



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

# Valoración y manejo de la colestasis: Documento de consenso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP)



Maria Mercadal-Hally<sup>a,b,\*</sup>, Inés Loverdos<sup>b,c</sup>, Joaquín Reyes-Andrade<sup>d,e</sup>, Samuel Héctor Campuzano Martín<sup>e,f</sup>, Ana Moreno-Álvarez<sup>b,g</sup>, Ana María Vegas-Álvarez<sup>h,i</sup> y Ana Pilar Galera Peinado<sup>i,j</sup>

<sup>a</sup> Unidad Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Grupo de trabajo de Hepatología, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, España

<sup>c</sup> Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Instituto Hispalense de Pediatría, Sevilla, España

<sup>e</sup> Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición SEPEAP, España

<sup>f</sup> Centro de Salud Casco Vello, Vigo, Pontevedra, España

<sup>g</sup> Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Área Sanitaria A Coruña-Cee, A Coruña, España

<sup>h</sup> Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>i</sup> Grupo de trabajo de Gastroenterología y Nutrición AEPAP, España

<sup>j</sup> Centro de Salud Bellavista, Sevilla, España

Recibido el 12 de julio de 2025; aceptado el 19 de septiembre de 2025

## PALABRAS CLAVE

Colestasis;  
Prurito;  
Consenso;  
Diagnóstico;  
Manejo

**Resumen** La colestasis indica disfunción hepatobiliar y es siempre patológica. 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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mariamargaret.mercadal@vallhebron.cat](mailto:mariamargaret.mercadal@vallhebron.cat) (M. Mercadal-Hally).

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.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Cholestasis;  
Pruritus;  
Consensus;  
Diagnosis;  
Management

## Assessment and Management of Cholestasis: Consensus Document of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHP), the Spanish Association of Primary Care Pediatrics (AEPap) and the of Outpatient and Primary Care Pediatrics (SEPEAP)

**Abstract** Cholestasis is indicative of hepatobiliary dysfunction and is always pathological. Early detection helps improve the prognosis of some of the 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 diseases. The objective of this document is to provide consensus-based recommendations for the adequate management of cholestasis based on the review of the current evidence. A working group was created for the purpose, with participation of members of the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Spanish Association of Outpatient and Primary Care Pediatrics and the of Outpatient and Primary Care Pediatrics. The group established 26 recommendations to guide management in everyday clinical practice in both primary care and hospital settings.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La colestasis indica disfunción hepatobiliar y en la edad pediátrica es poco común, pero potencialmente grave. La colestasis afecta cerca de uno de cada 25.000 recién nacidos (RN), siendo la atresia de vías biliares, la causa más común en lactantes<sup>1</sup>. Es crucial realizar un diagnóstico precoz para el correcto manejo y mejora del pronóstico en estos pacientes. El objetivo de este documento es establecer mediante el consenso de pediatras expertos en atención primaria y en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, un adecuado diagnóstico y manejo de la colestasis (fig. 1).

## Metodología

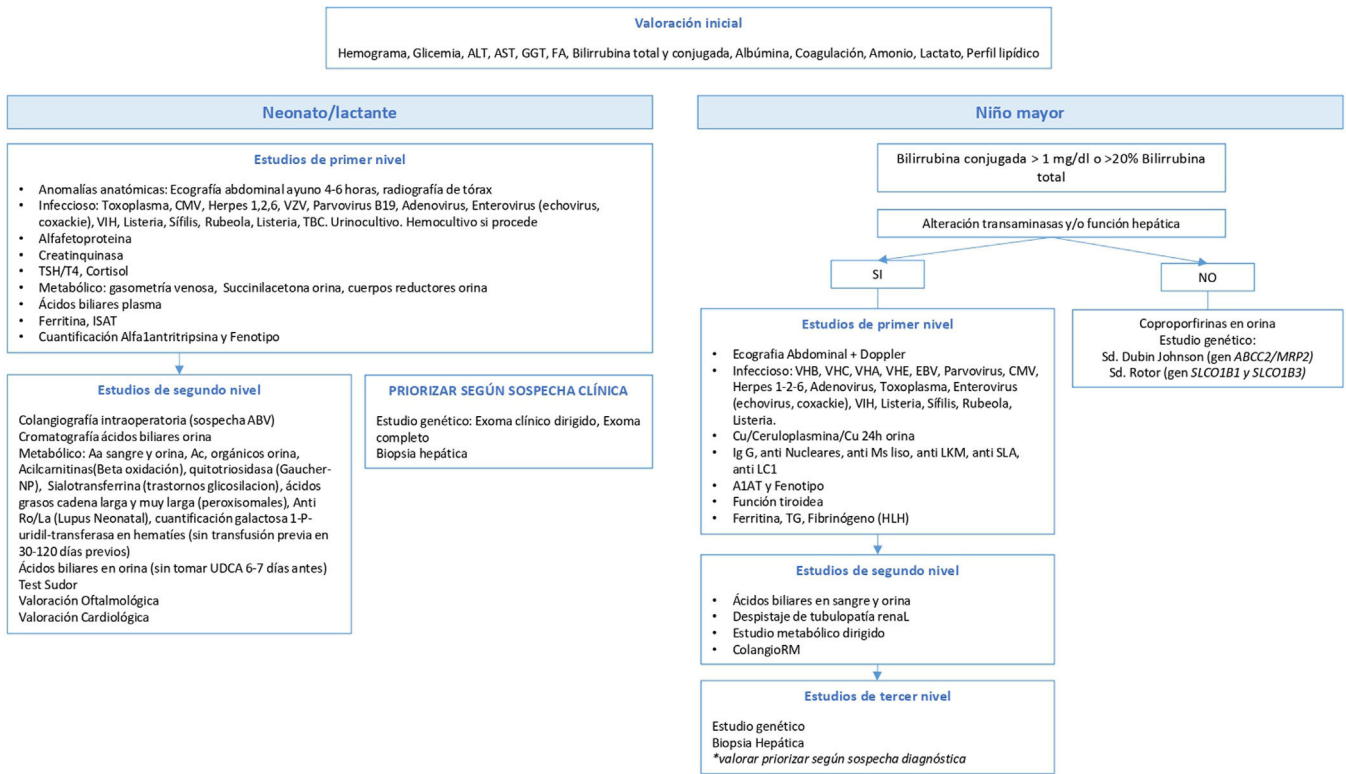
Se estableció un grupo de trabajo con 7 miembros, representando a la Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Se plantearon 12 preguntas clínicas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

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed®, incluyendo el periodo 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 castellano, 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. Aquellos excluidos no se adecuaban a la población pediátrica, cubrían temática no relacionada con la colestasis o presentaban limitaciones metodológicas.

## 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 (Microsoft® 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). El documento de consenso completo puede consultarse



**Figura 1** Algoritmo diagnóstico de la colestasis.

CMV: citomegalovirus; VZV: virus de la varicela; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ISAT: índice de saturación de transferrina; ABV: atresia de vías biliares; UDCA: ácido ursodesoxicólico; VHB: virus de la hepatitis B; VHA: virus de la hepatitis A; VHE: virus de la hepatitis E; EBV: virus de Epstein Barr; Cu: Cobre; anti Ms liso: anticuerpos anti músculo liso; anti LKM: anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón; anti SLA: anticuerpos anti antígeno hepático soluble; anti LC1: anticuerpos anticitosol hepático tipo 1; A1AT: alfa 1 antitripsina; HLH: linfocitosis hemofagocítica.

en las páginas web de cada una de las sociedades científicas participantes.

### La colestasis a nivel bioquímico

La colestasis se define como una alteración en el flujo biliar que puede manifestarse con 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<sup>1-3</sup>.

A nivel bioquímico se define como una hiperbilirrubinemia conjugada o directa (bilirrubina conjugada > 1 mg/dl o más del 20% de la total), y habitualmente con elevación de ácidos biliares en suero. Otros marcadores de colestasis son las enzimas gamma-glutamyltransferasa (GGT), la fosfatasa alcalina (FA) y la elevación de sustancias habitualmente excretadas por la bilis, como el colesterol<sup>1-3</sup>.

El valor de referencia de la GGT varía con la edad, y puede ser inducida por el alcohol y los fármacos, lo que dificulta su interpretación<sup>4</sup>. Los intervalos de referencia pediátricos en la población sana no están claramente establecidos<sup>4-8</sup>. Adeli et al. fijaron los siguientes límites superiores de la normalidad, estratificado por grupos de edad, en la población sana: 219 U/l en RN de 0-

15 días; 127 U/l de 15 días a un año; 20 U/l de uno a 18 años<sup>5</sup>.

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<sup>9</sup>. Por consiguiente, la GGT es un marcador más específico de colestasis que la FA en pediatría<sup>4,9</sup>.

### Recomendaciones

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

### Causas de colestasis

La etiología de la colestasis varía en función de la edad. El RN-lactante presenta una inmadurez hepática que predispone al desarrollo de colestasis. Suele tratarse de una colestasis transitoria que se resuelve cuando lo hacen los factores precipitantes (prematuridad, hipoxia grave, cardiopatía, sepsis, cirugía, fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada). En ausencia de factores predispo-

**Tabla 1** Causas de colestasis en el recién nacido/lactante y genes asociados

| Trastorno  | Gen      | Trastorno  | Gen                     | Trastorno   | Gen  |
|--|----------|--|-------------------------|---|--|
| <b>Colestasis extrahepáticas</b>   |          | <b>Defectos tight junctions</b>                            |                         | <b>Enfermedades de depósito lisosomal</b>                             |  |
| Atresia biliar   | -        | Déficit TJP2 (CIFP4)                                       | TJP2                    | Niemann-Pick Tipo C   | NPC1; NPC2   |
| Quiste del colédoco  | -        |  |                         |   |  |
| Colelitiasis, Coledocolitiasis   | -        |  |                         |   |  |
| Síndrome de bilis espesa/tapón mucoso  | -        |  |                         |   |  |
| Perforación congénita del conducto biliar común  |          |  |                         |   |  |
| <b>Colestasis Intrahepáticas</b>   |          | Déficit USP53 (CIFP7)                                      | USP53                   | Niemann-Pick Tipo A y B   | SMPD1  |
| <b>Infecciones</b>   |          | Síndrome de NISCH  | CLDN1                   | Déficit de lipasa ácida lisosomal (Enfermedad de Wolman)              | LIPA   |
| Connatal (TORCH) o posnatal: CMV, Herpes virus 1-2-6, toxoplasma, rubeola, parvovirus B19, enterovirus (coxsackie, echovirus), adenovirus, sífilis, VIH, listeria, SARS-CoV-2, TBC congénita | -        | <b>Defectos síntesis y conjugación de ácidos biliares</b>  |                         | Enfermedad de Gaucher   | GBA<br>PSAP (codifica su proteína activadora (saposina C)) |
| <b>Tóxicos y causas secundarias</b>  |          | Déficit 3-β-HSD-oxidoreductasa, CBAS1                      | HSD3B7                  | <b>Enfermedades mitocondriales</b>                                    |  |
| Colestasis asociada a nutrición parenteral; fármacos y drogas (ceftriaxona, eritromicina, rifampicina, furosemida); obstrucción intestinal; cardiopatías; neoplasias; asfixia perinatal      | -        | Déficit D4-3-oxosteroide 5 β-reductasa, CBAS2              | AKR1D1                  | Síndrome de depleción de DNA mitocondrial                             | POLG, DGUOK, MPV17   |
| Inmadurez hepática (prematuridad)  |          |  |                         |   |  |
| <b>Colestasis y afectación otros órganos</b>   |          | Déficit Oxisterol-7α-hidroxilasa                           | CYP7B1                  | SUCLG1, C10ORF2, factor de elongación F1, deficiencia de TRMU y BCS1L | SUCLG1, C10ORF2, EGF1, TRMU, BCS1L                         |
| Déficit alfa-1-antitripsina  | SERPINA1 | Déficit 2-metilacil-CoA racemasa, CBAS4                    | AMACR                   | <b>Defectos mitocondriales de la oxidación de ácidos grasos</b>       |  |
| Fibrosis Quística  | CFTR     | Déficit BAAT   | BAAT                    | Déficit LCHAD/MTP   | HADHA, HADHB   |
| <b>Defecto transportadores canaliculares (ácidos biliares o fosfolípidos)</b>  |          | Déficit BACL   | SLC27A5                 | <b>Enfermedades peroxisomales</b>                                     |  |
| CIFP1; déficit FIC1  | ATP8B1   | Xantomatosis Cerebrotendinosa                              | CYP27A1                 | Enfermedades del espectro Zellweger                                   | Genes PEX  |
| CIFP2; déficit BESEP   | ABCB11   | <b>Defectos desarrollo biliar</b>                          |                         | <b>Aminoacidopatias</b>   |  |
| CIFP3; déficit MDR3  | ABCB4    | Síndrome de Alagille                                       | JAG1, NOTCH 2           | Malabsorción primaria de ácidos biliares                              | SLC51B   |
| CIFP5; déficit FXR   | NR1H4    | Colangitis Esclerosante Neonatal                           | DCDC2                   | Síndrome biliar, renal, neurológico y esquelético; OMIM 619534        | TTC26  |
| CIFP6  | MYO5B    | Colangitis Esclerosante Neonatal ictiósica                 | CLDN1                   | <b>Alteración metabolismo de los Hidratos de Carbono</b>              |  |
| Déficit LRS  | LRS      | Síndrome ARC (Artrogriposis, disfunción renal, colestasis) | VPS33B (VIPAR), VIPAS39 | Galactosemia clásica  | GALT   |

Tabla 1 (continuación)

| Trastorno  | Gen   | Trastorno  | Gen                    | Trastorno   | Gen   |
|--|---|--|------------------------|---|---|
| CIFP8; déficit KIF12                             | KIF12   | Poliquistosis hepatorenal autosómica recesiva (Síndrome de Caroli)       | PKHD1                  | Enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo 4 | GBE1  |
|  |   | Ciliopatías (ducto biliar CIFP9)   | Varios genes (ZFYVE19) | Trastornos congénitos de la glicosilación           | Diferentes genes  |
| <b>Trastornos hematológicos e inmunomediados</b> |   | <b>Defecto metabolismo polioles y pentosas</b>                           |                        | <b>Síndromes con colestasis</b>                     |   |
| Linfocitosis hemofagocítica                      | Diferentes genes. Ej: e.g., PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, RAB 27, XL |  |                        | Síndrome de Down y Síndrome de Edwards              | Trisomía 21 y 18  |
| Hemocromatosis neonatal (GALD y no GALD)         | No GALD Ej: DGUOK, SRD5B1, BCS1L                                    | Déficit de transdolasa   | TALDO111               | Síndrome de Kabuki                                  | KMT2D, KDM6A, MLL2  |
| Lupus congénito                                  | -   | <b>Defectos de tráfico celular</b>                                       |                        | Síndrome de Noonan                                  | PTPN11, SOS1, RAF1 y KRAS   |
| Colestasis posthemolítica                        | -   | Deficiencia de NBAS  | NBAS                   | Síndrome de Aagaenæs                                | LSC1, CCBE1   |
| <b>Trastornos del metabolismo del colesterol</b> |   | Síndrome de CALFAN (Colestasis, fallo hepático agudo, neurodegeneración) | SCYL1                  | <b>Enfermedad endocrinológica</b>                   |   |
| Síndrome de Smith-Lemli-Opitz                    | DHCR7   | <b>Otros</b>   |                        | Alteración tiroides                                 | Distintos genes en HTC; Ej: FOXE1, NKX2-1/5, PAX8, SLC26A4, TSHR                      |
| Aciduria mevalónica                              | MVK   | Déficit de SLC51A  | SLC51A                 | Panhipopituitarismo                                 | Diferentes genes en formas genéticas. Ej: HESX1, PROP1, POUF1, LHX3, LHX4, GLI2, SOX3 |
| <b>Defectos del ciclo de la urea</b>             |   | Malabsorción primaria de ácidos biliares                                 | SLC51B                 |   | Monogénicas, ej: POR, MC2R, MRAP, StAR, AYP11A1, NNT, TRXR2                           |
| Defectos del ciclo de la urea                    | OTC, ASS, ASL; ARG  | Síndrome biliar, renal, neurológico y esquelético; OMIM 619534           | TTC26                  | Insuficiencia adrenal                               | Sindrómicas, ej CDKN1C, MCM4, SAMD9, SGPL1  |
| Deficiencia de citrina (NICCD)                   | SLC25A13  | Síndrome de MEDNIK   | AP1S1                  |   |   |

TORCH: toxoplasma, rubeola, 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 inmunoreactiva; PDT: prueba del taló; CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; AFP: alfa-fetoproteína; HTP: hipertensión portal; ABo: ácidos biliares orina; EM: espectrometría 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 aloinmune gestacional.

mentes, la colestasis puede producirse por múltiples causas de origen tanto intra, como extrahepático (tabla 1)<sup>1,2,10,11</sup>. Entre ellas, la causa más frecuente es la atresia de vías biliares (AVB) (25-40%), seguida por los trastornos genéticos/metabólicos (colestasis intrahepática familiar [CIFP], déficit de alfa-1-antitripsina...)<sup>10,12,13</sup>.

La etiología en el niño mayor (tabla 2) se puede clasificar en 2 grupos en función de si existe o no hipertransaminasemia<sup>2,14</sup>.

## Recomendaciones

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

## Evaluación de la ictericia neonatal

Las causas más frecuentes de ictericia no colestásica en el RN son la ictericia fisiológica del RN y la ictericia prolongada por lactancia materna.

Por el contrario, la ictericia colestásica es siempre patológica, y hay que investigar su etiología. Es fundamental el diagnóstico precoz de aquellas entidades susceptibles de tratamiento como es el caso de la AVB, dado que una intervención quirúrgica temprana (primeras 6 semanas) influye positivamente en su pronóstico<sup>15</sup>.

El papel del pediatra de atención primaria es determinante en la identificación precoz de los casos de ictericia colestásica. Por este motivo, debe descartarse colestasis en todo RN con ictericia prolongada (más de 15 días de vida). Si el RN está siendo alimentado con lactancia materna y no hay signos de alarma (estancamiento ponderal, acolia, coluria, visceromegalías y/o distensión abdominal), las guías internacionales recomiendan realizar control analítico (bilirrubina total y directa) a las 3 semanas de vida si la ictericia persiste<sup>1</sup>.

## Recomendaciones

1. Recomendamos descartar colestasis mediante la determinación de bilirrubina total y conjugada, en todo RN 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.
2. Recomendamos realizar análisis de sangre de forma urgente ante la presencia de signos de alarma, independientemente de la edad del lactante.
3. Desaconsejamos el uso de bilirrubinómetros transcutáneos para el cribado de colestasis en el lactante.

## Evaluación inicial del paciente con sospecha de colestasis

Ante un paciente con sospecha de colestasis debemos centrarnos en 3 puntos clave para su evaluación: una anamnesis detallada, una exploración física exhaustiva y una bioquímica hepática<sup>1,16</sup>. Dentro de la anamnesis es especialmente importante recoger la historia pre, peri y posnatal del

paciente, así como los antecedentes familiares (tabla 3)<sup>16</sup>. Los signos y los 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 (tabla 4)<sup>1</sup>. La hipocolia puede ser infraestimada<sup>1,17</sup>, por lo que se recomienda el uso de tarjetas colorimétricas de heces<sup>1</sup> o aplicaciones móviles (p. ej., PopòApp®) para su evaluación.

La exploración física debe ser detallada por aparatos<sup>1,2</sup>, valorando la presencia de hepatoesplenomegalia, otros signos de hipertensión portal y fallo de medro, entre otros (tabla 4)<sup>14</sup>.

A nivel analítico, el estudio inicial debe incluir la determinación de la bilirrubina total y conjugada junto con una función hepática completa. No obstante, salvo sospecha de ictericia fisiológica neonatal o por lactancia materna, es pertinente solicitar en el análisis inicial pruebas de estudio etiológico de primer nivel ya que la colestasis precisa un estudio preferente.

## Recomendaciones

1. 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.
2. 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 hipocolia.
3. Proponemos la inclusión de las tarjetas colorimétricas de heces en la cartilla de salud infantil para detección de hipo-acolia por los cuidadores.

## Estudio del paciente pediátrico con colestasis

El diagnóstico diferencial de las distintas entidades que causan colestasis puede ser complejo. Ante un lactante con colestasis confirmada es prioritario el diagnóstico precoz de aquellas enfermedades 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 (fig. 1). 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 (fig. 1).

En todos los pacientes con colestasis se debe realizar un análisis inicial, que incluya un perfil hepático completo (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, GGT, FA, bilirrubina total/conjugada, glucosa, albúmina, coagulación). En el caso del lactante, es importante revisar el resultado del cribado metabólico neonatal<sup>1</sup>.

Las pruebas de imagen son especialmente relevantes para descartar la presencia de causas anatómicas de colestasis<sup>3</sup>. La *ecografía abdominal* en ayunas (mínimo 4h) es una prueba sencilla, no invasiva y útil como primer estudio de imagen para descartar una causa obstructiva, lesiones del árbol biliar o quiste de colédoco. Varios hallazgos ecográficos son sugestivos de atresia de vías biliares, aunque ninguno permite establecer el diagnóstico definitivo<sup>18</sup>. La *colangiografía intraoperatoria* se considera la prueba de

**Tabla 2** Causas de colestasis en el niño

| Colestasis extrahepáticas (por obstrucción biliar)                   | Colestasis intrahepáticas (por lesión hepatocelular)                                    |  |   |
|--|---|--|---|
| Colelitiasis   | <i>Infecciones</i>  | <i>Defecto transportadores canaliculares (ácidos biliares o fosfolípidos) y defectos tight junctions</i>   | <i>Colestasis y afectación de otros órganos</i>                     |
| Colecistitis calculosa o acalculosa                                  | Hepatitis viral aguda y crónica, sepsis   | Déficit FIC1: colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIC1) y colestasis intrahepática del embarazo (CIE) tipo 1  | Fibrosis quística (CFTR3)   |
| Quiste del colédoco  | <i>Autoimmune</i>   | Déficit BSEP: BRIC2 y CIE tipo 2   | Déficit de alfa-1-antitripsina (SERPINA 1)                          |
| Estenosis biliar   | Hepatitis autoinmune con o sin colangitis esclerosante                                  | Déficit MDR3: CIFP 3, BRIC3, CIE tipo 3, colestasis inducida por medicamentos, síndrome LPAC (síndrome de fosfolípidos bajos asociados a colestasis), cirrosis (con sobrecarga de cobre)     | <i>Hematológicas e inmunomediados</i>                               |
| Colangitis esclerosante primaria y secundaria                        | <i>Tóxicos y secundarias</i>  | Déficit TJP2: CIE  | Enfermedad de injerto contra huésped (trasplante médula ósea)       |
| Biliopatía portal  | Tóxicos (productos de herbolario) y fármacos (paracetamol, isoniácida, ácido valproico) | Déficit de FXR: colelitiasis, CIE  | Síndrome hematofagocítico   |
| Tumores de la vía biliar (rabdomiosarcoma, colangiocarcinoma)        | Hepatopatía por fracaso intestinal y nutrición parenteral prolongada                    | CIFP 6: colestasis en 1 <sup>er</sup> y 2. año de vida   | <i>Otras</i>  |
| Compresiones de la vía biliar por neoplasias (linfoma), tuberculosis | Insuficiencia cardíaca e hipoperfusión  | Déficit de USP53: BRIC-like en niños y adultos   | Infiltración tumoral: hepáticos primarios (linfoma) o metástasis    |
| Pancreatitis autoinmune IgG4 asociada a colangitis esclerosante      | <i>Defectos del desarrollo biliar</i>   | <i>Otros trastornos genético-metabólicos</i>   | Hipotiroidismo  |
| Colangiopatía asociada a VIH   | Síndrome de Alagille (JAG1, NOTCH 2)  | Enfermedad de Wilson (ATP7B), tirosinemia (FAH), fructosemia (ALDOB), enfermedades mitocondriales (POLG, DGUOK, MPV17, SUCLG1, C10ORF2, EGF1, TRMU, BCS1L), Niemann-Pick Tipo C (NPC1, NPC2) | Con función hepática normal (hiperbilirrubinemia conjugada aislada) |
| Ascaridiasis biliar  | Escasez ductal no sindrómica de los conductos biliares intrahepáticos                   | <i>Alteraciones vasculares</i>   | Síndrome de Dubin-Johnson (gen ABCC2)                               |
|  | Poliquistosis hepatorenal autosómica recesiva (genes PKHD1, DZIP1L)                     | Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva (antecedente de quimioterapia), biliopatía portal, hemangiomas   | 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.

Indicadas solo abreviaturas de las proteínas, no de los genes.

**Tabla 3** 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 materna 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 cardiaca o vascular)
- Consanguinidad (mayor riesgo de enfermedades genéticas o metabólicas)

*Historia neonatal*

- Uso medicación (incluir suplementos de vitamina K)
- Test de 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
- Prueba del talón
- Necesidad de cirugía (enterocolitis necrosante, 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

referencia para diagnosticar la atresia biliar, por lo que no debe demorarse si la sospecha es alta<sup>3</sup>.

## Recomendaciones

1. Ante una colestasis recomendamos 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).
2. 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.

## Derivación al gastroenterólogo/hepatólogo pediátrico

La detección temprana de la colestasis y su diagnóstico etiológico son una prioridad, por lo que ante una colestasis confirmada, se recomienda iniciar su estudio de forma preferente por un gastroenterólogo o hepatólogo pediátrico<sup>1</sup>.

Ante determinadas circunstancias (colestasis del lactante, datos clínicos o analíticos de fallo hepático asociado,

inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria o sospecha de enfermedad tumoral) el paciente deberá ser ingresado en un centro hospitalario de referencia y su estudio deberá realizarse de forma inmediata<sup>19</sup>.

## Recomendaciones

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

## Estudio genético

Se estima que entre el 25 y el 50% de los casos de colestasis se deben a mutaciones genéticas identificables. Estas involucran una amplia variedad de genes que tienen un efecto directo o indirecto sobre la síntesis, el transporte y el flujo de la bilis. Una vez descartadas causas quirúrgicas (AVB...), infecciosas y secundarias, lo más probable es que, en edad pediátrica, la colestasis se deba a una enfermedad hepática genética monogénica (tablas 1 y 2)<sup>10</sup>. El papel del gene-



**Tabla 4** Síntomas acompañantes y signos que valorar en los pacientes con 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: Síndrome de Alagille, Síndrome de 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

*Abdomen*

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

*Corazón*

- Soplo cardíaco: AVB (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

ARC: síndrome artrogriposis, disfunción renal, colestasis; AVB: atresia de vías biliares; CIFP: colestasis intrahepática familiar progresiva; FQ: fibrosis quística.

tista es fundamental para determinar el estudio genético más adecuado para cada situación.

**Recomendaciones**

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

**Biopsia hepática**

El avance en los métodos de diagnóstico no invasivos (estudios bioquímicos, técnicas de imagen y análisis genéticos) ha hecho que el papel de la biopsia hepática pase a un segundo nivel<sup>20,21</sup>. Debería realizarse en aquellos casos en los que los resultados de los estudios complementarios no identifican una etiología específica, y en los casos en los que sea

necesario conocer con más precisión el grado de afectación hepática<sup>1,10</sup>. En la [tabla 5](#) se muestran los posibles hallazgos en la biopsia diferenciados por enfermedades.

**Recomendaciones**

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

**Soporte nutricional en el paciente con colestasis**

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. En estos pacientes la malnutrición es frecuente y tiene un origen

**Tabla 5** Hallazgos en la biopsia hepática en las principales causas de colestasis

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

BSEP: bile salt export pump; MDR3: multidrug resistance protein 3; PAS: tinción Periodic Acid-Schiff.

multifactorial<sup>22</sup>; además presentan un aumento de hasta un 30% del gasto energético en reposo<sup>11,23</sup>. En presencia de hipertensión portal, la congestión de la mucosa intestinal produce una enteropatía malabsortiva<sup>22</sup>.

Por otra parte, la reducción de sales biliares en el intestino conlleva una malabsorción de las grasas<sup>11,13</sup>. Esto puede provocar déficit de vitaminas liposolubles con riesgo de desarrollar coagulopatía, raquitismo y alteración en las funciones neurológicas, inmunológicas y visuales<sup>24</sup>.

Al valorar el estado nutricional de estos pacientes hay que considerar que el peso y sus parámetros derivados pueden infraestimar el diagnóstico de malnutrición aguda al estar condicionados por la presencia de ascitis, edema o visceromegalias<sup>25,26</sup>. Una alternativa para valorar el estado nutricional a corto plazo puede ser el perímetro braquial o circunferencia media del brazo, que ha sido validada como marcador de desnutrición en los pacientes con colestasis crónica<sup>26</sup>.

Para la valoración analítica del estado nutricional, además de los parámetros habituales es necesario monitorizar los niveles de vitaminas liposolubles (tabla 6)<sup>11,24,27</sup>.

Se recomienda incrementar el aporte calórico (se estima un 130% de la ingesta recomendada para el peso ideal)<sup>23,25</sup>, y modificar el aporte de lípidos de la dieta, basándose en triglicéridos de cadena media (TCM) que se absorben por difusión pasiva. No se aconseja restricción del aporte proteico<sup>22</sup>. Se recomienda mantener la lactancia materna, siendo posible asociar un suplemento de TCM y fortificante<sup>20</sup>. En el caso de precisar fórmula debería valorarse aquella en la que el aporte graso se base en los TCM, empleando con frecuencia fórmulas con un cierto grado de hidrólisis proteica<sup>28</sup>. En los pacientes con colestasis es preciso suplementar con vitaminas liposolubles, y valorar la necesidad de calcio debido al riesgo de afectación de la densidad mineral ósea<sup>25,29</sup>.

## Recomendaciones

- 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.

## Manejo del prurito colestásico

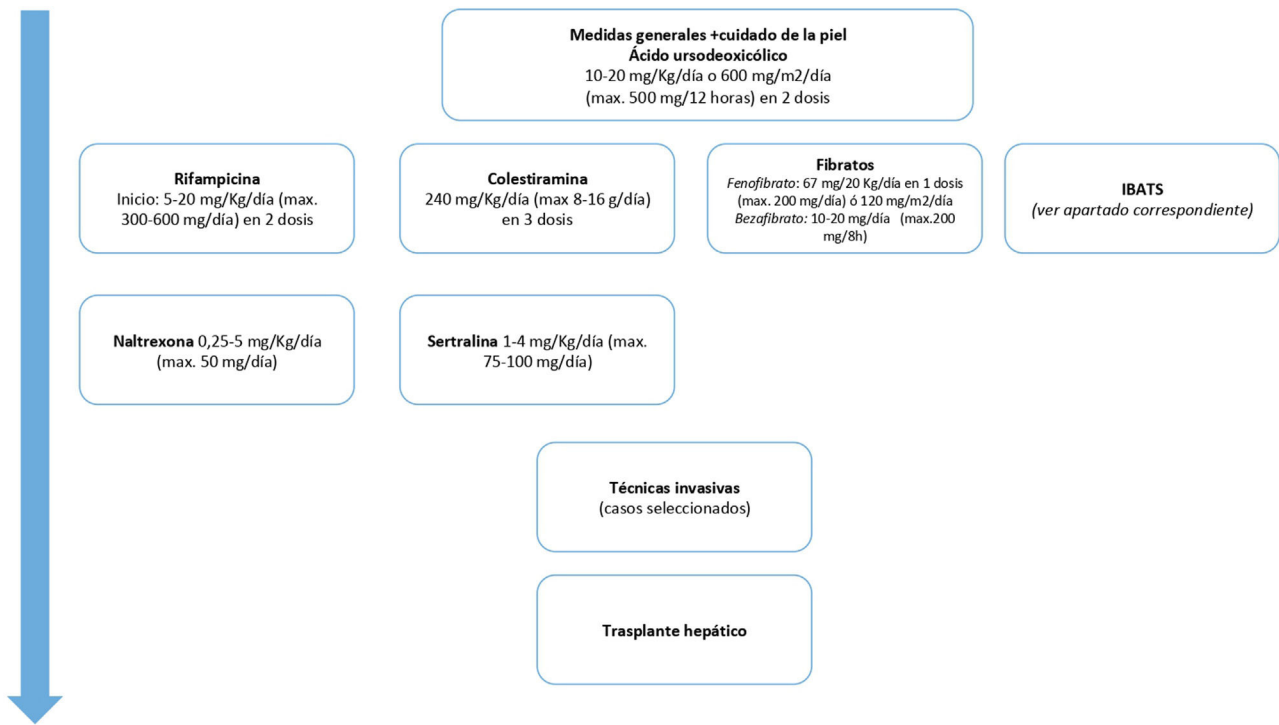
El prurito constituye uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con colestasis. Puede llegar a ser invalidante. Su patogenia es compleja, multifactorial y no está claramente elucidada. Se debe al acúmulo de sustancias pruritogénicas (ácidos biliares, ácido lisofosfatídico...), cuyos niveles circulantes no siempre se correlacionan con la intensidad del prurito<sup>30</sup>. Para optimizar el tratamiento del prurito es necesario disponer de una herramienta objetiva de medida. Existen diferentes escalas de valoración del prurito como la escala Itch-Ro o la PRUCISION validadas en pediatría.

El tratamiento farmacológico del prurito es sintomático y tiene como objetivo promover la coleresis, así como modificar la composición del conjunto de ácidos biliares. Es frecuente requerir la combinación de fármacos para incidir en varias de las vías implicadas en el prurito<sup>31,32</sup>. En la figura 2 se plantea un posible esquema de tratamiento con los principales fármacos empleados en el tratamiento del prurito colestásico.

Cuando el tratamiento médico fracasa, se puede recurrir a tratamientos invasivos en casos seleccionados como la derivación biliar con el objetivo de disminuir la reabsorción

**Tabla 6** Principales suplementos multivitamínicos disponibles y composición

| Preparado     | Composición   | Preparado            | Composición  | Preparado | Composición  |
|---------------|---|----------------------|--|-----------|--|
| Hidropolivit® | 1 ml (28 gotas):<br>- Vitamina A: 1.500 UI<br>- Colecalciferol: 600 UI<br>- Vitamina E 10 mg<br>- Riboflavina (Vitamina B <sub>2</sub> ) 2 mg<br>- Piridoxina (Vitamina B <sub>6</sub> ) 1,6 mg<br>- Ácido ascórbico (Vitamina C) 50 mg<br>- Biotina 0,125 mg<br>- Nicotinamida 12,5 mg   | Hidropolivital baby® | 1 ml (30 gotas):<br>- Vitamina A: 400 µg<br>- Tiamina (Vit. B <sub>1</sub> ): 0,6 mg<br>- Riboflavina (Vit. B <sub>2</sub> ): 0,9 mg<br>- Ác. pantoténico (Vit. B <sub>5</sub> ): 6 mg<br>- Vitamina B <sub>6</sub> : 0,6 mg<br>- Vitamina B <sub>12</sub> : 0,7 µg<br>- Vitamina C: 12 mg<br>- Vitamina D: 10 µg (equivalente a 400 UI)<br>- Cinc: 4 mg | FIADEK®   | 1 ml:<br>- Vitamina A (β-caroteno 100%) 2.500 UI<br>- Vitamina D <sub>3</sub> (colecalfiferol) 1.000 UI<br>- Vitamina E (D-α-tocoferol) 50 UI (33,33 mg)<br>- Vitamina K1 (fitomenadiona) 200 µg<br>- Vitamina C (ácido ascórbico) 40 mg<br>- Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) 0,5 mg<br>- Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina) 0,5 mg<br>- Vitamina B <sub>3</sub> (niacina) 6 mg<br>- Vitamina B <sub>6</sub> (piridoxina) 0,6 mg<br>- Vitamina B <sub>8</sub> (biotina) 15 µg<br>- Vitamina B <sub>5</sub> (ácido pantoténico) 3 mg<br>- Cinc 0,39 mg<br>- Selenio 4,4 µg |
|               |   | DEKAs Essential®     | 1 ml:<br>- Vitamina D <sub>3</sub> : 2.000 UI<br>- Vitamina E (tocoferol): 75 UI (50 mg)<br>- Vitamina K: 2 mg<br>- Vitamina A: 2.500 UI   |           |  |
| Protovit®     | 1 ml (24 gotas):<br>- Retinol (Vit. A) 3.000 UI<br>- Tiamina (Vit. B <sub>1</sub> ) 2,0 mg<br>- Riboflavina (Vit. B <sub>2</sub> ) 1,5 mg<br>- Nicotinamida (Vit. PP) 15,0 mg<br>- Piridoxina (Vit. B <sub>6</sub> ) 2,0 mg<br>- Dexpanthenol 10,0 mg<br>- Propilenglicol 220,0 mg<br>- Acido ascórbico (Vit. C) 80,0 mg<br>- Biotina 0,2 mg<br>- Ergocalciferol (Vit. D) 900 UI<br>- Acetato D L-a-tocoferilo (Vit. E) 15,0 mg | DHA vit®             | 1 ml:<br>- Vitamina E: 5 mg<br>- Vitamina A: 175 µg (583 UI)<br>- Vitamina D <sub>3</sub> 10 µg (400 UI)<br>- DHA (ácido docosahexanoico) 40 mg  | Lunafen®  | Una cápsula blanda:<br>- Vitamina A: 2.664 UI<br>- Vitamina D: 10 µg<br>- Vitamina E: 6,7 mg<br>- Ácido ascórbico: 70 mg<br>- Tiamina (Vitamina B <sub>1</sub> ): 2,46 mg<br>- Riboflavina (Vitamina B <sub>2</sub> ): 3,4 mg<br>- Nicotinamida (Vitamina B <sub>3</sub> ): 17 mg<br>- Piridoxina (Vitamina B <sub>6</sub> ): 3,29 mg<br>- Cianocobalamina (Vitamina B <sub>12</sub> ): 2,2 µg<br>- Ácido fólico: 0,6 mg<br>- Hierro: 30 mg<br>- Cinc: 15 mg<br>- Calcio: 125 mg   |



**Figura 2** Esquema de tratamiento del prurito colestásico. IBATS: transportadores de ácidos biliares ileales.

ileal de los ácidos biliares mediante la interrupción de la circulación entero-hepática<sup>33</sup>. Otro tratamiento sería la diálisis extracorpórea con albúmina mediante sistema absorbente recirculante (MARS®), que permite la eliminación de sustancias pruritogénicas mediante unión a la albúmina<sup>34</sup>. El prurito refractario puede condicionar una muy mala calidad de vida por lo que constituye una indicación de trasplante hepático.

### Recomendación

1. Recomendamos el uso de una escala de medición del prurito para monitorizar la respuesta al tratamiento.
2. Aconsejamos incluir en el manejo inicial del prurito colestásico medidas generales para el cuidado de la piel y tratamiento con ácido ursodeoxicólico.
3. Si el prurito no se controla con las medidas iniciales, recomendamos el uso de fármacos habituales y/o los transportadores de ácidos biliares ileales (IBATs) según indicación (ver apartado específico).
4. Ante el fracaso de las medidas farmacológicas, sugerimos plantear métodos invasivos o el trasplante hepático.

### Tratamiento con inhibidores de los transportadores de ácidos biliares ileales

Los IBATs son proteínas localizadas en la superficie luminal de los enterocitos del íleon terminal. Su función es realizar la recaptación de los ácidos biliares, completando la circulación enterohepática. Los inhibidores de los IBATs bloquean esta circulación enterohepática y favorecen la excreción

fecal de ácidos biliares<sup>35</sup>. En esta línea de tratamiento se han desarrollado 2 moléculas comercializadas para su uso en pediatría (odevixibat<sup>35</sup> y maralixibat<sup>36</sup>) cuya indicación ha sido aprobada para la colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP) y el síndrome de Alagille<sup>37</sup>, actualmente de uso hospitalario.

### Recomendaciones

1. Recomendamos valorar el uso de inhibidores de IBATs en los siguientes escenarios:
  - a. Odevixibat está aprobado para de tratamiento en los pacientes con CIFP a partir de los 6 meses de edad con el fin de reducir la concentración de ácidos biliares y el prurito asociado.
  - b. Maralixibat está aprobado para el tratamiento del prurito colestásico en los pacientes con síndrome de Alagille a partir de los 2 meses de edad.

### Transición de pacientes con enfermedades hepáticas colestásicas a las unidades de adultos<sup>38</sup>

#### Recomendaciones

1. Recomendamos guiar la transición por la estabilidad clínica, las capacidades del paciente y el soporte psicosocial.
2. Recomendamos la realización de protocolos de transición que incluyan referentes del equipo de pediatría y de adultos, adaptados a las características de cada centro.

3. Recomendamos la evaluación de la necesidad de atención psicológica y del equipo de trabajo social.

## Conclusiones

La colestasis en pediatría es una entidad infrecuente, pero potencialmente grave. Este consenso proporciona un manejo estructurado que abarca desde el reconocimiento precoz de los signos y síntomas hasta el diagnóstico diferencial y el tratamiento adecuado. Se hace especial hincapié en la detección temprana de causas tratables, como la atresia de vías biliares, dado el potencial impacto en su pronóstico. La colaboración multidisciplinaria y el uso de herramientas diagnósticas específicas (p. ej., estudios genéticos) son esenciales para mejorar el abordaje de estos pacientes.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Maria Mercadal-Hally: colaboración puntual en cursos patrocinados por IPSEN. Advisory board para IPSEN. Ha recibido ayudas para la asistencia a congresos por parte de IPSEN y Mirum.

Inés Loverdos: colaboración puntual en cursos patrocinados por IPSEN y Mirum. Advisory board para Mirum.

Ana Moreno: advisory board para Albireo.

Sin otros conflictos de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de las sociedades científicas que han ofrecido su apoyo a este proyecto (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y la Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria) y a la Dra Monica Rodríguez Salas por su aportación al concepto inicial.

## Bibliografía

- 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;64:154–68.
- de la Vega A, Frauca E. Síndrome colestático Actitud diagnósticoterapéutica. *Pediatr Integral.* 2015;(XIX3):168–79.
- Fernández Tomé L, Frauca Remacha E. Colestasis en el lactante. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:341–60.
- Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase: Value of its measurement in paediatrics. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:22–5.
- 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;54:358–413.
- 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;30:670–2.
- Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, Beken S, Turkyilmaz C, Pasaoglu H, et al. Analysis of serum  $\gamma$ -glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:99–101.
- 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,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology.* 2018;68:1319–30.
- 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.* 5.ª ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. p. 94–106.
- 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;54:40–53.
- 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.
- Gottesman LE, del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr.* 2015;15:192.
- 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;25:75.
- Jagadisan B, Srivastava A. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate? *Indian J Pediatr.* 2016;83:1311–20.
- Schreiber RA, Butler A. Screening for biliary atresia: It's in the cards. *Can Fam Physician.* 2017;63:424–5.
- Catzola A, Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11:1019–30.
- Benchamol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice: Test at 2 weeks. *Can Fam Physician.* 2009;55:1184–92.
- Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:115–28.
- 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 (SEGHPN) Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) and Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *An Pediatr.* 2022;96:448.e1–11.
- Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg.* 2020;29:150945.
- Dezsófi 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;60:408–20.
- 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;13:2785.

23. Haafiz AB. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:1085–94.
24. 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.
25. Larrosa-Haro A, Caro-Sabido EA. Secondary Malnutrition and Nutritional Intervention in Cholestatic Liver Diseases in Infants. *Front Nutr*. 2021;8:716613.
26. 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;92:197–205.
27. 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;26:537–53.
28. Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64:621–39.
29. 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;69:245–57.
30. Thébaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42:103–9.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237–67.
32. 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.
33. Lemoine C, Superina R. Surgical diversion of enterohepatic circulation in pediatric cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29:150946.
34. 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;27:829–34.
35. 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;7:830–42.
36. 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;398:1581–92.
37. 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;40:1812–22.
38. 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;66:976–90.