fijar en glutaraldehído y procesarse para el estudio por microscopía electrónica⁽³⁸⁾.

Entre las limitaciones de la técnica se encuentran la variabilidad en la muestra obtenida y las posibles complicaciones. En este sentido, la capacidad diagnóstica estará condicionada por varios factores, entre los que se encuentran las características de la muestra y la posible distribución irregular de la

patología a lo largo del parénquima hepático. En lo relativo al tamaño, se recomienda una muestra de al menos 2-3 cm de longitud y 16 G de calibre de modo que contenga al menos once tractos portales completos para su estudio⁽³⁹⁾. Por otra parte, al tratarse de un procedimiento invasivo, existen riesgos inherentes a su realización. Se consideran complicaciones menores el dolor, el sangrado subcapsular, la infección, la fuga biliar menor, hemobilia y la fístula arteriovenosa. Entre las complicaciones mayores se encuentran el sangrado importante (requiere transfusión, manejo en cuidados intensivos y a veces cirugía), el neumotórax, el hemotórax o aquellas con compromiso vital⁽³⁶⁾. Las complicaciones mayores se han descrito en las series pediátricas en un 0,5% de los procedimientos⁽⁴⁰⁾.

Recomendaciones

16. *Recomendamos la realización de la biopsia hepática cuando pueda aportar información diagnóstica y/o pronóstica adicional sobre el síndrome colestásico.*
17. *La realización de la biopsia hepática no debe suponer un retraso en la exploración quirúrgica de la vía biliar en caso de estar indicada.*

PREGUNTA 9. ¿Cómo debe ser el soporte nutricional en el paciente con colestasis?

Declaración. Los pacientes con colestasis asocian con frecuencia síntomas y complicaciones derivados de la malnutrición, incluyendo retraso de crecimiento, déficit de vitaminas liposolubles y enfermedad ósea metabólica, entre otras.

Fundamento

El estado nutricional es uno de los factores relacionados con los resultados clínicos a largo plazo en la enfermedad colestásica crónica⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

El hígado juega un papel fundamental en el metabolismo de los nutrientes, de modo que en la enfermedad hepática los procesos de digestión, absorción, almacenamiento y utilización de los metabolitos se ven afectados^(42,44). La depleción de los depósitos de glucógeno a nivel hepático y muscular da lugar a la activación de vías alternativas para la gluconeogénesis condicionando un aumento de la oxidación de las grasas y del catabolismo proteico⁽⁴⁵⁾. El aumento de las necesidades proteicas (en especial de los aminoácidos de cadena ramificada)⁽⁴²⁾ se ve acompañado de una disminución de la síntesis de proteínas tisulares, albúmina y proteínas transportadoras a medida que la enfermedad colestásica progresa a una hepatopatía crónica⁽⁴⁴⁾.

Además de los cambios metabólicos específicos, en estos pacientes la malnutrición es frecuente y tiene un origen multifactorial⁽⁴²⁾. Por una parte, existe una disminución en la ingesta debida a cambios en la percepción del sabor y también secundaria a las modificaciones en el metabolismo proteico⁽⁴⁶⁾. Por otra parte, son frecuentes las náuseas, vómitos y sensación de saciedad precoz en casos de hepatomegalia importante y ascitis, que se acompañan de una cierta disminución de la capacidad gástrica. El descenso de la ingesta se ve además acompañado de un aumento de las necesidades calóricas: los lactantes con colestasis presentan un aumento del gasto energético en reposo⁽¹⁸⁾, de hasta un 30% por encima de lo normal⁽⁴⁶⁾. Por último, en casos de hipertensión portal la congestión de la mucosa intestinal produce una enteropatía secundaria que dificulta la absorción⁽⁴²⁾.

Sin embargo, el aspecto nutricional más específicamente afectado en la enfermedad colestásica crónica es la absorción de las grasas. En condiciones normales, la principal función fisiológica de la bilis es emulsionar el contenido lipídico de la dieta para facilitar la absorción de sustancias liposolubles⁽²¹⁾. Las diferentes causas de colestasis tienen como expresión final una dificultad en el

flujo biliar, de modo que la cantidad insuficiente de sales biliares en el intestino dará lugar a una malabsorción de grasa, esteatorrea y deficiencia de vitaminas liposolubles^(18,21). La malabsorción de grasas produce insuficiencia calórica, fracaso del crecimiento y déficit de vitaminas liposolubles A, D, E y K. Esto último, acentuado por la disminución de las proteínas transportadoras de vitaminas, condicionará múltiples disfunciones orgánicas secundarias: coagulopatía con riesgo de hemorragia, raquitismo y alteración en las funciones neurológicas, inmunológicas y visuales⁽⁴⁷⁾. El riesgo de déficit de estas vitaminas puede incrementarse con tratamientos como la derivación biliar externa, las resinas fijadoras de ácidos biliares y debe evaluarse con los inhibidores de los transportadores de absorción de ácidos biliares⁽⁴³⁾.

Al valorar el estado nutricional de estos pacientes hay que considerar que el peso y sus parámetros derivados pueden estar condicionados por la presencia de ascitis, edema o visceromegalias por lo que su valoración exclusiva podría infraestimar el diagnóstico de malnutrición aguda y retrasar la intervención nutricional^(44,48). Una alternativa práctica para valorar el estado nutricional a corto plazo puede ser el perímetro braquial o circunferencia media del brazo, que refleja la masa del tejido muscular y adiposo y ha sido validada como marcador de desnutrición en pacientes con colestasis crónica, siendo un valor Z-score inferior a -2 indicativo de malnutrición moderada-severa^(48,49). La longitud o altura se verá afectada en el caso de la malnutrición crónica, pero también en determinadas causas genéticas de colestasis (por ejemplo, el Síndrome de Alagille). En los centros en los que esté disponible, la calorimetría indirecta se puede utilizar para estimar el consumo de oxígeno y las necesidades calóricas si el aumento de peso es bajo a pesar de una ingesta calórica aparentemente adecuada⁽⁵⁰⁾.

En lo relativo a la valoración analítica, además de los parámetros habituales es necesario controlar los niveles de vitaminas liposolubles. A la hora de solicitar la determinación analítica hay aspectos específicos de cada vitamina que conviene conocer (**Tabla 8**) y su monitorización debería continuar al menos tres meses después de la resolución de la colestasis, dado que el restablecimiento del flujo biliar normal puede ser más tardío^(18,43,47).

El soporte nutricional de los pacientes con colestasis debe tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Debido al aumento del gasto energético en reposo se recomienda incrementar el aporte calórico (se estima un 130% de la ingesta recomendada para el peso ideal)^(44,46,51).
- Los carbohidratos son una fuente importante de energía en el paciente con colestasis desnutrido y pueden llegar a alcanzar los 2/3 de la energía no proteica. La maltodextrina es un polímero de cadena corta que a consecuencia de su baja carga osmótica tiene menos riesgo de diarrea⁽³⁾.
- Las recomendaciones de aporte proteico varían en función de la fase de la enfermedad: en fases iniciales e intermedias existe un aumento de oxidación, por lo que se recomienda incrementar la ingesta proteica (ratio proteína/energía del 10%)⁽⁴²⁾. En algunos casos como en los trastornos del ciclo de la urea, será necesario restringir el aporte de proteínas⁽⁴²⁾.
- A consecuencia de la malabsorción grasa se hace necesario modificar el aporte de lípidos de la dieta. Los triglicéridos de cadena media (TCM) constituyen la mejor fuente de aporte calórico lipídico en la colestasis por absorberse por difusión pasiva sin precisar de los ácidos biliares. En caso de utilización prolongada conviene monitorizar los niveles de ácidos grasos esenciales y, si se detecta déficit de los mismos, aumentar su aporte, bien a través de medidas dietéticas (yema de huevo, aceite de pescado, etc.) o con suplementos⁽⁴²⁾.

A modo práctico, en el lactante que recibe leche materna, esta se recomienda por sus múltiples ventajas, siendo posible asociar un suplemento de TCM y valorar un fortificante en función de la

ganancia ponderal⁽³⁵⁾. Si precisa alimentación con fórmula debería valorarse aquella en la que el aporte graso se base en los TCM empleándose con frecuencia fórmulas con un cierto grado de hidrólisis proteica. La alimentación debe basarse en tomas frecuentes y pequeñas para contrarrestar la anorexia y saciedad precoz. En ocasiones es preciso suplementar con nutrición enteral⁽⁵²⁾. El uso de sondas de alimentación de silicona Silastic o poliuretano de calibre estrecho, generalmente se tolera bien, con un riesgo mínimo de aspiración o hemorragia gastrointestinal superior. La alimentación nasogástrica se puede administrar de forma segura en el hogar. Debido a la gastropatía por hipertensión portal y al desarrollo de varices gástricas, debe tenerse en cuenta que las sondas de gastrostomía se han asociado con la formación de neovasos alrededor del estoma^(50,53).

Además de la modificación de la fórmula es preciso aportar las vitaminas liposolubles deficitarias, siendo necesario utilizar dosis de al menos el doble o el triple de las ingestas diarias recomendadas (Tabla 8). En el caso de la vitamina A la suplementación suele hacerse de forma cautelosa por la posible hepatotoxicidad. La vitamina E puede administrarse en forma de tocofersolan, que consiste en succinato de vitamina E esterificado con polietilenglicol, lo que le permite formar micelas estables en medio acuoso favoreciendo la absorción. Es aconsejable la administración de las vitaminas en una única dosis, en el desayuno o por la mañana (flujo biliar máximo) y separadas de cualquier medicación que pueda interferir en su absorción como pueden ser el hierro o las resinas. A la hora de suplementar, puede optarse por un preparado multivitamínico base (Tabla 9), que contiene además vitaminas hidrosolubles que también precisan estos pacientes, y ajustar los preparados específicos de vitaminas liposolubles en base a los niveles.

Por último, en los pacientes con colestasis de larga evolución existe riesgo de afectación de la densidad mineral ósea por lo que, además de valorar los niveles de vitamina D, conviene aportar calcio en dosis de 50-100 mg/kg/día y realizar densitometría^(44,54,55).

Recomendaciones

- 18. Como parte de la estrategia nutricional en el paciente con colestasis recomendamos:**
- Ajustar el aporte calórico hasta alcanzar un 130% de la ingesta recomendada para el peso ideal.*
 - Basar el aporte de grasa en triglicéridos de cadena media.*
 - No restringir el aporte proteico salvo contraindicación.*
 - Monitorizar y suplementar el déficit de vitaminas liposolubles.*

PREGUNTA 10. ¿Cuál es el tratamiento del prurito en el paciente con colestasis?

Declaración. El prurito constituye uno de los síntomas más frecuentes en pacientes con colestasis. Puede llegar a ser invalidante, afectando la calidad de vida de los pacientes y sus familias, hasta el punto de suponer una indicación de trasplante hepático.

Fundamento

La patogenia del prurito en la colestasis es compleja, multifactorial y no está claramente elucidada. La colestasis provoca el acúmulo de sustancias pruritogénicas que probablemente tengan eliminación biliar; estas estimulan fibras periféricas sensitivas en las terminales nerviosas cutáneas y/o alteran la homeostasis del sistema regulador central serotoninérgico u opioide⁽⁵⁶⁾.

En el prurito colestásico parecen intervenir diversos mediadores (ácidos biliares, ácido lisofosfatídico, opiáceos endógenos, derivados de progesterona), cuyos niveles circulantes no siempre se

correlacionan con la intensidad del prurito. Este hecho sugiere que el prurito es resultado de un complejo mecanismo en el que participan e interaccionan múltiples mediadores. Los ácidos biliares representan el mayor componente de la bilis; en situación de colestasis difunden a la circulación sistémica y a nivel cutáneo. En modelos animales murinos, se ha puesto de manifiesto que, tras la inyección de ácidos biliares, estos se unen y activan TGR5 (receptor 5 acoplado a proteína Takeda G), receptor expresado en neuronas sensoriales “de prurito”. Sin embargo, los ácidos biliares no siempre están elevados en el prurito secundario a colestasis y este tampoco se correlaciona con su concentración plasmática ni cutánea. Estudios recientes ponen en entredicho que la elevación de ácidos biliares *per se* sea causante de prurito⁽⁵⁷⁾.

Si bien la histamina es el mediador pruritogénico más conocido, no parece jugar ningún papel en el prurito secundario a colestasis y, por ello, los fármacos antihistamínicos no ofrecen beneficio a los pacientes con colestasis⁽⁵⁸⁾.

La sensación de prurito varía a lo largo del día en la colestasis, siendo más intensa a última hora de la tarde y la noche. Los pacientes con colestasis no presentan lesiones urticariformes ni eritema, pero el rascado puede inducir excoriaciones y prúrigos nodulares⁽⁵⁷⁾.

Para optimizar el tratamiento del prurito es necesario disponer de una herramienta objetiva de medida. La cuantificación del prurito suele ser complicada, especialmente en niños pequeños y debido a la variación circadiana del mismo. En la exploración física deberemos observar la presencia de excoriaciones e interrogar sobre la calidad del sueño de los pacientes. Existen diferentes escalas de medida, alguna de ellas validada en pediatría. La escala visual analógica propuesta por Wittington valora de 0 a 10 la intensidad del prurito y la escala 5D evalúa la repercusión del mismo en 5 dimensiones^(59,60). En los últimos años se han desarrollado los scores ItchRO en pacientes con síndrome de Alagille (versión paciente y cuidador), pendiente de validación y el PRUCISION, este último validado para la evaluación del prurito en pacientes pediátricos con CIFP^(61,62).

En la edad pediátrica las patologías que más se asocian a prurito grave son el síndrome de Alagille, la CIFP y, menos frecuentemente, la atresia de vías biliares y la colangitis esclerosante⁽⁵⁶⁾.

10.1. Tratamiento farmacológico del prurito

El tratamiento farmacológico del prurito es sintomático y tiene como objetivo promover la coleresis, así como modificar la composición del pool de ácidos biliares. Sin embargo, la eficacia del mismo es habitualmente escasa y, en la mayoría de entidades, no hay evidencia de que altere el curso natural de la enfermedad hepática.

En 2009 la Sociedad Europea de Hepatología publicó las guías del manejo del prurito colestático en adultos, pero no disponemos de guías pediátricas. Habitualmente la monoterapia es ineficaz y se suelen combinar fármacos para incidir en varias de las vías implicadas en el prurito^(41,63). En la **Tabla 10** se resumen los principales fármacos empleados en el tratamiento del prurito colestático y en la **Figura 2** se plantea un posible esquema de tratamiento.

10.1.1 Tratamientos para reducir los niveles plasmáticos

Ácido ursodeoxicólico

El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es un ácido biliar hidrofílico utilizado ampliamente para el tratamiento de la colestasis en la edad pediátrica. Tiene efecto colerético, mediante el aumento de la excreción de cloro y bicarbonato por los colangiocitos. Además modifica la expresión del transportador de ácidos biliares BSEP (del inglés *Bile Salt Export Pump*) y de MDR3 (del inglés *multidrug resistance protein 3*). Otros mecanismos de acción del AUDC son la reducción en la apoptosis a

través de la estabilización de la membrana mitocondrial y la disminución de la producción de citoquinas e inmunoglobulinas⁽⁴¹⁾.

No existen estudios pediátricos que aporten datos acerca de los efectos a largo plazo del AUDC. Un reciente metaanálisis no halló diferencias en cuanto a la efectividad entre diversos rangos de dosis entre 10 a 20 mg/kg/día. Asimismo, confirmó que es un fármaco seguro, siendo los síntomas gastrointestinales el efecto adverso más frecuente, sin hallar diferencias con el placebo⁽⁶⁴⁾. En cuanto a su uso en colestasis genéticas, particularmente en defecto de MDR3, el AUDC parece ser efectivo en el alivio del prurito y, a nivel bioquímico en la mayoría de pacientes, pero no hay evidencia de beneficios en cuanto a progresión de la enfermedad. En las colestasis genéticas con GGT baja su eficacia es escasa⁽⁶⁵⁾.

Ante el perfil de seguridad de AUDC y según la evidencia disponible parece razonable su uso en pacientes pediátricos con colestasis, iniciándose a dosis de 10 mg/kg/día hasta un máximo de 20 mg/kg/día.

Ácido norursodesoxicólico

El ácido 24-norursodesoxicólico es un homólogo del AUDC (con un grupo metilo menos en su cadena lateral) que ha mostrado mayor efecto antiinflamatorio, antifibrótico y antiproliferativo que el AUDC en modelos animales de colangitis esclerosante. Su estructura le confiere resistencia a la amidación y, por ello, tiene mayor recirculación cole-hepática y estimula la secreción de los colangiocitos. Un estudio fase 2 en adultos con colangitis esclerosante primaria ha mostrado resultados positivos en cuanto a disminución de marcadores de colestasis con buen perfil de seguridad. Actualmente no existen estudios pediátricos publicados⁽⁶⁶⁾.

Ácido cólico

El ácido cólico es el único ácido biliar primario comercializado para el tratamiento en los trastornos por déficit de síntesis de ácidos biliares. Está indicado para el tratamiento de las siguientes entidades: déficit de colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1), esterol 27-hidroxilasa (xantomatosis cerebrotendinosa) 3 β - Δ 5-C27-hidroxiesteroide oxidoreductasa (3 β -HSDH), Δ 4-3-oxoesteroide 5 β -reductasa (AKR1D1), 2-metilacil-CoA racemasa (AMACR), CoA oxidasa del ácido trihidroxicolestanoico y los defectos de oxidación de la cadena lateral en la vía metabólica de la 25-hidroxilación^(67,68).

La dosis diaria es de 10-15 mg/kg/día en 2-3 tomas y la administración junto con las comidas aumenta su biodisponibilidad.

Rifampicina

La rifampicina es un agonista del receptor PXR (receptor pregnane X) e inductor enzimático del citocromo CYP3A4 y MRP2 (del inglés *Multidrug Resistance-associated Protein 2*). En colestasis aumenta el metabolismo de sustancias pruritogénicas promoviendo la eliminación renal. Además, su efecto antibacteriano puede tener un papel en la modificación del metabolismo intestinal de sustancias pruritogénicas.

Debido a su buena tolerancia y eficacia constituye uno de los tratamientos utilizados en el prurito colestásico. Se recomienda iniciarlo a una dosis de 5 mg/kg/día administrado en 1 o 2 dosis al día e incrementar progresivamente en intervalos de 2 mg/kg hasta un máximo de 20 mg/kg/día. Es aconsejable la monitorización de transaminasas tras el inicio de rifampicina ya que está descrita la hepatitis por rifampicina. Otros efectos secundarios descritos son las interacciones farmacológicas, anemia hemolítica, trombocitopenia y alteración de la función renal^(56,69).

Colestiramina

La colestiramina es una resina de intercambio iónico que actúa captando ácidos biliares y, probablemente, otras sustancias pruritogénicas a nivel intestinal y aumentando la excreción fecal. Su eficacia es baja en casos en que hay baja excreción de ácidos biliares en la bilis e intestino, como es el caso de la mayoría de colestasis pediátricas.

A largo plazo pueden provocar malabsorción de grasas y déficit de vitaminas liposolubles por lo que deben ser monitorizados en pacientes tratados. La mala palatabilidad, su baja tolerancia digestiva (náuseas, diarrea, estreñimiento) y la posibilidad de provocar acidosis limitan su uso en pediatría. La dosis utilizada es de 240 mg/kg/día y debe administrarse separada 2 horas de otras medicaciones^(56,69).

Fibratos

El mecanismo de acción de los fibratos no está bien descrito, pero parece que actúan como agonistas del receptor PPAR (del inglés *Peroxisome proliferator-activated receptors*), disminuyen la expresión de citoquinas, inhiben la síntesis de ácidos biliares y aumentan la secreción de fosfolípidos en la bilis.

Se ha descrito que el tratamiento con fibratos en combinación con AUDC mejora tanto los parámetros de colestasis, como el prurito en pacientes adultos con colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

Los efectos adversos más comunes son síntomas gastrointestinales y miositis. El fenofibrato se administra a una dosis de 67 mg/20 kg de peso al día (o 120 mg/m²/día) y el bezafibrato a dosis de 10-20 mg/día.

10.1.2 Tratamientos de modulación central del prurito

Sertralina

La sertralina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina ampliamente utilizado como antidepresivo. Este fármaco actúa sobre el sistema serotoninérgico modificando la señalización de dolor y prurito en el sistema nervioso central.

Existe un único estudio pediátrico que incluye pacientes con síndrome de Alagille y CIFP en el que el fármaco produjo una mejoría del prurito en 14 de los 20 pacientes tratados sin cambios en los niveles de ácidos biliares. La dosis inicial fue de 1 mg/kg/día con aumento progresivo hasta 4 mg/kg/día⁽⁷³⁾.

Antagonistas opioides

Los antagonistas selectivos del receptor mu opioide se recomiendan para el tratamiento del prurito cuando los síntomas no se controlan con los fármacos de primera y segunda línea. Su uso se basa en la modificación de la señalización del dolor y prurito a nivel central y periférico a través del sistema opioide endógeno. Existen series pediátricas que evalúan su eficacia en síndrome de Alagille, atresia de vías biliares y colangitis esclerosante⁽⁷⁴⁾.

La naltrexona se utiliza a dosis de 0,25-5 mg/kg/día y se debe monitorizar la función hepática porque está descrita la hepatotoxicidad. Al suspender el fármaco puede aparecer síndrome de abstinencia.

10.2 Métodos invasivos para el tratamiento del prurito

Cuando el tratamiento médico fracasa en el control del prurito se puede recurrir a tratamientos invasivos.

Derivación biliar y exclusión ileal

En pacientes con prurito refractario se puede proponer la realización de una derivación biliar interna, externa o bien una exclusión ileal. La derivación biliar consiste en divertir el flujo biliar hacia una estoma (derivación biliar externa) o hacia el colon (derivación biliar interna). Por otra parte, la exclusión ileal consiste en la realización de un *by-pass* interno de aproximadamente un 15% de la longitud del íleon distal. Estos procedimientos tienen el objetivo de disminuir la reabsorción ileal de los ácidos biliares mediante la interrupción de la circulación entero-hepática^(75,76).

Existen publicaciones que incluyen pacientes con síndrome de Alagille y CIFP con resultados variables y, ante la heterogeneidad y el carácter retrospectivo de las mismas, no se ha demostrado superioridad de una técnica frente a las otras. Se ha descrito mejoría del prurito, crecimiento, colesterol e ictericia tras la cirugía⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Hasta un 75% de los pacientes presentan recurrencia de la sintomatología tras la exclusión ileal, posiblemente debido a un mecanismo de adaptación del íleon restante con aumento de la absorción de ácidos biliares^(75,76). Dada la evidencia contradictoria para indicar la cirugía de derivación biliar en todos los pacientes, se requiere de una valoración detallada e individualizada por un equipo multidisciplinar con experiencia en estos casos.

Las posibles complicaciones son los trastornos hidroelectrolíticos, malabsorción con déficit de vitaminas liposolubles y diarrea colérica. Los pacientes con cirrosis deben ser evaluados directamente para trasplante hepático.

Método de soporte extracorpóreo

La técnica MARS (*Molecular Adsorbents Recirculating System*) se describe como un sistema de diálisis extracorpórea con albúmina que permite la eliminación de sustancias pruritogénicas mediante unión a la albúmina. La experiencia en pediatría es superior en contexto de fallo hepático que en colestasis, para la que existen publicaciones de casos aislados^(74,80).

Trasplante hepático

El prurito refractario puede condicionar muy mala calidad de vida por lo que constituye una indicación de trasplante hepático en los pacientes con colestasis, incluso en ausencia de cirrosis.

Recomendación

19. Recomendamos el uso de una escala de medición del prurito para monitorizar la respuesta al tratamiento.
20. Aconsejamos incluir en el manejo inicial del prurito colestático medidas generales para el cuidado de la piel y tratamiento con ácido ursodeoxicólico.
21. Si el prurito no se controla con las medidas iniciales, recomendamos el uso de fármacos habituales y/o IBATs según indicación (ver apartado específico).
22. Ante el fracaso de las medidas farmacológicas, sugerimos plantear métodos invasivos o el trasplante hepático.

PREGUNTA 11. ¿Cuál es el papel de los tratamientos con inhibidores de IBATs/moduladores de ácidos biliares?

Declaración. Los inhibidores selectivos de los transportadores de ácidos biliares ileales (IBAT, del inglés *ileal bile acid transporter*) pueden constituir una alternativa eficaz para reducción del prurito y pool de ácidos biliares en pacientes con enfermedades colestáticas.

El objetivo del tratamiento incluye la mejoría clínica y de calidad de vida. Se requieren estudios a largo plazo para definir su capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad y el deterioro de la función hepática.

Fundamento

Los IBATs son unas proteínas localizadas en la superficie luminal de los enterocitos del íleon terminal y su función es realizar la recaptación de los ácidos biliares hacia el hígado nuevamente, lo que se denomina circulación enterohepática.

Los inhibidores de los IBATs bloquean esta circulación enterohepática y favorecen su excreción fecal, eliminando el pool de ácidos biliares de forma similar a una derivación quirúrgica biliar o exclusión ileal⁽⁸¹⁾. En esta línea de tratamiento se han desarrollado varias moléculas cuya indicación ha sido aprobada para la CFIP y síndrome de Alagille en el ámbito pediátrico⁽⁸²⁾, hasta el momento de prescripción hospitalaria.

Odevixibat es un inhibidor selectivo de la proteína IBAT y es una de las moléculas aprobadas en la Unión Europea (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bylvay>) a partir de los 6 meses y en Estados Unidos (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215498s000lbl.pdf) a partir de los 3 meses de edad, para su uso en el tratamiento de CFIP. Su administración es oral, una vez al día a dosis inicial de 40 µg/kg que puede aumentarse a los tres meses hasta 120 µg/kg.

En diferentes estudios, el uso de odevixibat se ha asociado a una reducción del prurito y de los niveles séricos de ácidos biliares^(81,83). Teóricamente la reducción de los ácidos biliares podría mejorar o retrasar el daño hepático posponiendo la indicación de cirugía o trasplante hepático en algunos de los casos. Esta hipótesis se sustenta por la mejoría de los parámetros bioquímicos en pacientes tratados con odevixibat⁽⁸¹⁾, pero son necesarios estudios con mayor tiempo de seguimiento para obtener datos a largo plazo del uso de este fármaco.

El mecanismo de acción de odevixibat requiere que la circulación enterohepática esté preservada así como el mecanismo de transporte de sales biliares en el canalículo esté intacto, por lo que es previsible que pacientes con ausencia total o sin función de la proteína BSEP no respondan al fármaco (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215498s000lbl.pdf).

Por otro lado, se han publicado casos aislados de uso de odevixibat en pacientes trasplantados por FIC1 en los que se observa una reducción de la diarrea postrasplante que aparece en estos pacientes⁽⁸⁴⁾.

A raíz de los resultados del ensayo fase 3 ASSERT⁽⁸⁵⁾ donde se demuestra la mejora del prurito y ácidos biliares en sangre en pacientes pediátricos con síndrome de Alagille, la FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=370812>) aprobó su uso para el prurito de pacientes de más de 12 meses de edad.

Maralixibat es otra molécula inhibidora de IBAT selectiva. El ensayo clínico ICONIC⁽⁸⁶⁾ demostró una mejora significativa del prurito y la concentración de ácidos biliares en pacientes con síndrome de Alagille. Posteriormente, se aprobó su uso en estos pacientes a partir de los 2 meses de vida en Europa (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli>) y a partir de los 3 meses de vida en Estados Unidos (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214662s004lbl.pdf). Su administración es también vía oral a dosis inicial de 190 µg/kg una vez al día, con aumento hasta 380 µg/kg transcurrida una semana.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio MARCH-PFIC⁽⁸⁷⁾, donde se objetiva la mejoría significativa del prurito y ácidos biliares en sangre en pacientes con CFIP. Queda pendiente la aprobación del maralixibat para su uso en este grupo de pacientes.

En el caso de la atresia de vías biliares AVB, los inhibidores de IBAT podrían postularse como una línea adicional de tratamiento ya que debido a su efecto podrían minimizar esa remodelación hepática subyacente en la enfermedad colestásica así como ralentizar la progresión de la enfermedad⁽⁸⁸⁾. Hasta el momento el estudio fase 2b EMBARK con maralixibat no encontró resultados estadísticamente significativos en cuanto a mejoría de bilirrubina y/o ácidos biliares en estos pacientes. Sigue abierto el ensayo fase 3 (BOLD, NCT04336722) de tratamiento con Odevixibat en pacientes con atresia de vías biliares.

Recomendaciones

23. *Recomendamos valorar el uso de inhibidores de IBATs en los siguientes escenarios:*

- *Odevixibat es una opción de tratamiento en pacientes con CIFP a partir de los seis meses de edad con el fin de reducir la concentración de ácidos biliares y el prurito asociado.*
- *Maralixibat está indicado para el tratamiento del prurito colestático en pacientes con síndrome de Alagille a partir de los dos meses de edad.*

PREGUNTA 12. ¿Cuáles son los aspectos clave en la transición de pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas a las unidades de adultos?

Declaración. La supervivencia de pacientes pediátricos con enfermedades colestásicas ha ido en aumento en los últimos años. Las enfermedades colestásicas de causa hereditaria genética son más frecuentes en la infancia. De forma progresiva estos pacientes van a llegar a las unidades de adultos por lo que es imprescindible crear protocolos multidisciplinarios entre equipos de adultos y de pediatría para mejorar su proceso de transición. Además de las comorbilidades médicas, estos pacientes también pueden tener un funcionamiento psicosocial y una calidad de vida deteriorados, que deben ser valorados durante la transición.

Fundamento

Está descrito un aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes jóvenes con enfermedades crónicas tras el cambio de atención pediátrica a adultos. Estudios previos demuestran que el proceso de transición es efectivo para mejorar la supervivencia a largo plazo de estos pacientes⁽⁸⁹⁾.

Existen diferencias en las causas más frecuentes de enfermedades colestásicas entre la población adulta y pediátrica. En esta última destaca la atresia de vías biliares y las de causa genética. Con el creciente número de pacientes adultos con enfermedad hepática de inicio pediátrico, es preciso desarrollar protocolos de manejo junto con los hepatólogos de adultos. Además, los adultos jóvenes con enfermedad hepática crónica de inicio pediátrico plantean distintos desafíos a aquellos pacientes con debut en la edad adulta (cambios psicosociales, cumplimiento del tratamiento...).

De igual forma que en otras enfermedades crónicas, es importante desarrollar programas de transición para estos pacientes. La transición es un proceso multifacético que tiene en cuenta las necesidades médicas, educativas y psicosociales del paciente antes de cambiar su cuidado al equipo de adultos. Se diferencia de la transferencia, que se limita al proceso administrativo de cambio a la atención por parte del equipo de adultos.

Transición

El equipo que forme parte del programa de transición idealmente debe incluir un referente médico y de enfermería de adultos y pediatría. Además, se recomienda valorar de forma personalizada la inclusión de un psicólogo y un trabajador social. La clave para un protocolo exitoso será la

adaptación a las características y disponibilidad de recursos de cada centro para su correcta implantación.

Entendiéndose la transición como un proceso, se debe ser flexible e individualizar el momento de transferencia y no basarse solamente en la edad cronológica⁽⁹⁰⁾. Aun así, en general, se suele iniciar la transición entre los 10 y los 12 años, con una transferencia gradual de las responsabilidades de gestión de la salud de los padres a los adolescentes entre los 13 y los 17 años. En casos complicados este período se puede alargar.

Los objetivos a alcanzar por parte del adolescente incluyen el conocimiento sobre la enfermedad, demostrar responsabilidad en el manejo de la enfermedad y autogestión de las necesidades de atención médica, como programar citas.

La fase inicial incluye incidir en la educación sobre la enfermedad que padece el paciente en términos que comprenda y dándole espacio para realizar preguntas. Deben entender la utilidad de la medicación que toman⁽⁹⁰⁾. Se deben trabajar además los problemas relacionados con el tratamiento (adherencia, efectos secundarios).

Otros temas generales importantes, como la sexualidad saludable, evitar el exceso de peso, las drogas recreativas y el consumo de alcohol, deben abordarse tempranamente para minimizar posibles lesiones hepatotóxicas adicionales.

Se deben abordar, además, las expectativas de los pacientes en cuanto a educación, ocupación profesional y carrera. La valoración de la necesidad de atención psicológica y la ayuda de profesionales de trabajo social son claves en el proceso de transición.

Transferencia

El proceso de transición idealmente incluye una fase previa a la transferencia en la que se realizan 1 o 2 visitas conjuntas entre el equipo pediátrico y de adultos, o bien, un mínimo de 12 meses con visitas alternas entre ambos equipos. Para una mejor transferencia, se recomienda que el equipo pediátrico elabore un resumen del historial médico del paciente, además de un plan de transferencia con un listado de verificación de los ítems a conseguir para cada paciente⁽⁸⁹⁾. Existen programas de transición generales⁽⁹⁰⁾, que incluyen cuestionarios en diferentes etapas de la transición para que cuando se complete el proceso, asegurar que el paciente tenga la confianza en el equipo y la capacidad de realizar una consulta por sí mismo.

Recomendaciones

- 24. Recomendamos guiar la transición no por la edad cronológica sino por el empoderamiento del paciente y el soporte psicosocial (estabilidad).*
- 25. Recomendamos la realización de protocolos de transición que incluyan referentes del equipo de pediatría y de adultos, adaptados a las características de cada centro.*
- 26. Recomendamos la evaluación de la necesidad de atención psicológica y del equipo de trabajo social.*

TABLA 1. Valores pediátricos de gamma-glutamyltranspeptidasa según diferentes autores.

Autor (año)	Valores en U/L según edad y/o sexo		
Cabrera-Abreu (2002)	Edad	Niños (p2,5-p97,5)	Niñas (p2,5-p97,5)
	1-7 días	30-177	23-156
	8-30 días	27-183	20-148
	1-3 meses	20-155	20-148
	4-6 meses	10-100	18-130
	7-12 meses	12-42	12-64
	1-12 años	3-22	4-22
	13-18 años	2-42	4-24
Hirfanoglu (2014)	RN 26-42 semanas EG ingresados en UCIN (media ± DE)		
		RNPT	RNT
	0-7 días	141,81 ± 88,56	139,90 ± 86,46
	8-28 días	131,17 ± 85,53	144,56 ± 86,51
	Niños 145 ± 93,68		Niñas 132 ± 78,97
	Vaginal 152 ± 90,71		Cesárea 135,38 ± 37
Kim (2017)	RN 22-42+2 semanas EG ingresados en unidad neonatal (media ± DE)		
	RNPT 3-7 días: 165 ± 101,6		RNT 3-7 días: 142 ± 90,5
	Niños 166,5 ± 104,9		Niñas 144,9 ± 88,2
	No diferencias entre parto vaginal o cesárea Niveles más altos entre 31-35 semanas EG		
Adeli (2017)	Valores medidos en 5 plataformas de química clínica Incluye niños sanos desde el nacimiento hasta 19 años No diferencias entre sexos		
	Edad	LI (p2,5)	LS (p97,5)
	0-< 15días	16-23	137-219
	15 días-1 año	5-8	80-127
	1-11 años	3-6	11-16
	11-< 19 años	4-7	15-21
Bussler (2018)	Niños 11 meses-16 años		Niñas 11 meses-16 años
	LS 14,1-27,4		LS 14,5-18,1

p: percentil; RN: recién nacidos; EG: edad gestacional; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; DE: desviación estándar; RNPT: recién nacido pretérmino; RNT: recién nacido a término; LI: límite inferior; LS: límite superior.

TABLA 2. Causas de colestasis en el recién nacido/lactante y genes asociados.

Trastorno	Gen
Colestasis extrahepáticas	
Atresia biliar	-
Quiste del colédoco	-
Colelitiasis, coledocolitiasis	-
Síndrome de bilis espesa/tapón mucoso	-
Perforación congénita del conducto biliar común	-
Colestasis intrahepáticas	
Infecciones	
Connatal (TORCH) o posnatal: CMV, Herpes virus 1-2-6, toxoplasma, rubéola, parvovirus B19, enterovirus (coxsackie, echovirus), adenovirus, sífilis, VIH, listeria, SARS-CoV-2, TBC congénita	-
Tóxicos y causas secundarias	
Colestasis asociada a nutrición parenteral; fármacos y drogas (ceftriaxona, eritromicina, rifampicina, furosemida); obstrucción intestinal; cardiopatías; neoplasias; asfixia perinatal Inmadurez hepática (prematuridad)	-
Colestasis y afectación otros órganos	
Déficit alfa-1-antitripsina	<i>SERPINA1</i>
Fibrosis quística	<i>CFTR</i>
Defecto transportadores canaliculares (ácidos biliares o fosfolípidos)	
CIFP1; déficit FIC1	<i>ATP8B1</i>
CIFP2; déficit BESEP	<i>ABCB11</i>
CIFP3; déficit MDR3	<i>ABCB4</i>
CIFP5; déficit FXR	<i>NR1H4</i>
CIFP6	<i>MYO5B</i>
Déficit LRS	<i>LRS</i>
CIFP8; déficit KIF12	<i>KIF12</i>
Defectos tight junctions	
Déficit TJP2 (CIFP4)	<i>TJP2</i>
Déficit USP53 (CIFP7)	<i>USP53</i>
Síndrome de NISCH	<i>CLDN1</i>
Defectos síntesis y conjugación de ácidos biliares	
Déficit 3-β-HSD-oxidorreductasa, CBAS1	<i>HSD3B7</i>
Déficit D4-3-oxosteroide 5 β-reductasa, CBAS2	<i>AKR1D1</i>
Déficit Oxisterol-7α-hidroxilasa	<i>CYP7B1</i>
Déficit 2-metilacil-CoA racemasa, CBAS4	<i>AMACR</i>
Déficit BAAT	<i>BAAT</i>
Déficit BACL	<i>SLC27A5</i>
Xantomatosis cerebrotendinosa	<i>CYP27A1</i>

(Continúa)

TABLA 2 (Cont.). Causas de colestasis en el recién nacido/lactante y genes asociados.

Trastorno	Gen
Defectos desarrollo biliar	
Síndrome de Alagille	<i>JAG1, NOTCH 2</i>
Colangitis esclerosante neonatal	<i>DCDC2</i>
Colangitis esclerosante neonatal ictiósica	<i>CLDN1</i>
Síndrome ARC (artrogriposis, disfunción renal, colestasis)	<i>VPS33B (VIPAR), VIPAS39</i>
Poliquistosis hepatorenal autosómica recesiva (síndrome de Caroli)	<i>PKHD1</i>
Ciliopatías (ducto biliar CIPF9)	Varios genes (<i>ZFYVE19</i>)
Enfermedades de depósito lisosomal	
Niemann-Pick Tipo C	<i>NPC1; NPC2</i>
Niemann-Pick Tipo A y B	<i>SMPD1</i>
Déficit de lipasa ácida lisosomal (Enfermedad de Wolman)	<i>LIPA</i>
Enfermedad de Gaucher	<i>GBA</i> <i>PSAP</i> (codifica su proteína activadora: saposina C)
Enfermedades mitocondriales	
Síndrome de depleción de DNA mitocondrial	<i>POLG, DGUOK, MPV17</i>
SUCLG1, C10ORF2, factor de elongación F1, deficiencia de TRMU y BCS1L	<i>SUCLG1, C10ORF2, EGF1, TRMU, BCS1L</i>
Defectos mitocondriales de la oxidación de ácidos grasos	
Déficit LCHAD/MTP	<i>HADHA, HADHB</i>
Enfermedades peroxisomales	
Enfermedades del espectro Zellweger	Genes <i>PEX</i>
Aminoacidopatías	
Malabsorción primaria de ácidos biliares	<i>SLC51B</i>
Síndrome biliar, renal, neurológico y esquelético; OMIM 619534	<i>TTC26</i>
Alteración metabolismo de los hidratos de carbono	
Galactosemia clásica	<i>GALT</i>
Enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo 4	<i>GBE1</i>
Trastornos congénitos de la glicosilación	Diferentes genes
Trastornos hematológicos e inmunomediados	
Linfocitosis hemofagocítica	Diferentes genes. Ej.: <i>PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, RAB27, XL</i>
Hemocromatosis neonatal (GALD y no GALD)	No GALD. Ej.: <i>DGUOK, SRD5B1, BCS1L</i>
Lupus congénito	-
Colestasis posthemolítica	-
Trastornos del metabolismo del colesterol	
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>
Aciduria mevalónica	<i>MVK</i>

(Continúa)

TABLA 2 (Cont.). Causas de colestasis en el recién nacido/lactante y genes asociados.

Trastorno	Gen
Defectos del ciclo de la urea	
Defectos del ciclo de la urea	OTC, ASS, ASL; ARG
Deficiencia de citrina (NICCD)	SLC25A13
Defectos de tráfico celular	
Deficiencia de NBAS	NBAS
Síndrome de CALFAN (colestasis, fallo hepático agudo, neurodegeneración)	SCYL1
Otros	
Déficit de SLC51A	SLC51A
Déficit de transdolasa	TALDO111
Malabsorción primaria de ácidos biliares	SLC51B
Síndrome biliar, renal, neurológico y esquelético; OMIM 619534	TTC26
Síndrome de MEDNIK	AP1S1
Síndromes con colestasis	
Síndrome de Down y síndrome de Edwards	Trisomía 21 y 18
Síndrome de Kabuki	KMT2D, KDM6A, MLL2
Síndrome de Noonan	PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS
Síndrome de Aagenaes	LSC1, CCBE1
Enfermedad endocrinológica	
Alteración tiroides	Distintos genes en HTC. Ej.: FOXE1, NKX2-1/5, PAX8, SLC26A4, TSHR
Panhipopituitarismo	Diferentes genes en formas genéticas. Ej.: HESX1, PROP1, POUF1, LHX3, LHX4, GLI2, SOX3
Insuficiencia adrenal	Monogénicas. Ej.: POR, MC2R, MRAP, StAR, AYP11A1, NNT, TRXR2 Síndromicas. Ej.: CDKN1C, MCM4, SAMD9, SGPL1

TORCH: toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; ABs: ácidos biliares séricos; N: normal; CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SARS-Cov-2: coronavirus; TBC: tuberculosis; RN: recién nacido; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; A1AT: alfa 1 anti-tripsina; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; Cl: cloro; TIR: tripsina inmunorreactiva; PDT: prueba del talón; CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; AFP: alfa-fetoproteína; HTP: hipertensión portal; ABo: ácidos biliares orina; EM: espectrometría de masas; TG: triglicéridos; CPK: creatina fosfoquinasa; AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; GALT: galactosa-1-fosfato uridiltransferasa; ISAT: índice de saturación de la transferrina; RM: resonancia magnética; ANA: anticuerpos antinucleares; HTC: hipotiroidismo congénito; GALD: enfermedad hepática aloimmune gestacional.

TABLA 3. Causas de colestasis en el niño.

Colestasis extrahepáticas (por obstrucción biliar)
Colelitiasis
Colecistitis calculosa o acalculosa
Quiste del colédoco
Estenosis biliar
Colangitis esclerosante primaria y secundaria
Biliopatía portal
Tumores de la vía biliar (rabdomyosarcoma, colangiocarcinoma)
Compresiones de la vía biliar por neoplasias (linfoma), tuberculosis
Pancreatitis autoinmune IgG4 asociada a colangitis esclerosante
Colangiopatía asociada a VIH
Ascaridiasis biliar
Colestasis intrahepáticas (por lesión hepatocelular)
Infecciones
Hepatitis viral aguda y crónica, sepsis
Autoinmune
Hepatitis autoinmune con o sin colangitis esclerosante
Tóxicos y secundarias
Tóxicos (productos de herbolario) y fármacos (paracetamol, isoniacida, ácido valproico)
Hepatopatía por fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada
Insuficiencia cardíaca e hipoperfusión
Defectos del desarrollo biliar
Síndrome de Alagille (<i>JAG1</i> , <i>NOTCH 2</i>)
Escasez ductal no sindrómica de los conductos biliares intrahepáticos
Poliquistosis hepatorrenal autosómica recesiva (genes <i>PKHD1</i> , <i>DZIP1L</i>)
Defecto transportadores canaliculares (ácidos biliares o fosfolípidos) y defectos tight junctions
Déficit FIC1: colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIC1) y colestasis intrahepática del embarazo (CIE) tipo 1
Déficit BSEP: BRIC2 y CIE tipo 2
Déficit MDR3: CIFP 3, BRIC3, CIE tipo 3, colestasis inducida por medicamentos, síndrome LPAC (síndrome de fosfolípidos bajos asociados a colelitiasis), cirrosis (con sobrecarga de cobre)
Déficit TJP2: CIE
Déficit de FXR: colelitiasis, CIE
CIFP 6: colestasis en 1 ^{er} y 2 ^o año de vida
Déficit de USP53: BRIC-like en niños y adultos
Otros trastornos genético-metabólicos
Enfermedad de Wilson (<i>ATP7B</i>), tirosinemia (FAH), fructosemia (<i>ALDOB</i>), enfermedades mitocondriales (<i>POLG</i> , <i>DGUOK</i> , <i>MPV17</i> , <i>SUCLG1</i> , <i>C10ORF2</i> , <i>EGF1</i> , <i>TRMU</i> , <i>BCS1L</i>), Niemann-Pick tipo C (<i>NPC1</i> , <i>NPC2</i>)
Alteraciones vasculares
Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva (antecedente de quimioterapia), biliopatía portal, hemangiomas

(Continúa)

TABLA 3 (Cont.). Causas de colestasis en el niño.**Colestasis intrahepáticas (por lesión hepatocelular) (Cont.)*****Colestasis y afectación de otros órganos***Fibrosis quística (*CFTR3*)Déficit de alfa-1-antitripsina (*SERPINA1*)***Hematológicas e inmunomediados***

Enfermedad de injerto contra huésped (trasplante médula ósea)

Síndrome hematófagocítico

Otras

Infiltración tumoral: hepáticos primarios (linfoma) o metástasis

Hipotiroidismo

Con función hepática normal (hiperbilirrubinemia conjugada aislada)Síndrome de Dubin-Johnson (gen *ABCC2*)Síndrome de Rotor (genes *SLC01B1*, *SLC01B3*)

BSEP: Bile Salt Export Pump; FXR: receptor farnesoide X; MDR3: Multidrug Resistance Protein 3; TJP2: Tight Junction Protein 2; USP53: peptidasa específica de ubiquitina 53; VIH: virus inmunodeficiencia humana.

TABLA 4. Parámetros que deben recogerse en la anamnesis de un paciente con colestasis.

Historia familiar

- Historia obstétrica: curso de anteriores embarazos, abortos espontáneos o hermanos fallecidos en periodo neonatal, ingesta de fármacos, serología materna.
- Historia prenatal: prurito, disfunción hepática, colestasis gestacional, fiebre o adenopatías maternas durante el embarazo.
- Colestasis en otros miembros (fibrosis quística, déficit de alfa-1-antitripsina, colestasis intrahepática familiar progresiva, síndrome de Alagille).
- Otras enfermedades hepáticas o extrahepáticas relevantes en otros familiares (sobre todo aquellas que cursan con hemólisis o con afectación cardíaca o vascular).
- Consanguinidad (mayor riesgo de enfermedades genéticas o metabólicas).

Historia neonatal

- Uso medicación (incluir suplementos de vitamina K).
- APGAR.
- Alimentación y su relación con el inicio de la colestasis. Especial interés en conocer si ha sido necesario el uso de nutrición parenteral.
- Expulsión del meconio (fibrosis quística).
- Edad gestacional y peso al nacimiento.
- Infección neonatal.
- Pruebas de cribado endocrino-metabólicas.
- Necesidad de cirugía (enterocolitis necrotizante, atresia intestinal).
- Canalización de vena umbilical.

Historia actual

- Momento de aparición de ictericia.
- Pigmentación de las heces (se recomienda enfáticamente observar el pigmento de las heces o usar tarjetas colorimétricas) y aspecto (esteatorrea).
- Color y olor de la orina.
- Presencia de otros síntomas: prurito, vómitos, fallo de medro, irritabilidad, desarrollo psicomotor, astenia, anorexia, dolor abdominal, alteración de la audición y/o visión.
- Presencia de otras enfermedades conocidas.

TABLA 5. Síntomas y signos asociados en la colestasis.**Síntomas acompañantes y enfermedades características**

- Fallo de medro: alteraciones genéticas o metabólicas.
- Deposiciones acólicas, hipocólicas y coluria: más características de causas de obstrucción de la vía biliar.
- Diarrea acuosa: CIFP1.
- Pancreatitis: CIFP1, FQ.
- Esteatorrea: FQ.
- Vómitos: enfermedad de depósito, obstrucción intestinal, estenosis pilórica.
- Irritabilidad/letargia: enfermedades metabólicas, infección (sepsis), panhipopituitarismo.
- Convulsiones: infecciones congénitas, enfermedades metabólicas, mitocondriales, galactosemia, fructosemia, fallo hepático.

Exploración física**Apariencia física**

- Apariencia de enfermedad: enfermedad metabólica o infecciosa (sepsis).
- Rasgos dismórficos: Alagille, Zellweger, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, ARC, otras entidades genéticas.

Piel

- Piel laxa: ARC, trastornos de la glicosilación, déficit de transaldolasa.
- Ictiosis: ARC, Gaucher, trastornos de la glicosilación.
- Rash: aciduria mevalónica.
- Xantomas: Sd. Alagille, cirrosis biliar primaria.

Abdomen

- Hepatomegalia: se aprecia en la mayoría de las entidades.
- Esplenomegalia: atresia biliar, hematológicas, hipertensión portal. Esplenomegalia severa es característica de enfermedad de Gaucher y Niemann-Pick
- Heterotaxia abdominal, hígado en la línea media, poliesplenía, asplenía y/o porta preduodenal: atresia biliar.
- Otros datos que se pueden apreciar: ascitis, red venosa colateral, masas, hernia umbilical.

Corazón

- Soplo cardíaco: atresia biliar (defectos septales), Alagille (estenosis arteria pulmonar), cromosomopatía.
- Datos de insuficiencia cardíaca derecha (con afectación hepática secundaria).

Neurológica

- Hipotonía: enfermedades metabólicas, genéticas, mitocondriales, de depósito, sepsis.
- Artrogriposis: ARC.

Genitales

- Micropene: panhipopituitarismo.
- Ambiguos: síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

TABLA 6. Exploraciones adicionales en colestasis.

Valoración	Enfermedades asociadas
Oftalmológica	Displasia septo-óptica, infección congénita y enfermedades de depósito (alteración de la visión), galactosemia, síndrome de Zellweger y enfermedad por depósitos, infección congénita (cataratas), síndrome de Alagille (embriotoxon posterior), enfermedades de depósito (mancha rojo cereza), nistagmo rotatorio (deficiencia DGUOK).
Audición	Infección congénita, enfermedades de depósito, C1FP1, TJP2, Alagille.
Esquelética	Síndrome de Alagille (anomalías vertebrales), síndrome de Zellweger (<i>patellar stippling</i> o calcificaciones punteadas en la rótula), síndrome ARC.
Renal	Síndrome de Alagille, tirosinemia, síndrome ARC, síndrome de Zellweger.

TABLA 7. Hallazgos en la biopsia hepática en las principales causas de colestasis.

Patología		Hallazgos
Atresia biliar extrahepática		Proliferación ductal, trombos biliares, edema portal estromal.
Síndrome de Alagille		Escasez de conductos biliares intrahepáticos (puede no ser evidente en el lactante pequeño).
Colestasis intrahepática familiar progresiva	Tipo 1 (defecto FIC 1)	Ductopenia.
	Tipo 2 (defecto BSEP)	Transformación gigantocelular.
	Tipo 3 (defecto MDR3)	Proliferación ductal y fibrosis.
Error en la síntesis de ácidos biliares		Inespecífica: inflamación sin proliferación del conducto biliar, transformación gigantocelular.
Déficit de alfa-1-antitripsina		Globulos eosinofílicos, PAS positivos, diastasa resistentes en los hepatocitos.
Panhipopituitarismo congénito		Hepatitis por células gigantes con hipoplasia ductal.
Hepatitis autoinmune		Necrosis en sacabocados, hepatitis lobular o necrosis en puentes.
Enfermedad de Wilson		Esteatosis, inflamación, fibrosis y cirrosis. Contenido de cobre en tejido seco > 250 mg/g.
Toxicidad por fármacos		Colestasis, hepatitis, fibrosis e inflamación, en ocasiones infiltrados de células plasmáticas.

TABLA 8. Monitorización y suplementación de vitaminas liposolubles en pacientes con colestasis.

Vitamina	Monitorización y niveles	Dosis necesaria en colestasis	Preparados disponibles
A	Vitamina A: 19-77 µg/dL Cociente retinol/RBP: 0,8-2 µmol/L ⁽¹⁾ 1 UI de vitamina A = 0,3 µg de retinol	5.000-10.000 UI/día	- Auxina A masiva cápsulas blandas®: 50.000 UI por cápsula - Auxina A +E cápsulas®: 5.000 UI vitamina A + 10 mg vitamina E - Auxina A +E masiva cápsulas blandas®: 50.000 UI vitamina A + 100 mg vitamina E
D	25-OH-colecalciferol: > 30 ng/mL	0-3 años: 1.200-4.000 UI > 3 años: 1.800-6.000 UI	- Devik solución oral®: 25.000 UI/2,5 mL - Videsil solución oral ampollas®: 25.000 UI - 50.000 UI - 100.000 UI - Deltius/Devik gotas orales®: 10.000 UI/mL - 200 UI/gota - Vitamina D3 solución oral®: 2.000 UI/mL - 66 UI/gota
E	Vitamina E: 3,8-20,3 µg/mL Cociente vitamina E/lípidos totales: 0,6-3 mg/g ⁽²⁾	Alfa-tocoferol 100 mg/día Tocofersolan 15-25U/kg/día 1 mg/dL alfa-tocoferol acetato oral = 1 unidad (UI) de vitamina E (alfa-tocoferol) 1 mg de d-alfa-tocoferol tocofersolán = 1,5 unidades (UI) de vitamina E (alfa-tocoferol)	- Auxina E cápsulas blandas®: 50 UI - 200 UI - 400 UI - Vedrop (Tocofersolan)®: 50 mg/mL; 0,34 mL/kg/día (17 mg/kg/día)
K	TP 11-30 seg INR ≤ 1,2 ⁽³⁾	1-5 mg/día	Konakion solución oral/inyectable®: 10 mg/mL; 2 mg/0,2 mL

⁽¹⁾En la colestasis existe una alteración en el metabolismo de RBP. Cálculo: retinol sérico (mg/dL)/RBP sérica (mg/dL) × 0,0734.

⁽²⁾Si existe hiperlipidemia puede haber niveles normales de alfa tocoferol sérico a pesar del déficit de vitamina E.

⁽³⁾El TP e INR no reflejan de forma real los niveles de vitamina K y pueden infraestimar la deficiencia de la misma.

TABLA 9. Principales suplementos multivitamínicos disponibles y composición.

Preparado	Composición
Hidropolivit®	<i>1 mL = 28 gotas contiene:</i> Vitamina A: 1.500 UI Colecalciferol: 600 UI Vitamina E: 10 mg Riboflavina (vitamina B2): 2 mg Piridoxina (vitamina B6): 1,6 mg Ácido ascórbico (vitamina C): 50 mg Biotina: 0,125 mg Nicotinamida: 12,5 mg
Protovit®	<i>1 mL (24 gotas) contiene:</i> Retinol (vitamina A): 3.000 U.I. Tiamina (vitamina B1): 2,0 mg. Riboflavina (vitamina B2): 1,5 mg. Nicotinamida (vitamina PP): 15,0 mg. Piridoxina (vitamina B6): 2,0 mg. Dexpantenol 10,0 mg. Propilenglicol 220,0 mg. Acido ascórbico (vitamina C): 80,0 mg. Biotina: 0,2 mg. Ergocalciferol (vitamina D): 900 U.I. Acetato D L-α-tocoferilo (vitamina E): 15,0 mg.
Hidropolivital baby®	<i>En 30 gotas (1 mL) contiene:</i> Vitamina A: 400 µg Tiamina (vitamina B1): 0,6 mg Riboflavina (vitamina B2): 0,9 mg Ác. Pantoténico (vitamina B5): 6 mg Vitamina B6: 0,6 mg Vitamina B12: 0,7 µg Vitamina C: 12 mg Vitamina D: 10 µg (equivalente a 400 UI) Zinc: 4 mg
DEKAs Essential®	<i>1 mL contiene:</i> Vitamina D3: 2.000 UI Vitamina E (tocoferolsolan): 75 UI (50mg) Vitamina K: 2 mg Vitamina A: 2.500 UI
DHA vit®	<i>1 mL contiene:</i> Vitamina E: 5mg Vitamina A: 175 ug (583 UI) Vitamina D3: 10 ug (400 UI) DHA (ácido docosahexanoico): 40mg

(Continúa)

TABLA 9 (Cont.). Principales suplementos multivitamínicos disponibles y composición.

Preparado	Composición
FIADEK®	<i>1 mL contiene:</i> Vitamina A (β -caroteno 100%): 2500 UI Vitamina D3 (colecalfiferol): 1000 UI Vitamina E (D- α -tocoferol): 50 UI (33,33 mg) Vitamina K1 (fitomenadiona): 200 μ g Vitamina C (ácido ascórbico): 40 mg Vitamina B1 (tiamina): 0,5 mg Vitamina B2 (riboflavina): 0,5 mg Vitamina B3 (niacina): 6 mg Vitamina B6 (piridoxina): 0,6 mg Vitamina B8 (biotina): 15 μ g Vit. B5 (ácido pantoténico): 3 mg Zinc: 0,39 mg Selenio: 4,4 μ g
Lunafen®	<i>1 cápsula blanda contiene:</i> Vitamina A: 2.664 UI Vitamina D: 10 μ g Vitamina E: 6,7 mg Ácido ascórbico: 70 mg Tiamina (vitamina B1): 2,46 mg Riboflavina (vitamina B2): 3,4 mg Nicotinamida (vitamina B3): 17 mg Piridoxina (vitamina B6): 3,29 mg Cianocobalamina (vitamina B12): 2,2 microgramos Ácido fólico: 0,6 mg Hierro: 30 mg Zinc: 15 mg Calcio: 125 mg

TABLA 10. Principales fármacos empleados en el tratamiento del prurito colestásico.

Fármaco	Dosis
Ácido ursodeoxicólico	10-20 mg/kg/día o 600 mg/m ² /día (máx. 500 mg/12 horas) en 2 dosis
Rifampicina	Inicio: 5-20 mg/kg/día (máx. 300-600 mg/día) en 2 dosis
Colestiramina	240 mg/kg/día (máx. 8-16 g/día) en 3 dosis
Fenofibrato	67 mg/20 kg/día en 1 dosis (máx. 200 mg/día) vs 120 mg/m ² /día
Bezafibrato	10-20 mg/día (máx. 200 mg/8 h)
Sertralina	1-4 mg/kg/día (máx. 75-100 mg/día)
Naltrexona	0,25-5 mg/kg/día (máx. 50 mg/día)
Odevixibat	Dosis inicial 40 μ g/kg. A los 3 meses se puede aumentar hasta 120 mg/kg
Maralixibat	380 μ g/kg (1ª semana mitad de dosis)

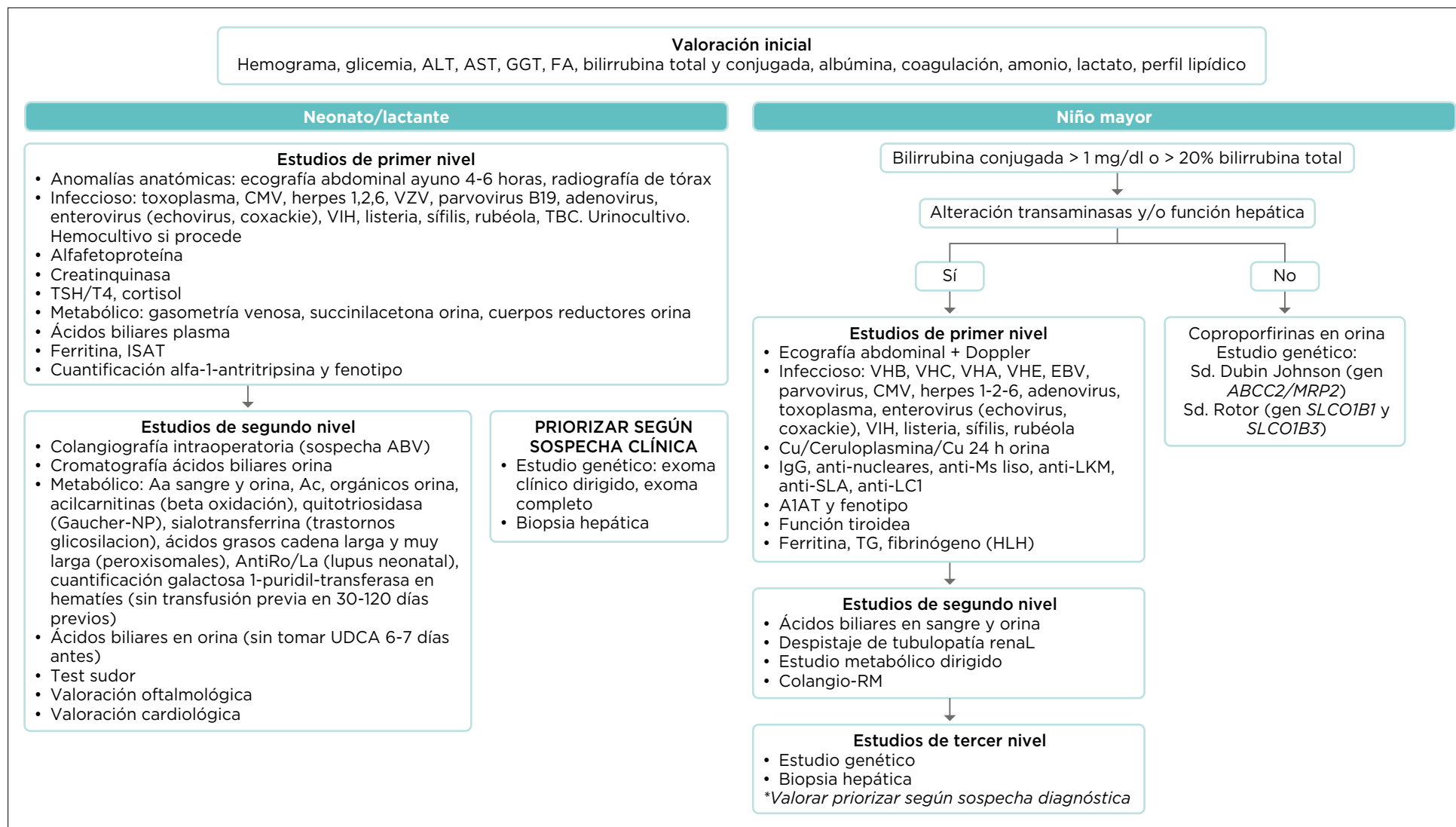


FIGURA 1. Algoritmodiagnósticode la colestasis.

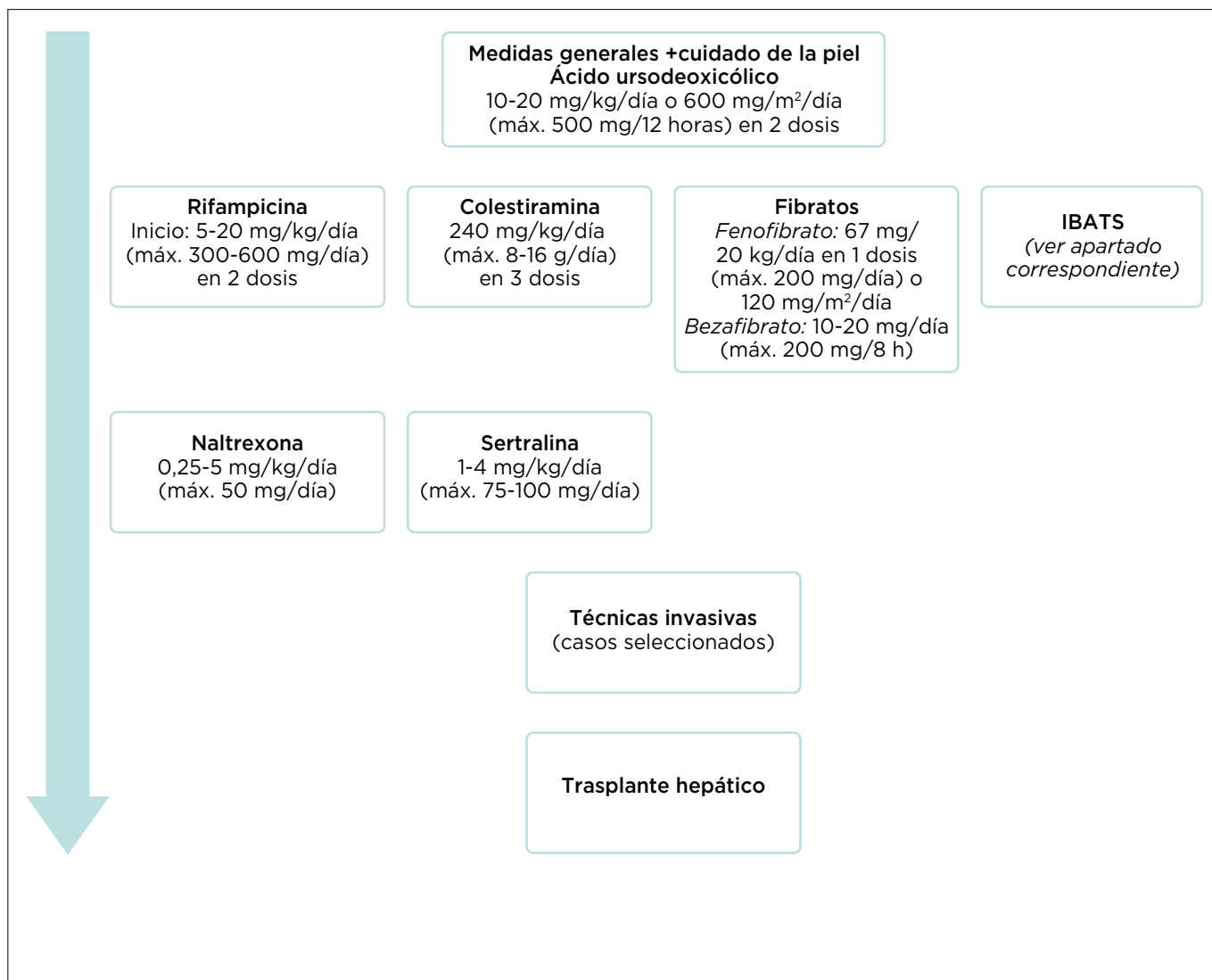


FIGURA 2. Esquema de tratamiento del prurito colestásico.

1. Karpen SJ. Mechanisms of bile formation and the pathogenesis of cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 26-35.
2. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(1): 154-68.
3. De la Vega A, Frauca E. Síndrome colestático. Actitud diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(3): 168-79.
4. Fernández L, Frauca E. Colestasis en el lactante. En: Román Riechmann E, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, editores. *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 5^a ed. Madrid: Ergon; 2021. p. 555-74.
5. González-Valcárcel M, Raynero RC, Caballero SM. Ictericia neonatal. *Pediatr Integral*. 2019; XXIII(3): 147-53.
6. Satrom KM, Gourley GR. Neonatal jaundice and disorders of bilirubin metabolism. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 182-203.
7. Omeñaca Teres F, González Gallardo M. Ictericia neonatal. *Pediatr Integral*. 2014; XVIII(6): 367-74.
8. Ye W, Rosenthal P, Magee JC, Whittington PF. Factors determining delta-bilirubin levels in biliary atresia infants running head: delta-bilirubin in biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(5): 659-63.
9. Ostrea Jr EM, Ongtengco EA, Tolia VA, Apostol E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin, in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988; 7(4): 511-6.
10. Penn R, Worthington DJ. Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983; 286(6364): 531-5.
11. Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem*. 2002; 39(1): 22-5.
12. Kim DB, Lim G, Oh KW. Determination of reference range of gamma glutamyl transferase in the neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(6): 670-2.
13. Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, Beken S, Turkyilmaz C, Pasaoglu H, et al. Analysis of serum γ -glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(1): 99-101.
14. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER White paper. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017; 54(6): 358-413.
15. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology*. 2018; 68(4): 1319-30.
16. Lee Ng V, Bezerra JA, Mack CL, Shneider BL. Laboratory assessment of liver function and injury in children. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 94-106.
17. Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, Bondioni MP, Boroni G, Calvo PL, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis*. 2022; 54(1): 40-53.
18. Dani C, Pratesi S, Raimondi F, Romagnoli C, Task Force for Hyperbilirubinemia of the Italian Society of Neonatology. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Ital J Pediatr*. 2015; 41: 69.
19. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr*. 2015; 15(1): 192.
20. Hoerning A, Raub S, Dechêne A, Brosch MN, Kathemann S, Hoyer PF, et al. Diversity of disorders causing neonatal cholestasis - the experience of a tertiary pediatric center in Germany. *Front Pediatr*. 2014; 2: 65.

21. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci*. 2018; 25(1): 75.
22. Amendola M, Squires JE. Pediatric genetic cholestatic liver disease overview. 2022. En: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editores. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
23. Jagadisan B, Srivastava A. Child with jaundice and pruritus: How to evaluate? *Indian J Pediatr*. 2016; 83(11): 1311-20.
24. Feldman AG, Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 107-15.
25. Schreiber RA, Butler A. Screening for biliary atresia: it's in the cards. *Can Fam Physician*. 2017; 63(6): 424-5.
26. Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(11): 1019-30.
27. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice: Test at 2 weeks. *Can Fam Physician*. 2009; 55(12): 1184-92.
28. Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet*. 1995; 345(8958): 1181.
29. Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 1: 341-360.
30. 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(2): 115-28.
31. Yang JG, Ma DQ, Peng Y, Song L, Li CL. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clin Imaging*. 2009; 33(6): 439-46.
32. Liu B, Cai J, Xu Y, Peng X, Zheng H, Huang K, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary atresia in infants and neonates. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88268.
33. Ros Arnal I, Reyes Andrade J, Mercadal Hally M, Blesa Baviera LC, García Tirado D, Campuzano Martín SH, et al. Diagnostic action against hypertransaminasemia in paediatrics: Consensus document of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHN), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) and Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *An Pediatr*. 2022; 96(5): 448.e1-448.e11.
34. Jeyaraj R, Bounford KM, Ruth N, Lloyd C, MacDonald F, Hendriksz CJ, et al. The genetics of inherited cholestatic disorders in neonates and infants: Evolving challenges. *Genes (Basel)*. 2021; 12(11): 1837.
35. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020; 29(4): 150945.
36. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver biopsy in children: Position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3): 408-20.
37. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: A review on statistical grounds. *Mod Pathol*. 1997; 10(8): 793-9.
38. Rabbani T, Bartlett JMA, Mittal N. Liver biopsy in children. *Indian Pediatr*. 2020; 57(8): 734-40.
39. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Approach to liver biopsy. En: UpToDate, Kruskal JB (Ed), UpToDate (Acceso 10 septiembre, 2023).
40. Kurakawa KI, Okada A, Bessho K, Jo T, Ono S, Michihata N, et al. Major complications after percutaneous biopsy of native or transplanted liver in pediatric patients: a nationwide inpatient database study in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22(1): 395.
41. Kriegermeier A, Green R. Pediatric cholestatic liver disease: Review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 149.
42. Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G, Colucci A, Vajro P, Mandato C. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: An up-to-date overview. *Nutrients*. 2021; 13(8): 2785.
43. Kamath BM, Alonso EM, Heubi JE, Karpen SJ, Sundaram SS, Shneider BL, et al. Fat soluble vitamin assessment and supplementation in cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2022; 26(3): 537-53.
44. Larrosa-Haro A, Caro-Sabido EA. Secondary malnutrition and nutritional intervention in cholestatic liver diseases in infants. *Front Nutr*. 2021; 8: 716613.
45. Khalaf R, Phen C, Karjoo S, Wilsey M. Cholestasis beyond the neonatal and infancy periods. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016; 19(1): 1-11.
46. Haafiz AB. A mechanism based approach to management of children with end-stage liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(12): 1085-94.

47. Dong R, Sun S, Liu XZ, Shen Z, Chen G, Zheng S. Fat-soluble vitamin deficiency in pediatric patients with biliary atresia. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 7496860.
48. da Silva FV, Ferri PM, Nascentes Queiroz TC, de Souza Haueisen Barbosa P, Cassiano de Oliveira MC, de Melo Pereira LJ, et al. Nutritional evaluation of children with chronic cholestatic disease. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92(2): 197-205.
49. Sokol RJ, Stall C. Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52(2): 203-8.
50. Feranchak AP, Suchy FJ, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis in infants and children. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editores. *Liver disease in children*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 111-39.
51. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille syndrome: Current understanding of pathogenesis, and challenges in diagnosis and management. *Clin Liver Dis*. 2022; 26(3): 355-70.
52. Lane E, Murray KF. Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3): 621-39.
53. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics*. 2012; 130(3): e607-14.
54. Samra NM, Emad El, Abrak S, El Dash HH, El Said El Raziky M, et al. Evaluation of vitamin D status bone mineral density and dental health in children with cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42(4): 368-77.
55. Loomes KM, Spino C, Goodrich NP, Hangartner TN, Marker AE, Heubi JE, et al. Bone density in children with chronic liver disease correlates with growth and cholestasis. *Hepatology*. 2019; 69(1): 245-57.
56. Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018; 42(2): 103-9.
57. Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ. Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023; 20(1): 26-36.
58. Patel SP, Vasavda C, Ho B, Meixiong J, Dong X, Kwatra SG. Cholestatic pruritus: Emerging mechanisms and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(6): 1371-8.
59. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1988; 95(1): 130-6.
60. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: A new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010; 162(3): 587-93.
61. Kamath BM, Abetz-Webb L, Kennedy C, Hepburn B, Gauthier M, Johnson N, et al. Development of a novel tool to assess the impact of itching in pediatric cholestasis. *Patient*. 2018; 11(1): 69-82.
62. Gwaltney C, Ivanescu C, Karlsson L, Warholc N, Kjems L, Horn P. Validation of the PRUCISION instruments in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Adv Ther*. 2022; 39(11): 5105-25.
63. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009; 51(2): 237-67.
64. Huang L, Li S, Chen J, Zhu Y, Lan K, Zeng L, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023; 18(1): e0280691.
65. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Houwen RHJ. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol*. 2010; 52(2): 258-71.
66. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, et al. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2017; 67(3): 549-58.
67. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn errors of bile acid metabolism. *Clin Liver Dis*. 2018; 22(4): 671-87.
68. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, Dabadie A, Cohen J, Habes D, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 190.
69. De Vloo C, Nevens F. Cholestatic pruritus: an update. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019; 82(1): 75-82.
70. Reig A, Sesé P, Parés A. Effects of bezafibrate on outcome and pruritus in primary biliary cholangitis with suboptimal ursodeoxycholic acid response. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(1): 49-55.
71. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2018; 378(23): 2171-81.
72. Bolier R, de Vries ES, Parés A, Helder J, Kemper EM, Zwinderman K, et al. Fibrates for the treatment of cholestatic itch (FITCH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 230.

73. Thébaut A, Habes D, Gottrand F, Rivet C, Cohen J, Debray D, et al. Sertraline as an additional treatment for cholestatic pruritus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(3): 431-5.
74. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with Alagille syndrome: The King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57(2): 149-54.
75. Lemoine C, Superina R. Surgical diversion of enterohepatic circulation in pediatric cholestasis. *Semin Pediatr Surg.* 2020; 29(4): 150946.
76. Wang KS, Tiao G, Bass LM, Hertel PM, Mogul D, Kerkar N, et al. Analysis of surgical interruption of the enterohepatic circulation as a treatment for pediatric cholestasis. *Hepatology.* 2017; 65(5): 1645-54.
77. Jankowska I, Czubkowski P, Wierzbicka A, Pawłowska J, Kaliciński P, Socha P. Influence of partial external biliary diversion on the lipid profile in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63(6): 598-602.
78. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun.* 2018; 2(5): 515-28.
79. Squires JE, Celik N, Morris A, Soltys K, Mazariegos G, Shneider B, et al. Clinical variability after partial external biliary diversion in familial intrahepatic cholestasis 1 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(3): 425-30.
80. Schaefer B, Schaefer F, Wittmer D, Engelmann G, Wenning D, Schmitt CP. Molecular adsorbents recirculating system dialysis in children with cholestatic pruritus. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(5): 829-34.
81. Thompson RJ, Arnell H, Artan R, Baumann U, Calvo PL, Czubkowski P, et al. Odevixibat treatment in progressive familial intrahepatic cholestasis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(9): 830-42.
82. Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int.* 2020; 40(8): 1812-22.
83. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, Arnell H, Fischler B, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with cholestatic liver disease: Phase 2 study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021; 45(5): 101751.
84. Ohlendorf J, Goldschmidt I, Junge N, Laue T, Nasser H, Jäckel E, et al. Ileal bile acid transporter inhibition reduces post-transplant diarrhea and growth failure in FIC1 disease-A case report. *Child (Basel).* 2022; 9(5): 669.
85. Ovchinsky N, Aumar M, Baker A, Baumann U, Bufler P, Cananzi M, et al. Efficacy and safety of odevixibat in patients with Alagille syndrome (ASSERT): A phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(7): 632-45.
86. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): A randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021; 398(10311): 1581-92.
87. Miethke AG, Moukarzel A, Porta G, Covarrubias Esquer J, Czubkowski P, Ordonez F, et al. Maralixibat in progressive familial intrahepatic cholestasis (MARCH-PFIC): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(7): 620-31.
88. Laue T, Baumann U. Odevixibat: An investigational inhibitor of the ileal bile acid transporter (IBAT) for the treatment of biliary atresia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022; 31(11): 1143-50.
89. Vajro P, Fischler B, Burra P, Debray D, Dezsofi A, Guercio Nuzio S, et al. The health care transition of youth with liver disease into the adult Health System: Position paper from ESPGHAN and EASL. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(6): 976-90.
90. Nagra A, Mginnity PM, Davis N, Salmon AP. Implementing transition: Ready Steady Go. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2015; 100(6): 313-20.