

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
"JOSÉ LUIS MIRANDA"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEPATITIS NEONATAL

Por:

MSc. Dr. Rodolfo Valdés Landaburo

Especialista de II Grado en Gastroenterología. Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda". Santa Clara, Villa Clara. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: gastinf@capiro.vcl.sld.cu

Descriptores DeCS:

SÍNDROME DE ALAGILLE

Subject headings:

ALAGILLE SYNDROME

El síndrome de la hepatitis neonatal (HN) ha sido definido por Alagille¹ como la consecuencia de daño hepático de origen infeccioso durante el período posparto; su límite se extiende hasta los tres meses de vida, pero también se han incluido en dicho término a todas las afecciones hepáticas tóxicas y metabólicas que ocurren en este período².

Con rigor, la HN se refiere a la apariencia histopatológica de extensa transformación gigantocelular del hepatocito, un hallazgo inespecífico que se asocia, tanto a infecciones como a alteraciones metabólicas y genéticas^{3,4}.

Se han reconocido tres formas clínicas de la HN: hepatitis infecciosa del recién nacido, hepatitis neonatal idiopática o criptogenética y escasez de los conductos biliares intrahepáticos.

Hepatitis infecciosa del recién nacido: se origina por una infección definida, como las conocidas del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, entre otras).

Hepatitis neonatal idiopática o criptogenética: no se conoce la causa, pero se considera la probabilidad de que exista una enfermedad metabólica o viral no identificada.

Escasez de los conductos biliares intrahepáticos: hay ausencia o disminución intensa del número de conductos biliares intrahepáticos en las tríadas portales (razón conductos/tríadas portales menor de 0,5). Esta malformación suele manifestarse con un espectro de alteraciones conocido como síndrome de Alagille, entidad presentada por el autor hace algunos años en un informe de caso⁵.

Como el elemento semiológico más común de la HN es la colestasis, se hace pertinente recordar algunos aspectos claves.

Síndrome colestásico

Afecta aproximadamente a 1 por cada 2 500 lactantes y se define por la acumulación en el suero de todos los componentes de la bilis (bilirrubina, colesterol, ácidos biliares y oligoelementos) tras alteraciones en el flujo parcial o total de esta, a cualquier nivel, entre la célula hepática y la papila de Vater. El concepto, en su sentido más amplio, abarca tres componentes: *clínico* (ictericia, acolia o hipocolia y coluria); *bioquímico* (elevación de la bilirrubina total a expensas de la fracción conjugada en más de un 20 %, así como de otros elementos, como la fosfatasa alcalina (FA), colesterol, gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), 5' nucleotidasa y leucinaminopeptidasa); y

anatomopatológico (evidencia histológica de depósitos de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares).

Manifestaciones clínicas del síndrome colestásico

Los síntomas y signos son consecuencias de la reducción del flujo biliar e incluyen, esencialmente: ictericia (de tonalidad verdosa, pero que puede tornarse melánica con el tiempo); acolia o hipocolia; y prurito (síntoma tardío que aparece generalmente después del quinto mes de vida).

La presencia de hepatomegalia es generalmente constante y suele ser progresiva; la esplenomegalia aparece en cualquier momento, pero a partir de los seis meses sugiere hipertensión portal.

Cuando no se corrige la causa y el síndrome se prolonga, aparecen otras manifestaciones consecutivas a la retención biliar (colestasis crónica) como: esteatorrea, hiperpigmentación de la piel, xantomatosis, desnutrición y retardo del crecimiento; degeneración neuromuscular por déficit de vitamina E; fracturas espontáneas por osteopatía metabólica, como consecuencia de la pérdida de calcio y malabsorción de vitamina D; manifestaciones hemorrágicas por hipoprotrombinemia e hiperesplenismo; nictalopia (rara), entre otras.

Alteraciones de laboratorio y otros exámenes

Los hallazgos que caracterizan humoralmente el síndrome son: hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción conjugada o directa (más del 20 % del total); fosfatasa alcalina, gammaglutamiltranspeptidasa, 5' nucleotidasa y leucinaminopeptidasa elevadas, así como hiperlipidemia.

Otras alteraciones analíticas pueden ser percibidas, según la causa y el contexto, como: algunos indicadores de necrosis hepatocelular (elevación de la alaninoaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, deshidrogenasa láctica); indicadores de síntesis defectuosa (reducción de la albúmina, colesterol, prolongación del tiempo de protrombina); marcadores de infecciones virales (AgsHB, Anti VHC, IgM anti VHA, IgM anti VHE, serología para TORCH, VDRL, VIH, etc.), fenotipo proteasa inhibidor (Pi) y dosificación de alfa 1 antitripsina, electrolitos en sudor, entre otros. El conteo de reticulocitos es útil para evaluar los procesos hemolíticos que pueden concomitar en algunas hepatopatías.

La presencia de FA –elevada tres veces su valor normal–, aminotransferasas, GGT y colesterol muy elevados, mejoría del tiempo de protrombina después de la administración de vitamina K parenteral, sugieren un proceso obstructivo. Sin embargo, la elevación moderada de la FA, pero menos de tres veces su valor normal, con aminotransferasas muy elevadas (sobre las 1000 UI), GGT normal o moderadamente elevada, colesterol bajo, y tiempo de protrombina persistentemente prolongado –a pesar de haber suministrado terapia con vitamina K– sugieren un proceso hepatocelular.

La exploración imagenológica debe incluir la ecografía abdominal, examen más importante en la evaluación inicial del paciente con enfermedad hepática difusa, afección biliar y en la hipertensión portal. La radiografía simple de abdomen tiene un valor limitado en casos de incremento en la densidad del área hepática, que sugiere un aumento en los depósitos de hierro (como en la hemocromatosis neonatal).

La gammagrafía hepatobiliar informa sobre la anatomía y función del segmento hepatobiliar, y esta es de gran valor en el diagnóstico diferencial entre atresia de las vías biliares (buena captación, pero no excreción del radiofármaco) y otras causas de colestasis neonatal (captación variable y presencia de excreción del radiofármaco). También tiene valor en el diagnóstico de quistes de colédoco y dilataciones de los ductos biliares intrahepáticos.

La laparoscopia es de gran utilidad, pues permite realizar la colangiografía translaparoscópica y la toma dirigida de biopsias hepáticas; es de extraordinario valor, además, en enfermedades difusas del hígado y en lesiones focales. El material obtenido puede ser usado para tinciones habituales o microscopia electrónica, análisis enzimático, análisis de metales pesados, hibridación de DNA *in situ*, y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de infecciones virales específicas.

Diagnóstico diferencial de la hepatitis neonatal

El diagnóstico diferencial en esta etapa de la vida es complejo, por la superposición de los hallazgos clínicos, de laboratorio e histopatológicos. La lista de causas disponibles actualmente es muy amplia, pero consideramos que la proporcionada por Alagille ha sido, hasta hoy, la más didáctica y operativa; no obstante, hemos realizado algunas modificaciones en aras de la integración (tabla 1).

Tabla 1 Causas de colestasis en el lactante. (Tomado de Alagille D, Odievre M. Enfermedades del hígado y de las vías biliares en el niño). Modificado por el autor.

I-Colestasis extrahepática (obstructiva)
1. Atresias de vías biliares (AVB)
2. Quiste del colédoco
3. Litiasis o barro biliar
4. Hipoplasia de las vías biliares extrahepáticas
5. Estenosis benigna del conducto biliar principal
6. Perforación espontánea de los conductos biliares extrahepáticos
7. Compresión tumoral
II-Colestasis intrahepática
Estructurales (obstructivas)
1. Atresia de las vías biliares intrahepáticas
2. Síndrome de Alagille
3. Síndrome de la bilis espesa-tapón mucoso-litiasis biliar (fibrosis quística, nutrición parenteral total, medicamentos, como el ceftriaxone y la furosemida)
4. Colangitis esclerosante neonatal
5. Enfermedad de Caroli
6. Fibrosis hepática congénita
7. Compresión tumoral
No estructurales
A) Inmadurez hepática (pretérminos) asociada o no a:
1. Situaciones de hipoperfusión (cardiopatías, shock, fallo multiórganos)
2. Infecciones bacterianas (toxinas urosépticas de la E. coli, sepsis generalizada, colecistitis)
3. Bilis espesa (cirugía digestiva, hemólisis, fármacos)
B) Infecciones
1. Virus (citomegalovirus; herpesvirus, como el simple 1 y 2, zóster y el herpes virus humano tipo 6; rubeola, coxackie, parvovirus B19, VIH, adenovirus, varicela, reovirus tipo 3)
2. Bacterias (tuberculosis, listeria)
3. Parasitarias (toxoplasmosis, malaria)
4. Espiroquetas (sífilis)
C) Metabólicas-Genéticas
1. Déficit de alfa 1 antitripsina
2. Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP)
3. Galactosemia
4. Fructosemia
5. Glucogenosis tipo IV
6. Tirosinemia
7. Enfermedad de Wolman
8. Enfermedad de Niemann-Pick A y C
9. Enfermedad de Gaucher
10. Trastornos del metabolismo de los ácidos biliares
11. Síndrome de Zellweger (trastornos peroxisomales)
12. Síndrome de Aagenaes (asociado a linfedema)
13. Fibrosis quística
14. Enfermedades endocrinas (hipotiroidismo, hipopituitarismo)
15. Hemocromatosis congénita neonatal

- | |
|--|
| 16. Trisomías (14, 17 y 21)
17. Síndrome Donahue (Leprechaunismo) |
|--|

Las causas más frecuentes de colestasis en neonatos prematuros son: la inmadurez hepática (asociada a daños infecciosos), intervenciones quirúrgicas, uso de fármacos, transfusiones de productos sanguíneos, cardiopatías, nutrición parenteral total, entre otras⁶.

La hepatitis neonatal idiopática y la atresia de vías biliares (AVB) constituyen del 55 % al 65 % de las colestasis del lactante, sin que otras entidades poco comunes merezcan menor atención.

En el neonato y el lactante la perspectiva clínico-diagnóstica es muy peculiar, por lo que su enfoque deberá siempre distinguirse del que se practica en párvulos, escolares, adolescentes y adultos. En el recién nacido y el lactante con colestasis es preciso distinguir el origen extrahepático del intrahepático, puesto que las primeras, a diferencia de las segundas, son de tratamiento quirúrgico.

En la práctica clínica, ante un caso de colestasis del recién nacido o del lactante, el primer objetivo es dilucidar si se trata de una AVB o de hepatitis neonatal (de origen infeccioso o no).

Atresia de vías biliares extrahepáticas (AVB)

La AVB es común en la primera infancia (1 por 10 000 - 19 000 nacimientos) y constituye la indicación más frecuente de trasplante hepático en pediatría^{7,8}. Consiste en la obliteración de la vía biliar principal (conducto hepático común y colédoco), que puede afectar la totalidad de este o solo una parte. Según la localización y extensión de las lesiones, hay dos tipos de atresia: cuando se produce por debajo de la unión de los conductos hepáticos, y una parte del hepático común es permeable, la atresia es corregible por método quirúrgico, pero cuando la lesión alcanza el hilio hepático (95 %), los resultados con este tratamiento son muy desfavorables.

En la actualidad no se considera una enfermedad malformativa ni hereditaria, como se había pensado; se cree que su origen es viral (citomegalovirus, reovirus tipo 3), aunque no hay suficientes evidencias al respecto^{2,4,7-10}.

Generalmente aparece la cirrosis biliar, como consecuencia de la obstrucción al flujo de bilis y del proceso inflamatorio intrahepático concomitante, pero el tiempo necesario para desarrollar estas lesiones varía ampliamente de un caso a otro. En nuestro hospital se han diagnosticado estas complicaciones en dos neonatos, en los primeros 20 días de nacidos.

Desde el punto de vista clínico, el niño se presenta con síndrome colestásico, pero conserva el peso y buen estado general durante los dos primeros meses. En el 10 % de los casos, hay otras anomalías asociadas (cardiopatía, malrotaciones intestinales, poliesplenía, *situs inversus*). El diagnóstico se apoya en la gammagrafía hepática con derivados del ácido iminodiacético (HIDA) marcados con Tc_{99m}, lo que demuestra la impermeabilidad del sistema biliar al no llegar el trazador al intestino; pero pueden existir estudios falsamente anormales en ausencia de AVB, por lo que se recomienda estimular el flujo biliar, previo al examen, administrando fenobarbital (5 mg/kg/día) durante cinco días antes. Mediante la laparoscopia se puede sugerir el diagnóstico en casos de ausencia de vesícula biliar, pero definitivamente se establece por colangiografía translaparoscópica, colangiografía retrógrada endoscópica (CRE), colangiorresonancia o por laparotomía exploradora.

Después de los primeros tres meses de vida, el deterioro del hígado impide ser optimistas en el pronóstico; por ello, debe priorizarse el diagnóstico para realizar el tratamiento quirúrgico antes de las ocho semanas de edad, pero la mayoría de los niños necesitarán finalmente trasplante ortotópico del hígado, que permite una supervivencia al año del 80 %¹¹⁻¹³. En los casos no corregidos, la muerte sobreviene generalmente antes de los dos años, y solo en casos excepcionales el paciente ha podido alcanzar algunos años más de vida.

Hepatitis infecciosa del recién nacido

En este grupo se incluyen las infecciones por el complejo TORCH, acrónimo utilizado desde 1974 para describir padecimientos infecciosos, la mayoría de ellos adquiridos intraútero, y una pequeña proporción durante el parto¹⁴. Las manifestaciones clínicas de estos agentes incluidos inicialmente en dicho grupo (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y herpes simple) se solapan y hacen difícil el diagnóstico clínico, lo que indujo su agrupación con este término. Esta antigua, pero aún utilizada clasificación, obvió otras infecciones no menos importantes, como: sífilis, varicela, parvovirus B19, listeria, enterovirus, coxsackievirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los virus hepatotropos. Las infecciones originadas por agentes no TORCH representan el 80 % de los pacientes, en contraste con el 20 % que se infectan por alguno de estos agentes TORCH^{2,3}.

Las manifestaciones clínicas más comunes de la hepatitis infecciosa incluyen: ictericia colestásica prolongada, desnutrición intrauterina (prematuridad y bajo peso al nacer), anomalías oculares (coriorretinitis, cataratas, queratoconjuntivitis), defectos neurológicos (microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales en los rayos X, meningoencefalitis) y alteraciones viscerales que incluyen hepatosplenomegalia, anomalías cardíacas, entre otras. La expresividad clínica puede ser atípica, como la forma edematosa (edemas y ascitis), la hematológica (anemia hemolítica, trombocitopenia y otros trastornos hemorrágicos), y la neurológica (convulsiones y trastornos de la conciencia).

Virus hepatotropos

Los virus A, B, C, D y E de la hepatitis desempeñan una función muy limitada en la hepatitis del neonato¹. Entre los virus hepatotropos, es el B el único que rara vez puede tener implicaciones en el recién nacido, en cuyo caso cursa de forma asintomática durante años hasta que se hace crónico (90 % de los infectados) y aparecen manifestaciones clínicas; es pertinente recordar que la inmunización en madres portadoras del virus (AgHB positivas) y en neonatos protegen a estos últimos en la mayoría de los casos. La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es poco habitual, a no ser que la madre sea altamente virémica o positiva también para el VIH, pero no ocurre por vía transplacentaria¹⁴⁻¹⁶. El virus A rara vez se transmite por la placenta, y aunque se han comunicado casos anecdóticos, no tiene significación epidemiológica ni clínica en las primeras etapas de la vida.

Otros agentes transmitidos por transfusiones en el período neonatal han adquirido interés durante los últimos años, como el virus de la hepatitis G (VHG) y el virus transmitido por transfusión (VTT). La transmisión vertical del VHG y el VTT ha sido demostrada por algunos investigadores y se ha considerado más frecuente que la del VHC en neonatos¹⁷.

Agentes del grupo TORCH y otros

Las infecciones de mayor relevancia son las originadas por citomegalovirus (CMV), herpes simple (HS), VIH y sífilis, las cuales se manifiestan en el contexto de una enfermedad multisistémica o difusa.

Citomegalovirus

La infección se adquiere en la niñez o la adolescencia, y se estima que más del 50 % de la población mundial habrá sido infectada por CMV alrededor de los 40 años de edad^{17,18}. Es la más frecuente entre las infecciones ocasionadas por el grupo TORCH, y su transmisión puede ser transplacentaria (el 90 % de los que nacen con la infección congénita son asintomáticos), transvaginal (por contacto de secreciones cervicovaginales al momento del parto), leche materna, transfusiones sanguíneas o trasplantes de órganos, de persona a persona por contacto directo con individuos que excreten el virus a través de secreciones corporales (saliva, orina, leche materna, semen, entre otros).

Solo el 10 % de los neonatos infectados por la madre con una infección primaria son sintomáticos¹⁹ y ninguno de los infectados después de una reactivación tiene síntomas. Los niños enfermos presentan: ictericia colestásica, hepatosplenomegalia, petequias, coriorretinitis, calcificaciones

cerebrales, micro- e hidrocefalia, convulsiones, tetraplejía espástica, estrabismo, atrofia óptica, sordera, entre otras manifestaciones. Los infectados de forma congénita que son asintomáticos al nacer pueden desarrollar sordera neurosensorial o problemas de aprendizaje años más tarde. Las calcificaciones cerebrales son periventriculares, a diferencia de las de la toxoplasmosis que son más generalizadas²⁰.

El diagnóstico se confirma aislando el virus mediante cultivo convencional o por la técnica de centrifugación en placa (*shell vial*) en orina, saliva o sangre en las tres primeras semanas de vida; después de este término, pero durante el primer año de vida, obliga a distinguir entre infección congénita o adquirida. Se determinan anticuerpos anti CMV en suero, cuerpos de inclusión citomegálicos en muestras de tejidos por inmunohistoquímica, hibridación *in situ*, así como las técnicas moleculares para la detección de ácidos nucleicos, como la PCR, *branched DNA* (bDNA) e hibridación de captura y amplificación isotérmica basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA). Algunas técnicas son cuantitativas, y reflejan la carga viral del niño en el momento estudiado (las cargas víricas altas indican una replicación viral activa, lo mismo que la detección de mRNA del virus)¹⁸. Estas técnicas cuantitativas permiten también monitorizar la respuesta al tratamiento.

Existen tres antivirales utilizados en el tratamiento de las infecciones por CMV: ganciclovir (el más utilizado), foscarnet y cidofovir. Con el uso del ganciclovir se ha descrito un alto nivel de resistencia durante los nueve primeros meses de tratamiento. También han sido caracterizadas mutaciones que confieren resistencia al foscarnet y al cidofovir^{20,21}.

Herpes simple

La infección por el virus del herpes simple (VHS) afecta alrededor de 1 500 niños en Estados Unidos, pero la mortalidad en los pacientes con enfermedad diseminada se ha reducido de un 85% a menos del 30 %, y en los pacientes con toma del sistema nervioso central (SNC) ha disminuido de un 50 % a un 4 %²².

La hepatitis por VHS rara vez se adquiere durante la gestación (5 %). La vía ascendente consecutiva a rotura de membranas (perinatal) es la más común, y se presenta en el 85 % de los casos. Cerca del 80 % son producidas por el tipo 2 del virus (herpes genital), pero también puede presentarse el herpes tipo 1.

La infección intrauterina puede causar coriorretinitis, daño cerebral severo y lesiones cutáneas. El herpes adquirido al nacer puede expresarse de diversas formas: enfermedad localizada (dermatitis vesiculocostrosa con afectación ocular), presente en el 45 % de los casos; encefalitis, con afectación mucocutánea o sin ella (30 % de los pacientes) e infección diseminada o sistémica en el 25 % de los enfermos (forma más grave con encefalitis, convulsiones, trastornos hemorrágicos, dificultad respiratoria, colestasis, hepatosplenomegalia, insuficiencia renal y secuelas neurológicas, que pueden llevar a la muerte).

El diagnóstico se realiza por aislamiento viral a partir de muestras obtenidas de las lesiones activas, cérvix o vagina. Las pruebas serológicas son poco efectivas, pero en algunas instituciones se identifica el tipo de virus herpes utilizando la técnica de *Western Blot*. Otros métodos diagnósticos practicados son el examen citológico de muestras de cérvix o vagina, donde se visualizan cuerpos intranucleares y células multinucleadas gigantes que son sugestivas de la infección. En centros de alta tecnología, la PCR constituye un método sumamente sensible y específico para el diagnóstico, pero algunos investigadores han comprobado positividad después de la negativización de los cultivos de las lesiones virales, por lo que potencialmente se puede elevar el número casos infectados (falsos positivos)^{23,24}.

El acyclovir en altas dosis (60 mg/kg/d), administrado en tres subdosis endovenosas diarias durante 21 días, es la pauta actualmente recomendada en la forma diseminada o encefálica; para la forma localizada, es suficiente con 14 días de tratamiento²⁵. Este medicamento puede producir neutropenia, pero se corrige espontáneamente o administrando factor estimulante de colonias de granulocitos.

Toxoplasmosis

Hasta el 90 % de la población general ha estado en contacto con el *Toxoplasma gondii*, a partir de los 20 a 30 años²⁶. Menos del 1 % de las mujeres embarazadas en el mundo se contaminan con este protozoo, agente causal de esta zoonosis, en la que el huésped definitivo es el gato (también otros felinos). A partir de ellos, el hombre se contagia al igual que mamíferos, aves y reptiles. La contaminación humana ocurre por contacto con heces de gatos infectados o por consumo de legumbres y frutas sucias o carne mal cocida de animales enfermos. Excepto la infección maternofetal, y por órganos trasplantados o transfusiones no controladas, no hay ninguna otra fuente de transmisión humana. El riesgo y la gravedad de la infección del bebé dependen del momento en que la madre se infecte durante el embarazo. Cuando la infección ocurre durante el primer trimestre del embarazo, aproximadamente el 15 % de los fetos también se infectan; si la infección se adquiere durante el segundo y tercer trimestres, estas proporciones se elevan a 30 % y 60 % respectivamente; por otra parte, mientras más cerca del comienzo del embarazo ocurre la infección, más graves serán las consecuencias para el futuro bebé¹⁵.

La toxoplasmosis congénita es sintomática frecuentemente, y altera la esfera neurológica (trastornos del tono muscular, convulsiones) con cambios ultrasonográficos cerebrales (calcificaciones, hidrocefalia, microcefalia); tiene una forma subclínica (sin alteraciones clínicas iniciales, pero con el tiempo aparecen coriorretinitis y retardo del desarrollo psicomotor) y una forma generalizada con predominio de la hepatosplenomegalia. En la toxoplasmosis adquirida la expresividad es variable, a saber: ganglionar (es la más frecuente y puede confundirse con mononucleosis, pues hay adenomegalia, malestar y fiebre); ocular (se caracteriza por coriorretinitis y uveítis); neurológica (meningoencefalitis en inmunodeficientes) y la forma generalizada (afecta al corazón, pulmón, hígado, bazo y músculo estriado).

Los métodos más fiables para el diagnóstico son la inmunofluorescencia indirecta, prueba de ELISA (anticuerpos IgM, IgA e IgE) contra la membrana del parásito (fundamentalmente en determinaciones secuenciales durante seis meses), y la identificación de ADN por técnicas de amplificación, como la PCR^{1,15}.

El tratamiento precoz evita el desarrollo de secuelas y gravedad en los niños. Es esencial la combinación de pirimetamina (más eficaz) con sulfadiacina o clindamicina durante uno a dos meses²⁶.

Rubeola

Esta infección viral es infrecuente en la actualidad, se propaga a través del aire o por contacto directo, pero su relevancia se manifiesta cuando es transmitida de la madre al feto durante la primera etapa de la gestación, pues la causa una enfermedad severa. En estos casos, se expresa como síndrome de rubeola congénita (25 % de los niños nacidos de madres infectadas en el primer trimestre del embarazo). Los efectos son raros, si la infección se adquiere durante el último trimestre de gestación^{1,3}.

Si el producto de la concepción no es abortado (hecho común), el recién nacido puede presentar colestasis, cardiopatía congénita y el resto de las manifestaciones comunes a los agentes del grupo TORCH. La sordera, las cataratas y el retardo mental no siempre se manifiestan durante los primeros meses de vida y se han descrito con posterioridad en cerca del 75 % de los afectados.

El diagnóstico se realiza por la determinación del título de inhibición de hemaglutinación positivo para virus rubeola. La IgM específica antirubeola es diagnóstica. La conducta a seguir en estos niños está dirigida a solucionar o rehabilitar los defectos que pueden estar presentes, puesto que no existe tratamiento específico.

Otras causas

Relativamente frecuentes son el déficit de alfa 1 antitripsina y la enfermedad o síndrome de Alagille, publicados recientemente por el autor, en dos informes de casos^{5,27}.

La colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP, otrora enfermedad de Byler) abarca un grupo heterogéneo de enfermedades con clínica similar, pero de origen genético; se hereda de forma autosómica recesiva. Algunos expertos consideran que no es rara, y se iguala en frecuencia al

síndrome de Alagille. En algunos casos, se ha demostrado el antecedente de consanguinidad^{2,28-30}. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen la severa colestasis y retardo del crecimiento en los primeros meses de vida, así como afectación del aparato respiratorio. Han sido caracterizados varios subtipos:

La *CIFP 1* se manifiesta, además, por diarreas y síntomas de insuficiencia pancreática con niveles de colesterol normales o bajos y evolución fatal en los primeros años de vida, si no se realiza trasplante hepático. La *CIFP 2* presenta manifestaciones clínicas similares a la tipo 1, pero sin insuficiencia pancreática o diarrea, y la progresión de la lesión hepática puede ser más rápida que en la tipo 1. En estos dos subtipos (*CIFP 1* y *2*), las cifras de GGT son normales, pero cursan con peor pronóstico. Por el contrario, la *CIFP 3* se caracteriza por cifras altas de GGT.

Se han descrito varios tipos de anomalías congénitas en la síntesis de ácidos biliares, que se heredan con carácter autosómico recesivo y se manifiestan con cuadro colestásico; se supone que pueden constituir hasta el 5 % de las colestasis no clasificadas del recién nacido y del lactante^{30, 31}.

La imposibilidad de sintetizar ácidos biliares para conjugarse y secretarse por el hepatocito obviamente genera colestasis, dado que la fuerza impulsora en la formación de prácticamente toda la bilis es el transporte de ácidos biliares. Entre estas entidades, se encuentran las deficiencias de 3 beta hidroxil C27- esteroide dehidrogenasa/isomerasa y de delta 4 oxosteroides 5 beta-reductasa. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico induce excreción biliar y reversión de la enfermedad, con un pronóstico aceptable³¹.

La hemocromatosis congénita neonatal es un raro cuadro clínico patológico que se inicia intraútero, de origen desconocido, asociado a siderosis intrahepática y extrahepática, y no afecta el sistema reticuloendotelial. Se ha considerado la hipótesis de una enfermedad gestacional mediada por anticuerpos IgG maternos aloinmunitarios contra el antígeno del hígado fetal (proteína fetal hepática soluble) y una distribución anormal del hierro fetoplacentario^{32,33}. El cuadro clínico se caracteriza por un síndrome de insuficiencia hepática neonatal sin encefalopatía, con edemas, ascitis y anuria, que habitualmente ocasiona la muerte en breve plazo con fallo multiorgánico. Existe anemia, trombocitopenia, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia mixta (alteraciones en la conjugación y excreción, y hemólisis intravascular), hipoglucemia y coagulopatía, con aumento de los niveles de ferritina sérica. Paradójicamente, los niveles de aminotransferasas no están elevados. El diagnóstico en vida se apoyará por la biopsia hepática y del labio inferior, que muestran la saturación de hierro; pero la confirmación solo será posible en la autopsia, al demostrar estas grandes cantidades de hierro también en páncreas, tiroides, miocardio, entre otros órganos. Es característica la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: fibrosis hepática difusa, transformación pseudocolangiolar y gigantocelular de los hepatocitos residuales, colestasis y siderosis acentuada hepática y extrahepática, sin afectación del sistema fagocítico mononuclear³⁴. La terapéutica ensayada, con uso polémico, consiste en un coctel antioxidante en casos poco graves, así como inmunomoduladores, pero el trasplante hepático, si se logra, se asocia a sobrevida en el 50-80 % de los pocos casos comunicados³⁵.

Pronóstico de la hepatitis neonatal

Cuando la afectación necroinflamatoria de los hepatocitos es limitada y no se evidencia fibrosis, o esta es insignificante, el 80 % de los pacientes se recuperarán con buen pronóstico y excelente calidad de vida. Sin embargo, un 20 % de los niños con afectación severa y fibrosis marcada evolucionarán a hepatitis crónica y cirrosis.

Enfoque terapéutico de la colestasis del recién nacido y del lactante³⁶

Luego de identificada la causa de la colestasis, el enfoque terapéutico debe dirigirse inicialmente a tratar la causa, cuando así lo amerita, como los pacientes con galactosemia, algunas hepatitis infecciosas, entre otras, o el tratamiento quirúrgico, que puede ser curativo en casos de coledocolitiasis, trasplante hepático en la AVB, el déficit de alfa 1 antitripsina, entre otros.

El soporte nutricional se fundamenta en la frecuente malnutrición que acompaña al niño desde las primeras semanas. Los requerimientos energéticos se concentrarán en una dieta hipercalórica que aporte cerca de 150 % de las calorías recomendadas para la edad, lo que se logra en las primeras

etapas aumentando el volumen de leche ofrecida, y añadiendo dextrinomaltosa o triglicéridos de cadena media (TCM).

El aporte proteico oscilará alrededor de los 3 g/kg/día, lo que compensa la hipercatabolia y contribuye al crecimiento del lactante; esta cantidad se reducirá a 0,5-1 g/kg/día en casos de encefalopatía.

El 30-50 % de los lípidos se aportará en forma de TCM, sin obviar el aporte de ácidos grasos polinsaturados de cadena larga.

Soporte vitamínico

Vitaminas liposolubles: la vitamina A, de forma profiláctica, se utiliza en dosis de 2 500-5 000 U/día, pero si se comprueba su déficit, es necesario incrementarla a 25 000 U/día. La vitamina D (colecalfiferol) se administra de forma profiláctica a razón de 400-1 200 U/día y si se documenta su déficit, de 1 200 a 5 000 U/día. El aporte profiláctico de vitamina K es de 1-3 mg/día por vía oral; si existe prolongación del tiempo de protrombina, se administrarán 10 mg/día o semanalmente por vía intramuscular. La dosis de la vitamina E en su forma liposoluble es de 50-200 mg/día y en presentación hidrosoluble 15-25 U/kg/día, ambas de administración oral.

Vitaminas hidrosolubles y minerales: se administrará el doble de las recomendaciones diarias, enfatizando en el aporte de 25-100 mg/kg/día de calcio; 25-50 mg/kg/día de fósforo y 1 mg/kg/día de cinc, si se corrobora su déficit. El selenio y el magnesio también se recomiendan.

Terapéutica para el prurito

La colestiramina y el colestipol, el fenobarbital, el ácido ursodesoxicólico y la rifampicina reducen los niveles de las posibles sustancias pruritógenas de acción periférica (tabla 2). En este sentido, se han aplicado también la plasmaféresis y la derivación biliar parcial externa.

Tabla 2 Medicamentos antipruríticos (Tomado de: Carbajo Ferreira AJ, Manzanarea López-Manzanares J. Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestática crónica. An Pediatr. 2003; 58(2): 174-80).

Medicamento	Dosis
Colestiramina	0,5-1 g/kg/día (máx. 12 g/día)
Colestipol	5-20 g/día
Fenobarbital	3-5 mg/kg/día
Ácido ursodesoxicólico	10-15 mg/kg/día (máx. 30-45 mg/kg/día)
Rifampicina	10 mg/kg/día

Otras drogas se han utilizado experimentalmente para reducir el prurito de origen central, como los antagonistas de los opiáceos (naloxona, nalmefene y naltrexona) y antagonistas del receptor de la serotonina (ondansetrón).

Los antihistamínicos (difenhidramina, terfenadina e hidroxicina) han mostrado resultados cuestionables, con un efecto más sedante que antiprurítico.

Cuando el prurito es severo, refractario a los tratamientos ensayados y afecta la calidad de vida del paciente, su persistencia es, por sí sola, indicación de trasplante hepático.

Referencias bibliográficas

1. Alagille D, Odievre M. Enfermedades metabólicas congénitas del hígado. En: Alagille D, Odievre M. Enfermedades del hígado y de las vías biliares en el niño. Barcelona: Editorial Científico Médica; 1987. p. 139-61.
2. Rafeey M, Golzar A, Javadzadeh A. Cholestatic syndromes of infancy. Pak J Biol Sci. 2008;11(13):1764-7.

3. Golalipour MJ, Khodabakhshi B, Ghaemi E. Possible role of TORCH agents in congenital malformations in Gorgan, northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2009;15(2):330-6.
4. Bellomo-Brandao MA, Escanhoela CA, Meirelles LR, Porta G, Hessel G. Analysis of the histological features in the differential diagnosis of intrahepatic neonatal cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(4):478-83.
5. Valdés Landaburo R, Sánchez Pérez F. Evolución de una forma frustrada del síndrome de Alagille. *Medicentro electrónica [serie en Internet]*. 2004 [citado 20 Abr 2009];8(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:
<http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202004/v8n1a04/evolucion62.htm>
6. Sherlock S, Dooley J. El hígado en la infancia y la niñez. En: *Enfermedades del hígado y vías biliares*. Madrid: Marban Libros; 1996. p. 434-51.
7. Bernard O. Neonatal cholestasis: progress 1990-2005. *Arch Pediatr* 2006;13(1):20-3.
8. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:28.
9. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):97-102.
10. Makin E, Quaglia A, Kvist N, Petersen BL, Portmann B, Davenport M. Congenital biliary atresia: liver injury begins at birth. *J Pediatr Surg*. 2009;44(3):630-3.
11. Roach JP, Bruny JL. Advances in the understanding and treatment of biliary atresia. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(3):315-9.
12. Shinkai M, Ohhama Y, Take H, Kitagawa N, Kudo H, Mochizuki K, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):443-50.
13. Haber BA, Erlichman J, Loomes KM. Recent advances in biliary atresia: prospects for novel therapies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17(12):1911-24.
14. Bazlul Karim AS, Kamal M. Cholestatic jaundice during infancy: experience at a tertiary-care center in Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2005;24(2):52-4.
15. Dehghani SM, Haghghat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(36):5893-6.
16. McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, Hall W, Butler K, Coulter-Smith S, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):315.
17. Ruiz-Extremera A, Salmerón J, Rey ML, Torres C, Muñoz de Rueda P, Ocete E, et al. Hepatitis post-transfusional en neonatos encamados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. *Rev Esp Enferm Dig [serie en Internet]*. 2004 [citado 24 Nov 2008];96(12):[aprox. 18 p.]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082004001200004&script=sci_arttext&lng=es.
18. Pinillos-Pisón R; Llorente-Cereza MT; López-Pisón J; Pérez-Delgado R; Lafuente-Hidalgo M; Martínez-Sapiñá A; et al. Congenital infection by cytomegalovirus. A review of our 18 years' experience of diagnoses. *Rev Neurol*. 2009;48(7):349-53.
19. Shibata Y, Kitajima N, Kawada J, Sugaya N, Nishikawa K, Morishima T, et al. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol Immunol*. 2005; 49(8):771-7.
20. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*. 2006;148:322-6.
21. Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada Ruiz S, Martínez A, Racine JD. Seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en púerperas y su impacto neonatal. *An Esp Pediatr [serie en Internet]*. 2007 [citado 30 Nov 2008];66(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en:
<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2248718>
22. Page A, Taylor R, Richters J, Shaw J, Taylor J, Cunningham A, et al. Upstairs and downstairs: socio-economic and gender interactions in herpes simplex virus type 2 seroprevalence in Australia. *Sex Transm Dis*. 2009;36(6):344-9.
23. Wilson SS, Fakioglu E, Herold BC. Novel approaches in fighting herpes simplex virus infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(5):559-68.

24. Stanberry IR. Neonatal Herpes in premature infants: a special problem. *Pediatrics*. 2006;118(6):2543-44.
25. Gorton RL, Moses SE, Zuckerman M. Global burden of herpes simplex type 2. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(6):333-4.
26. Pataki M, Mészner Z, Todorova R. Toxoplasmosis congénita. *Pediatría* [serie en Internet]. 2008 [citado 25 Nov 2008];34(1):[aprox.4 p.]. Disponible en: http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribuna101n7toxop_p33-37/Pediatría01.htm
27. Valdés Landaburo R, Sánchez Pérez. Déficit de alfa 1 antitripsina. Presentación de un niño con esta rara enfermedad. *Medicentro Electrónica* [serie en Internet]. 2006 [citado 20 Abr 2009];10(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.vcl.sld.cu/sitios/medicentro/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202006/vol10n1a06/d9.htm>
28. Chen ST, Chen HL, Su YN, Liu YJ, Ni YH, Hsu HY, et al. Prenatal diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1390-3.
29. Gauthier F, Hadchouel M. Congenital disorders of the biliary ducts. *Rev Prat* 2000;50(19):2142-5.
30. Fischler B, Bodin K, Stjernman H, Olin M, Hansson M, Sjövall J, et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med*. 2007;262(2):254-62.
31. Bouyahia O, Khelifi I, Mazigh SM, Gharsallah L, Chaouachi B, Hamzaoui M, et al. Cholestasis in infants: a study of the Children's Hospital of Tunisia. *Tunis Med*. 2008;86(2):128-35.
32. Gebara E, Fernández M, Rojas E, Afazani A, Ciocca M, Bosaleh A, et al. Hemocromatosis neonatal. Una causa de fallo hepático in útero. *Arch Argent Pediatr* [serie en Internet]. 2008 [citado 30 Nov 2008];106(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000200012
33. Whittington PF, Mallad P. Neonatal hemochromatosis: is it an alloimmune disease? *J Pediatr Nutr*. 2005;40:544-9.
34. Knisely AS, Mieli-Vergani G, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:877-89.
35. Grabhorn E, Richter A, Burdelski M, et al. Neonatal hemochromatosis: long term experience with favorable outcome. *Pediatrics*. 2006;118:2060-5.
36. Carbajo Ferreira AJ, Manzanera López-Manzanares J. Tratamiento médico y soporte nutricional del paciente con enfermedad colestática crónica. *An Pediatr*. 2003;58(2):174-80.

Recibido: 23 de julio de 2009

Aprobado: 4 de septiembre de 2009