

Colestasis del recién nacido y del lactante

Cholestasis of newborn and infant

Norma Hondal Álvarez,^I Cesar Silverio García,^{II} Aramis Núñez Quintana,^{III}
Lucia Ayllón Valdés^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Pediatría. Instructor. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Gastroenterología. Instructor. Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de I Grado en Hematología. Instructor. Investigador Aspirante. Servicio de Hematología, Hospital «Hermanos Ameijeiras». La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de II Grado en Pediatría. Profesora Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente «William Soler». La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los recién nacidos y lactantes pequeños tienen una inmadurez funcional y anatómica que justifica que las enfermedades hepáticas que se manifiestan en estas edades tengan la ictericia como signo principal y que otros procesos extrahepáticos o sistémicos puedan condicionar colestasis. La colestasis del lactante es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia, y coluria, que evoluciona con elevación de la bilirrubina directa y de los ácidos biliares séricos. La evaluación diagnóstica del lactante con colestasis, realizada por un equipo multidisciplinario, debe minimizar la realización de pruebas innecesarias para lograr un diagnóstico correcto en el menor tiempo posible, diferenciar entre colestasis intrahepática o extrahepática y lograr un diagnóstico etiológico, que incluya aquellos procesos que ponen en peligro la vida o requieren un tratamiento específico médico o quirúrgico. El presente trabajo pretende revisar las principales causas, procedimientos diagnósticos y el enfoque terapéutico de la colestasis del recién nacido y del lactante en aras de contribuir a su diagnóstico temprano y su tratamiento adecuado.

Palabras clave: Colestasis, ictericia, coluria, acolia, colestasis intrahepática, colestasis extrahepática, atresia biliar, hepatitis neonatal, α 1-antitripsina.

ABSTRACT

The small newborns and infants have a functional anatomical immaturity justifying that liver diseases present at these ages have the jaundice as leading sign and that other extra-hepatic or systemic processes may conditioning the Cholestasis. Infant Cholestasis is a clinical syndrome characterized by jaundice, acholia or hypoacholia and choluria evolving with a rise of direct bilirubin and of serum biliary acids. The diagnostic assessment of infant presenting with Cholestasis made by a multidisciplinary staff must to minimize the carrying out of unnecessary tests to obtain an appropriate diagnosis in less time, to differentiate among the intrahepatic or extrahepatic cholestasis and to achieve an etiologic diagnosis including the processes threatening the life or that requiring a medical or surgical specific treatment. The aim of present paper is to review the leading causes, diagnostic procedures and the therapeutical approach of cholestasis en the newborn and in the infant to contribute to its early diagnosis and its appropriate treatment.

Key words: Cholestasis, jaundice, choluria, acholia, intrahepatic and extrahepatic cholestasis, biliary atresia, neonatal hepatitis, alpha 1-antitrypsin.

INTRODUCCIÓN

La colestasis del recién nacido (RN) y del lactante es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia, y coluria, que evoluciona con alteración de la función hepática y elevación de la bilirrubina directa o conjugada (> 2 mg/dL) y de los ácidos biliares séricos.¹⁻³ Se habla de colestasis neonatal cuando ésta se presenta en los primeros 3 meses de la vida.

En la fisiopatología de la colestasis como consecuencia de la reducción del flujo biliar se produce:

- Menor concentración de sales biliares en el intestino proximal, con la consiguiente malabsorción de grasa, calcio y vitaminas liposolubles.
- Retención de sustancias normalmente eliminadas por la bilis, como bilirrubina, ácidos biliares (hipercolemia) y colesterol.
- Daño hepático progresivo con cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático.

Desde el punto de vista clínico es más útil emplear la concentración de bilirrubina sérica para definir la colestasis, ya que no existe ninguna condición fisiológica que evolucione con hiperbilirrubinemia conjugada y sí una hipercolemia fisiológica en los primeros 6 meses de la vida.^{4, 5}

El hígado se desarrolla a partir de células progenitoras hasta convertirse en un órgano bien diferenciado en el cual la secreción biliar puede ser observada a las 12 semanas de gestación. La maduración completa se produce a los 2 años después

del nacimiento. Los RN y lactantes pequeños tienen una inmadurez funcional y anatómica del hígado que dificulta las funciones normales de detoxificación y síntesis, por lo que las enfermedades hepáticas que se manifiestan en estas edades tienen la ictericia como signo principal y otros procesos extrahepáticos o sistémicos pueden condicionar colestasis. Este fenómeno es especialmente frecuente en RN pretérmino.^{6,7}

La incidencia acumulada de los procesos que causan colestasis oscila entre 1/2 500 y 1/5 000 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno varía según raza, género y etnia.^{1, 8}

El presente trabajo pretende revisar las principales causas, los procedimientos diagnósticos y el enfoque terapéutico de la colestasis del recién nacido y del lactante en aras de contribuir a su diagnóstico temprano y su tratamiento adecuado.

ETIOLOGÍA

La lista de procesos que causan colestasis es muy extensa e incluye anomalías estructurales, extrahepáticas e intrahepáticas, que causan obstrucción al flujo biliar, y causas infecciosas, tóxicas o metabólicas que alteran los mecanismos de síntesis y excreción de las sales biliares^{1-3, 6,9,10} ([cuadro 1](#)).

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de la colestasis neonatal

1. Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)
 - Afecciones neonatales graves: hipoxia o hipoperfusión.
 - Infecciones bacterianas: sepsis, infección urinaria.
 - Tóxico: nutrición parenteral.
 - Obstrucción biliar: bilis espesa, litiasis.
 - Disfunción hepatocelular por falta de hormonas: tiroidea, de crecimiento, cortisol.
 - Cromosomopatías: trisomía 18, 21, 22.
 - Malformaciones de vía biliar: quiste de colédoco.
 - Perforación espontánea de vía biliar.
 - Hepatitis neonatal por infección congénita.
 - TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, herpes), parvovirus B19, tuberculosis.
 - Hepatopatía por infección viral posnatal.
 - Coxsackie, ecovirus, adenovirus, varicela, citomegalovirus, herpes simple, herpes humano 6
 - Virus clásicos de hepatitis (rara vez causan colestasis).

2. Hepatopatía por trastorno intrínseco (idiopático, genético).
 - Atresia vía biliar extrahepática.
 - Síndrome de Alagille.
 - Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP1, CIFP2, CIFP3).
 - Error innato del metabolismo de ácido biliar (ausencia de síntesis de ácido biliar).
 - Síndrome de hepatitis neonatal idiopática.
 - Síndrome de escasez ductal no sindrómica.
 - Deficiencia de α 1-antitripsina.
 - Fibrosis quística.
 - Enfermedad de Niemann Pick de tipos A y C.

Enfermedades metabólicas o idiopáticas (la colestasis no es el síntoma fundamental sino el fallo hepático):

- Tirosinemia.
 - Galactosemia.
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa.
 - Hemocromatosis neonatal.
 - Enfermedad de Wolman.
 - Linfocitosis hemofagocítica.
-
- Otras colestasis:
 - Zellweger (ausencia de peroxisomas).
 - Aagaes (colestasis noruega con linfedema).
 - Colestasis de grupos étnicos (indios americanos).

1. Inmadurez hepática (nacimiento pretérmino)

- Afecciones neonatales graves: hipoxia o hipoperfusión.
- Infecciones bacterianas: sepsis, infección urinaria.
- Tóxico: nutrición parenteral.
- Obstrucción biliar: bilis espesa, litiasis.
- Disfunción hepatocelular por falta de hormonas: tiroidea, de crecimiento, cortisol.
- Cromosomopatías: trisomía 18, 21, 22.
- Malformaciones de vía biliar: quiste de colédoco.
- Perforación espontánea de vía biliar.
- Hepatitis neonatal por infección congénita.
 - TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, herpes), parvovirus B19, tuberculosis.
- Hepatopatía por infección viral posnatal.
 - Coxsackie, ecovirus, adenovirus, varicela, citomegalovirus, herpes simple, herpes humano 6
 - Virus clásicos de hepatitis (rara vez causan colestasis).

2. Hepatopatía por trastorno intrínseco (idiopático, genético).

- Atresia vía biliar extrahepática.
- Síndrome de Alagille.
- Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP1, CIFP2, CIFP3).
- Error innato del metabolismo de ácido biliar (ausencia de síntesis de ácido biliar).
- Síndrome de hepatitis neonatal idiopática.
- Síndrome de escasez ductal no sindrómica.
- Deficiencia de α 1-antitripsina.
- Fibrosis quística.
- Enfermedad de Niemann Pick de tipos A y C.

Enfermedades metabólicas o idiopáticas (la colestasis no es el síntoma fundamental sino el fallo hepático):

- Tirosinemia.
 - Galactosemia.
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa.
 - Hemocromatosis neonatal.
 - Enfermedad de Wolman.
 - Linfocitosis hemofagocítica.
- Otras colestasis:
 - Zellweger (ausencia de peroxisomas).
 - Aagaard (colestasis noruega con linfedema).
 - Colestasis de grupos étnicos (indios americanos).

Las causas más frecuentes reportadas son la atresia de vías biliares extrahepáticas (AVB) (25-35 %), hepatitis neonatal idiopática (30-35 %), déficit de α 1-antitripsina

(DA1AT) (7-17 %), síndrome de Alagille (6 %) y colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) (5-6 %).^{11, 12}

La AVB es la principal causa que se debe descartar, por la necesidad de una actuación terapéutica precoz.¹³ La colangiografía dará el diagnóstico definitivo. Su reparación quirúrgica, mediante una portoenterostomía hepática (método de Kasai), antes de los 45 días de vida, favorecerá el pronóstico, aunque evolutivamente hasta el 75 % de los niños requerirán un trasplante hepático para sobrevivir a largo plazo.¹⁴

La hepatitis neonatal idiopática es una importante causa de colestasis neonatal, de etiología desconocida, posiblemente multifactorial, que resuelve espontáneamente en pocos meses.^{9, 15}

El DA1AT es una enfermedad genética, donde una mutación en el cromosoma 14 condiciona la producción de una A1AT anormal con acumulación intrahepatocitaria. Su diagnóstico requiere la medición de la actividad de A1AT plasmática y se confirma mediante electroforesis con la detección del fenotipo patológico PiZZ (A1AT Z).^{8,16} Evoluciona hacia la cirrosis en la primera o segunda década de la vida. Su único tratamiento es el trasplante hepático.

El síndrome de Alagille es una causa bien conocida de colestasis neonatal, originada por escasez de los conductos biliares intrahepáticos asociada a alteraciones fenotípicas, cardíacas, vertebrales y oculares.^{17, 18}

En el síndrome de bilis espesa se han reportado como factores más importantes algunos fármacos (furosemida y ceftriaxona), la hemólisis y el ayuno prolongado.⁷

Las infecciones bacterianas pueden causar colestasis por acción directa de toxinas bacterianas (*Escherichia coli*) sobre el canalículo biliar o afectación directa sobre el hígado o vía biliar.^{7, 19}

CUADRO CLÍNICO

Con independencia de la causa, la colestasis se manifiesta por ictericia, coluria e hipocolia o acolia, que reflejan la disminución subyacente del flujo biliar.

Evolutivamente, y dependiendo de la enfermedad de base, puede aparecer prurito, xantomas, manifestaciones de insuficiencia hepática e hipertensión portal y signos de desnutrición.²⁰ El prurito es un síntoma frecuente que tiene gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes.²¹

DIAGNÓSTICO

La evaluación diagnóstica del RN con colestasis debe realizarse de un modo sistematizado, lógico y coste-efectivo. Un equipo integrado por pediatras, hepatólogos, cirujanos, radiólogos y especialistas en laboratorio clínico debe minimizar la realización de estudios innecesarios y lograr un diagnóstico correcto en el período de tiempo más corto posible.⁵

El primer paso del diagnóstico ante un RN o lactante con ictericia prolongada (más de 15 días) es confirmar la presencia de colestasis, para descartar así los cuadros que cursan con hiperbilirrubinemia indirecta.⁵ La ictericia es clínicamente evidente, con cifras de bilirrubina superiores a 5 mg/dL en el RN y 2 mg/dL en el niño mayor.

Es esencial diferenciar entre colestasis intrahepática o extrahepática y, si es posible, lograr un diagnóstico específico.^{9, 15} Como la causa más frecuente es la AVB, una parte importante de la evaluación estará dirigida a confirmar o descartar de forma precoz la obstrucción de la vía biliar extrahepática y la necesidad o no de una exploración quirúrgica para lograr el beneficio de un restablecimiento precoz del flujo biliar.^{22,23}

Si se está frente a una colestasis, la investigación debe determinar la intensidad de la disfunción hepática y excluir los procesos que aunque comprometan la vida son potencialmente tratables (infecciosos, endocrinos y metabólicos) e identificar las anomalías corregibles del árbol biliar: quiste de colédoco, AVB, perforación espontánea de la vía biliar, cálculos, etc.^{19, 23, 24,25} La colestasis del RN y del lactante no se acompaña frecuentemente de insuficiencia hepática; cuando se presenta deben sospecharse enfermedades metabólicas e infecciones virales.^{7, 26}

La anamnesis debe ser completa y recoger información familiar y del período prenatal y neonatal inmediato. Síntomas como irritabilidad, letargia, vómitos o dificultad en la alimentación sugieren enfermedad metabólica. La hepatitis neonatal es más frecuente en varones, con bajo peso al nacer e incidencia familiar, mientras que la AVB es más frecuente en el sexo femenino, con peso adecuado y sin antecedentes familiares.²⁵ El comienzo tardío de la ictericia y de la acolia es más frecuente en las enfermedades intrahepáticas.

La exploración física debe ser exhaustiva (facies dismórfica, soplo pulmonar, microcefalia, malformaciones congénitas, etc.); sus hallazgos pueden orientar los estudios siguientes. Es esencial valorar la hepatomegalia y sus características y la presencia o no de esplenomegalia. La exploración neurológica es muy importante; en determinadas enfermedades los síntomas neurológicos pueden ser la primera manifestación (enfermedades mitocondriales y peroxisomales).

Las heces deben ser examinadas por el médico para confirmar la acolia. La persistencia de esta sugiere AVB,^{24, 25} aunque algunos trastornos intrahepáticos también pueden ocasionar acolia (CIFP, escasez de ductos, hepatitis neonatal idiopática).

Estudio bioquímico

El estudio bioquímico de la colestasis debe ser secuencial. En todos los casos se realizará una medición de los parámetros de función hepática, bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y colesterol, que están elevados de una manera variable e inespecífica.

En general, la causa no resulta evidente, ya que el cuadro clínico y bioquímico es muy similar en los primeros días de vida y exige una estrategia de niveles diagnósticos.

En un primer nivel se valorará la función hepática, se descartará insuficiencia hepática aguda grave y se efectuará la búsqueda de los trastornos más frecuentes. El segundo nivel estará orientado al diagnóstico de los procesos menos frecuentes.

De todos los parámetros bioquímicos que se utilizan en la evaluación del lactante colestático sólo la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) sérica ha confirmado su valor en el diagnóstico diferencial.²⁷ Valores séricos por encima de 400-500 U/L se asocian a AVB, síndrome de Alagille, DA1AT, enfermedad de Niemann-Pick de tipo C u otras entidades que causan lesión del árbol biliar (quiste de colédoco, colangitis esclerosante).^{28,29} En otras formas de colestasis la elevación de la GGT es menor. Existe un grupo de pacientes con colestasis y valores normales de GGT que actualmente se incluyen en el grupo denominado CIFP³⁰ y errores del metabolismo de los ácidos biliares.^{31,32} La diferencia entre ambos radica en el prurito, presente siempre en la CIFP y ausente en los trastornos de la síntesis de los ácidos biliares.

Pruebas complementarias

Un paso clave en el estudio del lactante colestático es la evaluación de la vía biliar por ultrasonografía abdominal.³³ Este es el estudio inicial de diagnóstico por la imagen más útil para distinguir entre colestasis extrahepática o intrahepática, obtener información sobre tamaño, estructura hepática, permeabilidad de la vía biliar extrahepática y otras anomalías asociadas con un diagnóstico específico (asplenia o poliesplenia, hígado en línea media, malrotación intestinal, ausencia de vena cava inferior, vena porta preduodenal, situs inversus).³⁴ La dilatación de las vías biliares intrahepáticas, ausencia de vesícula y de visualización del colédoco, la existencia del signo del cordón triangular (valor diagnóstico precoz),^{33,34} orientan a la AVB, diagnóstico que debe ser confirmado con otras técnicas de imagen (gammagrafía hepatobiliar, colangiografía) y biopsia hepática.

La utilidad de la gammagrafía hepática con derivados del ácido iminodiacético marcados con tecnecio-99m radica en la demostración de la permeabilidad del sistema biliar, si se comprueba el paso del trazador al intestino.³⁵ La ausencia de excreción no es diagnóstica de AVB; indica la necesidad de otros estudios para excluir la obstrucción anatómica.

Las técnicas colangiográficas disponibles son la colangiografía transhepática percutánea y la colangiografía retrógrada endoscópica (CRE).^{36,37} La colangiografía transhepática percutánea es difícil de realizar en lactantes por el pequeño tamaño de los conductos biliares intrahepáticos. La CRE puede ser útil en pacientes seleccionados con colestasis obstructiva para confirmar el diagnóstico de atresia biliar.³⁶

Recientemente se está utilizando la colangiorresonancia que, aunque exige anestesia, presenta menor riesgo que las técnicas anteriores.

La experiencia de cada centro dictará la técnica que debe utilizarse en estos pacientes. En nuestro servicio se emplea la colangiografía translaparoscópica con anestesia general.

HISTOLOGÍA

La biopsia hepática es el procedimiento más eficaz y definitivo en la valoración de un paciente con colestasis; puede hacerse con seguridad en los lactantes de cualquier edad con sedación intravenosa y adecuada monitorización.³⁸

En niños de más de 6 semanas de edad el diagnóstico de atresia puede hacerse en el 90-95 % de los casos, al ser manifiestos cambios histológicos característicos de la AVB.

Además, la biopsia hepática puede sugerir un trastorno metabólico o una enfermedad de depósito. La escasez de conductos biliares interlobulares puede estar presente precozmente o hacerse evidente en biopsias sucesivas (dependiendo de la edad). La microscopia electrónica puede revelar la ausencia de peroxisomas o la presencia de mitocondrias anormales. En ocasiones pueden identificarse inclusiones virales o células gigantes multinucleadas.

En los casos en los que no se ha podido realizar el diagnóstico de AVB con las técnicas anteriores puede ser necesaria una minilaparotomía exploratoria con colangiografía intraoperatoria y biopsia hepática abierta.

En la evaluación diagnóstica del niño con colestasis, actualmente se identifica la etiología en la gran mayoría de los casos.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Una vez identificada la causa existen varias posibilidades terapéuticas:^{39,40}

- Tratamiento específico. Sólo es posible en un pequeño número de enfermedades (ej. restricción de la ingesta de galactosa en la galactosemia).
- Tratamiento quirúrgico. Puede ser curativo (coledocolitiasis, quiste colédoco, trasplante hepático en el DA1AT) o paliativo (operación de Kasai en AVB).
- Tratamiento inespecífico médico y nutricional. Es un tratamiento sintomático orientado a mejorar el flujo biliar y a prevenir o tratar las consecuencias médicas de la colestasis crónica sobre todo el prurito: colestiramina, fenobarbital, ácido ursodesoxicólico^{21,41,42} y la malnutrición: suplemento de vitaminas y minerales^{20, 43} ([cuadro 2](#)).

Cuadro 2. Suplementos vitamínicos y minerales en la colestasis crónica

- Vitamina A
 - Profilaxis: Retinol 2 500-5 000 U/día
 - Déficit: Retinol 5 000-25 000 U/día, 50 000 U/mes
- Vitamina D
 - Profilaxis: Colecalciferol 400-1 200 U/día
 - Déficit: Colecalciferol 1 200-5 000 U/día
 - 25-hidroxivitamina D 3-5 mg/kg al día
 - 1-25-dihidroxivitamina D 0,05-0,2 mg/kg al día
- Vitamina K
 - Profilaxis: Fitomenadiona 1-3 mg/día
 - Déficit: Fitomenadiona 3-10 mg/día, 5-10 mg/7-15 días
- Vitamina E
 - Tocoferol (liposoluble) 50-200 mg/día, 100 mg/15-30 días
 - STPG* (hidrosoluble) 15-25 U/kg al día
- Vitaminas hidrosolubles
 - Poli vitamínico: Doble de las recomendaciones para la edad.
- Calcio: 25-100 mg/kg al día
- Fósforo** : 25-50 mg/kg al día
- Cinc** : 1 mg/kg al día

*Succinato de d-alfatocoferilpolietilenglicol.
**Aportar sólo si hay déficit.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manzanares LMJ. Colestasis en el recién nacido y lactante. Orientación diagnóstica. *An Pediatr* 2003;58(2):162-7.
2. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver diseases in children*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. Pp. 187-94.
3. Roberts EA. The jaundiced baby. En: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 1st ed. Oxford: Blacwell-Science; 1999. Pp. 11-45.
4. Suchy FJ. Physiologic cholestasis: Elevation of primary bile acid concentration in normal infants. *Gastroenterology* 1981;80:1037-41.
5. Hannam S, McDonnell M, Rennie MJ. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000;89: 694-7.
6. Beath VS. Hepatic function and physiology in the newborn. *Seminars in neonatology* 2003;8:337-46.
7. Frauca RE, de la Vega A. Colestasis en el lactante. En: Jara P, editora. *Trasplante hepático en niños*. Madrid: ERGON; 2006. Pp. 23-35.
8. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatr* 2001;90:88-92.

9. Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(Suppl 1):17-23.
10. Ratnavel N, Kevin IN. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Current Paediatrics* 2005;15:85-91.
11. Scheimann OA, Strautneks SS, Knisely SA, Byrne AJ. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 2007;150:556-9.
12. Hung YP, Chen CC, Chen JW, Lai SH, Hsu MM, Lee HP, *et al.* Long-Term Prognosis of Patients with Biliary atresia: A 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(2):190-5.
13. Mack LC, Sokol JR. Unravelling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005;57(5):87R-94R.
14. Kelly D A, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child.* 2007;92;1132-5.
15. Gleeson D, Boyer JL. Intrahepatic cholestasis. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1999. Pp. 1591-620.
16. Hinds R, Hadchouel A, Shanmugham NP, Al-Hussaini A, Chambers S, Cheeseman P, *et al.* Variable Degree of Liver Involvement in Siblings With PiZZ Alpha-1-Antitrypsin Deficiency-related Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2006;43:136-8.
17. Bhadri AV, Stormon OM, Arbuckle S, Lam HA, Gaskin JK, Shun A. Hepatocellular carcinoma en children with Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(5):676-8.
18. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome o arteriohepatic dysplasia): review of 80 case. *J Pediatr*1987;110(2):195-200.
19. Littlewood JM. 66 infants with urinary tract infections in first moth of life. *Arch Dis Child* 1972;47:218-26.
20. Ramaccioni V, Soriano HE, Arumugam R, Klish WJ. Nutritional aspects of chronic liver disease and liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:361-7.
21. Cies JJ, Giamalis NJ. Treatment of cholestatic pruritus in children. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:1157-62.
22. Perlmutter DH, Shepherd RW. Extrahepatic biliary atresia: A disease or a phenotype. *Hepatology* 2002;35:1297-304.
23. Donat AE, Polo MB, Ribes-Koninchx G. Atresia de vías biliares. *An Pediatr* 2003;58(2):168-7.

24. Donat AE, Polo MB, Vila Carbo JJ, Sanguesa NC, García- Sala VC, Hernández MM, *et al.* Atresia de vías biliares: estudio clínico retrospectivo. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(4):323-9.
25. Davenport M. Biliary atresia: Outcome and Management. *Indian J Pediatr* 2006;73(9):825-8.
26. Mc Clean P, Davison MS. Neonatal Liver Failure. *Seminars in Neonatology* 2003;8:393-401.
27. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille. Diagnostic value of serum gamma-glutamyltranspeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:21- 6.
28. Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-Pick disease in neonatal cholestasis at a North American center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:44-50.
29. Wenger DA. Niemann-Pick disease in neonatal cholestasis at a North American center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:44-50.
30. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis Orphanet Journal of Rare Diseases 2009;4:1-12.
31. Thompson R, Jansen PLM. Genetic defects in hepatocanalicular transport. *Sem Liver Dis* 2000;20:365-72.
32. Scheimann O, Strautnieks SS, Knisely S, Byrne JA, Finegold MJ. Mutations in Bile Salt Export Pump (ABCB11) in Two Children with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 2007;150:556-9.
33. Paltel HJ. Imaging of neonatal cholestasis. *Semin Ultrasound CT MR* 1994;15:290-305.
34. Kopt MA, Kopt A, Sheba MF. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001;108:416-20.
35. Johnson K, Alton HN, Chapman S. Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal-onset jaundice. *Pediatr Radiol* 1998;28:937- 41.
36. Ohnuma N, Takahashi T, Tanabe M, Yoshida H, Iwai J. The role of ERCP in biliary atresia. *Gastrointest End* 1997;45:365-70.
37. Jaw TS, Kuo YT, Liu GC, Chen SH, Wang CK. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis. *Radiology* 1999;212:249-56.
38. Zerbini MCN, Gallucci SDD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, *et al.* Liver biopsy in neonatal cholestasis: A review on statistical grounds. *Mod Pathol* 1997;10:793-99.
39. Carbajo FJA y Manzanares LJ. Tratamiento del paciente con enfermedad colestática crónica. *An Pediatr* 2004;56:171-9.

40. Liras MJ, Bueno RJ, Sánchez AA, García AL, Solar BA, Paris PE, *et al.* Tratamiento del quiste de colédoco: ¿Cirugía abierta o endoscópica? *Cir Pediatr* 2005;18:73-6.
41. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-9.
42. Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology* 2002;35:1501-6.
43. Jara P, Hierro L. Nutrición y enfermedad hepatobiliar. En: Tojo R, editor. *Tratado de nutrición pediátrica*, 1st ed. Barcelona: Doyma; 2001. Pp. 825-33.

Recibido: 27 de mayo de 2010.

Aprobado: 16 de agosto de 2010.

Norma Hondal Álvarez. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». Calle 100 y Perla. Altahabana, Boyeros. La Habana, Cuba. CP 10800.
Correo electrónico: nivette@infomed.sld.cu