



## Hepatitis neonatal idiopática

Sindy Ledesma-Ramírez<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

### RESUMEN

La hepatitis neonatal idiopática (HNI) es un término que se usa para describir la colestasis intrahepática neonatal prolongada en los primeros seis meses de vida y cuya lesión histopatológica se caracteriza por la presencia de "células gigantes" en ausencia de otras causas de tipo infeccioso, genético u obstructivo. La frecuencia de HNI es de alrededor de 15% de los casos de colestasis neonatal. La hepatitis neonatal idiopática es un diagnóstico de exclusión en niños con colestasis prolongada. La disminución de su prevalencia se debe a los avances en el diagnóstico bioquímico y genético de enfermedades hereditarias y metabólicas que se presentan durante la infancia temprana. El papel de la biopsia en el diagnóstico de hepatitis neonatal necesita redefinirse para aprovechar el progreso obtenido en los estudios genéticos e inmunohistocímicos en la búsqueda de otras causas de esta entidad. El manejo médico es de soporte para optimizar el crecimiento y desarrollo además del tratamiento de las complicaciones en caso de que se presente enfermedad hepática crónica.

**Palabras clave:** Ictericia, hepatitis neonatal, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

Idiopathic neonatal hepatitis (INH) is a term used to describe prolonged neonatal intrahepatic cholestasis in the first six months of life, whose histopathological lesion is characterized by the presence of "giant cells", in the absence of other causes of type Infectious, genetic or obstructive. The frequency of INH is about 15% of cases of neonatal cholestasis. Idiopathic neonatal hepatitis is a diagnosis of exclusion in children with prolonged cholestasis. The decrease in its prevalence is due to advances in the biochemical and genetic diagnosis of hereditary and metabolic diseases that occur during early childhood. The role of biopsy in the diagnosis of neonatal hepatitis needs to be redefined to take advantage of the progress that has been made in genetic and immunohistochemical studies in the search for other causes of this entity. Medical management is supportive to optimize growth and development, as well as treating complications in case of a chronic liver disease.

**Key words:** Jaundice, neonatal hepatitis, diagnosis, treatment.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de colestasis neonatal está constituido por un grupo de enfermedades que afectan el hígado y la vía biliar durante los primeros tres meses de vida. Se presenta entre 1 y 2,500 recién nacidos vivos. Las causas que lo originan con mayor frecuencia son la atresia de vías biliares (AVB) y la hepatitis neonatal

(HN), pero existen otros trastornos que pueden ser de tipo metabólico, genético o infeccioso.<sup>1</sup>

La hepatitis neonatal idiopática (HNI) es un término que se usa para describir la colestasis intrahepática neonatal prolongada en los primeros seis meses de vida, cuya lesión histopatológica se caracteriza por la presencia de "células gigantes" en ausencia de otras causas de tipo infeccioso, genético u obstructivo.<sup>2,3</sup> Se distinguen dos tipos de HNI de acuerdo con la evolución clínica: la esporádica y la familiar, que representan entre 80 y 20% de los casos, respectivamente.<sup>4</sup>

En general, se considera que la frecuencia de HNI es de alrededor de 15% de los casos de colestasis neonatal. En nuestro país son escasos los reportes de la frecuen-

\* Correspondencia: SLR, sindylera79@hotmail.com

Conflictos de intereses: La autora declara que no tiene.

Citar como: Ledesma-Ramírez S. Hepatitis neonatal idiopática. Rev Mex Pediatr 2016; 83(6):208-214.

[*Idiopathic neonatal hepatitis*]

cia y el pronóstico de las enfermedades colestásicas neonatales. En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) de Occidente entre 2004 y 2006 se reportaron 77 casos de colestasis neonatal, de los cuales 58% correspondió a hepatitis neonatal (45 casos), 25.9% a AVB y el resto a quiste de colédoco 12.9% (10 casos) y neoplasia del hilio hepático 2.6% (dos casos).<sup>5</sup> Mientras que en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI se dio seguimiento de cinco años (2004-2009) a niños con colestasis neonatal; se describieron 64 casos, de los cuales 34 niños (53%) correspondieron a AVB y 30 niños (47%) a HNI. De los pacientes con HNI, 63% (19/30) tuvo un curso clínico favorable con resolución de la colestasis en aproximadamente seis meses después del diagnóstico. Sin embargo, 37% (11/30) mostró colestasis progresiva, con deterioro de la función hepática que progresó a cirrosis biliar en el primer año de vida.<sup>6</sup>

Hasta 1970 la colestasis neonatal tenía un diagnóstico diferencial limitado debido al poco conocimiento de la fisiología hepatobiliar, atribuyéndose hasta 65% de origen idiopático. En los últimos 30 años y gracias al discernimiento de los mecanismos fisiológicos del sistema hepatobiliar y a la biología molecular, disminuyó el porcentaje de pacientes con diagnóstico de HNI.<sup>7,8</sup> Lo anterior permite en la actualidad identificar diversas enfermedades hepatobiliarias cuya manifestación es colestasis intrahepática.<sup>9</sup> Así, los pacientes que antes se diagnosticaban como HNI, ahora se definen como deficiencia de alfa-1-antitripsina (10%), colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) (25%), enfermedad por depósito de hierro o metabólicas (20%), así como infecciones virales (por ejemplo, citomegalovirus o por virus Epstein Barr) (5%). Más recientemente se detectaron casos con defectos en el metabolismo de ácidos biliares.<sup>10</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

La bilis proviene de la secreción de solutos y agua tanto de hepatocitos y colangiocitos. Entre las principales funciones de la bilis y su adecuado flujo se encuentran la excreción de sustancias tóxicas, drogas, endobióticos y xenobióticos, las cuales se conjugan previamente por los hepatocitos para ser eliminados a través del sistema de transporte hepatobiliar hacia el lumen intestinal y por último a las heces.<sup>11</sup> En casos anormales, la acumulación de bilis e hiperbilirrubinemia conjugada es secundaria a disminución en el flujo y/o excreción biliar, traduciéndose en colestasis intrahepática o extrahepática por alteración en la circulación enterohepática.

Los hepatocitos son células polarizadas con una superficie de membrana basolateral que encara al espacio vascular sinusoidal y una superficie apical que encara al canalículo biliar. El canalículo biliar se forma por la unión de las membranas apical o canalicular de dos hepatocitos adyacentes a través de fuertes uniones intercelulares. El epitelio del hepatocito tiene transportadores específicos que están segregados entre los dominios basolateral y apical.<sup>12</sup>

A nivel de la membrana canicular se encuentra el sistema proteico conocido como ABC (*ATP-binding cassette*) que se encarga del transporte y concentración de sales biliares.<sup>13</sup>

El defecto de mecanismos específicos de transporte para cada componente de la bilis conduce a formas hereditarias de enfermedad hepática, que se manifiesta, entre otras, como colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC).<sup>14</sup>

Además de los factores genéticos involucrados en la alteración del transporte hepatobiliar se ha demostrado que la sepsis, la nutrición parenteral total, algunas toxinas y drogas (acetaminofén, rifampicina, etc.) inducen colestasis intrahepática por varios mecanismos de daño funcional o estructural a nivel de las proteínas de transporte biliar.<sup>15-17</sup> Todos estos mecanismos pueden manifestarse como colestasis intrahepática esporádica y hepatitis neonatal.

En la sepsis, la secreción biliar está disminuida debido a una alteración en los receptores nucleares que regulan la transcripción de genes (MRP2, NTPC), los cuales codifican proteínas transportadoras de bilis.<sup>15</sup>

En la nutrición parenteral total hay colestasis intrahepática por varios mecanismos, entre los que se encuentran la pérdida de la ingesta oral, toxicidad de sus componentes químicos, así como la enfermedad subyacente que implicó su uso.<sup>16</sup> Algunas toxinas y drogas (acetaminofén, anticomisiales, quimioterapia) también pueden conducir a colestasis intrahepática, ya sea por daño celular (hepatocito) directo, por alteración en los sistemas intracelulares de conjugación (citocromo P450), producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que amplifican la toxicidad intracelular, daño mitocondrial con nula producción de ATP necesario para el transporte de membrana hepatocelular, o bien por producción indirecta de citocinas con mayor daño celular.<sup>17</sup>

A pesar de los avances, aún persiste un porcentaje (15%) de pacientes con HNI en quienes no se encontró ningún defecto genético. Por lo anterior y dado el aspecto multifacético de este desorden es muy probable que existan genes aún no identificados como causas de colestasis neonatal.<sup>18</sup>

## DIAGNÓSTICO

La evaluación de un paciente con colestasis neonatal puede parecer difícil, debido a la gran variedad de posibles etiologías y la similitud en su presentación clínica. Sin embargo, hay relativamente pocos diagnósticos, ya que la hepatitis neonatal y la atresia de vías biliares que típicamente se presentan en recién nacidos de término, ocupan 70-80% de los casos de colestasis intrahepática y extrahepática.<sup>19</sup>

Una vez que se detectó la presencia de colestasis, el abordaje habitual debe iniciar con la obtención de información, por un lado de la historia clínica sobre algunos antecedentes perinatales (bajo peso al nacer, prematuridad, asfixia perinatal, sufrimiento fetal agudo, tipo de alimentación), familiares (consanguinidad entre los padres, antecedentes de colestasis) y personales patológicos (infección por citomegalovirus, toxoplasma, rubéola, falla para crecer, vómito). Por otro lado, debe hacerse exploración física para evaluar el crecimiento, la coloración de las heces, el estado neurológico, la presencia de ascitis, signos clínicos que sugieran algún otro síndrome (ictiosis, hipertricosis, cutis laxa, cambios esqueléticos o sordera congénita); además del tamaño, posición y consistencia del hígado y bazo. Deberán realizarse pruebas de laboratorio para el diagnóstico temprano de enfermedades como la galactosemia, tirosinemia o sepsis. Estos aspectos permitirán brindar medidas para evitar la progresión del daño hepático de enfermedades cuyo único tratamiento es el trasplante hepático (como las alteraciones en la síntesis y transporte de ácidos biliares, defectos en la embriogénesis y defectos del metabolismo de lípidos).<sup>20</sup>

Se desarrolló un sistema de clasificación que orienta en los aspectos de la fisiopatología y evolución de la enfermedad para establecer registros médicos más precisos, promover el desarrollo de nuevos tratamientos e iniciar ensayos clínicos terapéuticos (*Cuadro 1*).<sup>21</sup>

Dentro de los estudios de laboratorio que pueden ser útiles para evaluar el grado de disfunción hepatobiliar e identificar una etiología, se incluyen las pruebas de función hepática, las cuales de manera general, evalúan tres aspectos: síntesis (niveles séricos de albúmina, tiempo de protrombina y tromboplastina), excreción (niveles de bilirrubina total y directa) y función hepatocelular (enzimas, alanina aminotransferasa [ASA], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina sérica [FA] y gamma glutamil transpeptidasa [GGT]).<sup>22</sup> Otros estudios incluyen biometría hemática, cuenta plaquetaria, urianálisis y tamiz metabólico que orientan a enfermedades

metabólicas (tirosinemia, citrulinemia, galactosemia, fructosemia, glucogenosis, enfermedades por depósito de cobre y colesterol); mientras que los cultivos (de orina y sangre) ayudan en la detección de procesos infecciosos. Por otro lado, también se realiza la determinación de niveles de alfa-1-antitripsina, cloruros en sudor y análisis de mutaciones para descartar enfermedades genéticas (ej. fibrosis quística, PFIC, síndrome de Alagille).<sup>19</sup>

A todo lo anterior, la NASPGHAN (*North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) en sus guías para la evaluación de la colestasis neonatal recomienda realizar a todo recién nacido con colestasis de más de dos semanas y de origen desconocido: ultrasonido abdominal, gammagrafía hepatobiliar y biopsia hepática, los cuales coadyuvarán para establecer el diagnóstico específico.<sup>20</sup>

**Cuadro 1. Clasificación propuesta de los desórdenes asociados a colestasis intrahepática.**

- |                          |   |
|--------------------------|---|
| Persistente o progresiva | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hepatitis neonatal "idiopática"</li> <li>2. Colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC)           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Desórdenes del transporte canalicular               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ácidos biliares                   <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Enfermedad de Byler (PFIC-1) (deficiencia FIC1)</li> <li>b) PFIC 2 (deficiencia BSEP)</li> </ul> </li> <li>2) Fosfolípidos (deficiencia MDR 3)</li> </ol> </li> <li>B. Desórdenes de síntesis de ácidos biliares</li> <li>3. Escasez de conductos biliares intrahepáticos           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Síndrome de Alagille</li> <li>B. Escasez de conductos intrahepáticos "no sindrómica"</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> |
| Transitoria o esporádica | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colestasis asociada a infección           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Bacteriana (sepsis [por ejemplo, IVU], listeria, sífilis, otros)</li> <li>B. Viral (CMV, HS, hepatitis B, VIH, parvovirus B19, otros)</li> </ul> </li> <li>2. Colestasis asociada a toxinas           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Nutrición parenteral total</li> <li>B. Drogas</li> </ul> </li> <li>3. Hipoxia/hipoperfusión</li> <li>4. Idiopática</li> </ol>   |

La histología es un elemento importante para el diagnóstico de las causas de colestasis neonatal. Cuando se evalúa el hígado del neonato, debe tenerse en mente que el parénquima en esta edad tiene una respuesta morfológica limitada ante diferentes tipos de agravio y que una misma etiología puede tener diferentes patrones morfológicos.<sup>23</sup>

En el primer trimestre de vida del lactante con presentación clínica de colestasis neonatal (CN) deberán investigarse tres patrones morfológicos: hepatitis neonatal, obstrucción de la vía biliar extrahepática o ductopenia, a fin de diferenciar entre colestasis intrahepática y extrahepática.<sup>24</sup>

Desde el punto de vista morfológico, la hepatitis neonatal presenta alteraciones lobulillares caracterizadas por transformación gigantocelular de los hepatocitos, necrosis celular focal, agrandamiento celular con balonamiento citoplasmático, colestasis intracelular y canalicular, así como focos de hematopoyesis extramedular. Cabe aclarar que la transformación gigantocelular de los hepatocitos no es exclusiva de la hepatitis neonatal, ya que se observa en los trastornos de la síntesis de ácidos biliares, colestasis intrahepática familiar progresiva, enfermedad de Niemann Pick, deficiencia de alfa-1-antitripsina, sepsis, etc.<sup>25</sup> A pesar de la utilidad del análisis histopatológico aún existe 15% de origen idiopático, lo cual implica que el hígado sufre un proceso inflamatorio de causa desconocida, sin evidencia de bloqueo del árbol biliar.<sup>26</sup> Aunado a lo anterior, debe considerarse que el resultado de la evaluación del grado de daño necroinflamatorio o fibrosis depende de la experiencia del patólogo.<sup>27</sup>

A pesar de la utilidad de la biopsia hepática, algunas enfermedades pueden tener características histológicas similares (por ejemplo, la presencia de células gigantes se observa en sepsis, PFIC, Niemann Pick tipo C y en galactosemia). Por esta razón otras herramientas como la inmunohistoquímica ayudarán a detectar la presencia, por ejemplo, de proteínas de membrana canalicular que transportan ácidos biliares y fosfolípidos.<sup>28</sup>

La inmunofluorescencia directa permite evaluar la expresión en tejido hepático al identificar proteínas de membrana canalicular transportadoras de ácidos biliares y fosfolípidos como la BSEP y MDR3. La ausencia o inmunotinción leve podría desencadenar un defecto genético; sin embargo, si es normal no descarta la alteración de su función. Por lo tanto, es necesaria la secuenciación de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar la presencia de mutaciones específicas en los genes que codifican pro-

teínas de membrana transportadoras de ácidos biliares y fosfolípidos.<sup>29-31</sup>

Los pacientes cuya búsqueda exhaustiva etiológica es negativa van a integrar el grupo de causa idiopática, denominado por algunos autores como "hepatitis neonatal". Otros grupos que toman en consideración la ausencia de un proceso inflamatorio o infeccioso, asociados a una evolución favorable, respaldan la designación de "colestasis neonatal transitoria". Durante las últimas dos décadas una serie de trabajos sobre esta entidad permitió describir las siguientes características clínicas: a) colestasis de comienzo temprano, con frecuencia al finalizar la primera semana de vida y asociada en algunos pacientes a coagulopatía transitoria, vinculada con insuficiencia hepática o coagulación intravascular diseminada; b) ausencia de causas definidas de CN, luego de una valoración diagnóstica minuciosa; c) normalización espontánea de los parámetros clínicos y bioquímicos de función hepática durante el seguimiento; d) el antecedente de una serie de episodios de ocurrencia perinatal incluidos: fenómenos de isquemia/hipoxia del hígado, compromiso hepático por sepsis perinatal o postnatal, disminución del flujo biliar por ausencia de alimentación enteral o por empleo de nutrición parenteral total (*Cuadro 2*).<sup>32</sup>

A la luz de estas evidencias podemos concluir que el diagnóstico de hepatitis neonatal idiopática podrá concretarse al descartar una serie de enfermedades conocidas y vinculadas con el cuadro de colestasis neonatal. Se presenta un algoritmo diagnóstico para evaluar la colestasis neonatal (*Figura 1*).

#### Cuadro 2. Factores asociados a colestasis neonatal transitoria.

- Prematurez
- Retraso de crecimiento intrauterino
- Preeclampsia con hipertensión arterial materna
- Gestación múltiple
- Asfixia neonatal
- Dificultad respiratoria
- Apnea
- Enterocolitis necrosante
- Líquido amniótico meconial
- Hipoglucemias
- Infección bacteriana
- Malformaciones congénitas (cardiacas, digestivas)
- Nutrición parenteral total

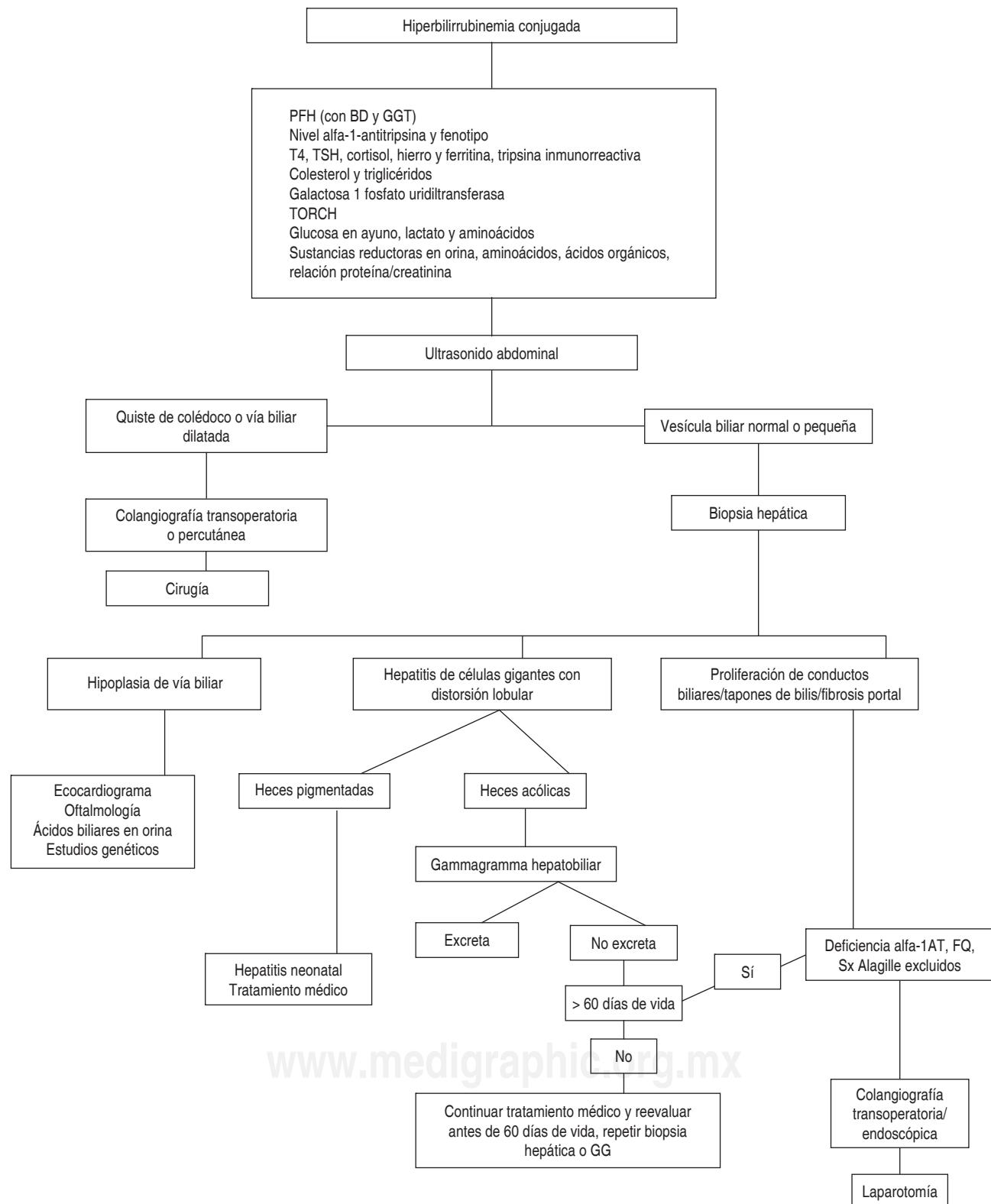


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en colestasis neonatal.

## TRATAMIENTO

El principal objetivo al tratar a un niño con colestasis es el reconocimiento de la(s) enfermedad(es) que tienen un manejo médico específico (por ejemplo, galactosemia, tirosinemia, hipotiroidismo) o quirúrgico (AVB, quiste de colédoco). En la mayoría de los casos, el manejo médico es de soporte para optimizar el crecimiento y desarrollo, además del tratamiento de las complicaciones, como malabsorción de grasas y deficiencia de vitaminas liposolubles, hipercolesterolemia, cirrosis, hipertensión portal y falla hepática. La desnutrición proteico-energética es consecuencia frecuente de enfermedad hepática crónica hasta en 60% de los pacientes.<sup>33</sup> El manejo nutricional se basa en incrementar el aporte energético hasta 140% de la ingestión diaria recomendada para la edad, proteico en 4-5 g/kg/día y promover la absorción de lípidos mediante la administración de triglicéridos de cadena media a través de fórmulas extensamente hidrolizadas. Se recomienda incrementar la densidad calórica a 0.8-1 kcal/mL con miel o aceite de maíz. El prurito causado por colestasis crónica se desarrolla alrededor de los tres meses de edad. El antibiótico rifampicina, que actúa al estimular las vías para el metabolismo de ácidos biliares hidrofóbicos y otros componentes pruritogénicos, puede proporcionar alivio en algunos pacientes a dosis de 10 mg/kg/día. Los agentes quelantes de ácidos biliares, como la colestiramina, pueden ser eficaces, pero son difíciles de administrar, en particular en lactantes. También pueden asociarse a un incremento de la estatorrea y tienen el potencial de producir obstrucción intestinal. El ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar hidrofílico, puede ser útil cuando se administra a dosis de 10-20 mg/kg/día. Se usa para estimular el flujo biliar y desplazar las formas tóxicas de ácidos biliares del hígado, pero es posible que cause diarrea y sea hepatotóxico en pacientes con flujo biliar deficiente. Los procedimientos quirúrgicos de derivación biliar pueden ser exitosos para el alivio de prurito intratable y xantomas en pacientes con colestasis intrahepática severa a través de la eliminación de ácidos biliares hidrofóbicos y otros componentes tóxicos.<sup>34,35</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar del reciente desarrollo en el entendimiento de la fisiopatología de la colestasis intrahepática y la amplia gama de genes que se han identificado como la base molecular para muchas enfermedades colestásicas que previamente eran enigmáticas, aún se requieren

estudios más amplios, ya que existe un pequeño porcentaje de pacientes con hepatitis neonatal idiopática en quienes no se ha encontrado el defecto genético. La hepatitis neonatal es un diagnóstico de exclusión en niños con colestasis prolongada. El pronóstico es bueno con más de 90% de mejoría clínica y bioquímica al año de edad, con bajo riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica. Los factores pronósticos adversos incluyen heces acólicas, características histopatológicas de obstrucción biliar, hepatomegalia e historia familiar de colestasis.

## REFERENCIAS

1. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37(1): 4-21.
2. Suchy FJ. Approach of the infant with cholestasis. In: Suchy FK, Sokol RJ, Balistreri WF. *Disease of the liver.* Ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers 1995; 1: 1357-1512.
3. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2000; 4(4): 753-763.
4. Delleart S. *Neonatal cholestasis.* In: Walker WA, Durie P, Hamilton. *J Pediatr Gastroenterol Disease.* 3a. ed., Ontario: Decker: 2000, pp. 880-894.
5. Larrosa HA. Duodenal tube in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31(S2): 311-315.
6. Flores J, Villasis MA, Ledesma S. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad de niños con colestasis neonatal. Tesis de examen recepcional para la subespecialidad en Gastroenterología Pediátrica. Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. 2009.
7. Suchy FJ, Balistreri WF, Heubi JE, Searcy JE, Levin RS. Physiologic cholestasis: elevation of the primary serum bile acid concentrations in normal infants. *Gastroenterology.* 1981; 80(5 pt 1): 1037-1041.
8. Balasubramanyan N, Shahid M, Suchy FJ, Ananthanarayanan M. Multiple mechanisms of ontogenetic regulation of nuclear hormone receptors during rat liver development. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 288(2): G251-260.
9. Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P, Karpen SJ, Shneider BL, Suchy FJ. Intrahepatic cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology.* 2005; 42(1): 222-235.
10. Balistreri W, Bezerra JA. Whatever happened to "neonatal hepatitis"? *Clin Liver Dis.* 2006; 10(1): 27-53.
11. Suchy FJ et al. *Disease of the liver.* 2001 Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
12. Emerick K, Whittington PF. Molecular basis of neonatal cholestasis. *Pediatr Clin.* 2002; 49(1): 221-235.
13. Efferth T. The human ATP-binding cassette transporter genes: from the bench to the bedside. *Curr Mol Med.* 2001; 11(1): 45-65.
14. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(3): 241-252.
15. Elferink RO. Cholestasis. *Gut.* 2003; 52(Suppl 2): ii42-ii48.
16. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnani S, Leogrande G, Guglielmi A et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis.* 2008; 12: 97-110.
17. Roberts E. Drug induced liver disease. In: Suchy FK, Sokol RJ, Balistreri WF. *Disease of the liver.* 3a. ed, Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2007, pp. 478-512.

18. Thompson RJ, Azebedo RA, Galoppo C, Lewindon P, McKiernan P; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Cholestatic and metabolic liver disease: working group report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 40(Suppl 2): S611-615.
19. El-Youssef M, Whitington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis.* 1998; 18(3): 195-202.
20. Moyer V, Freese DK, Whitington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39(2): 115-128.
21. Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. *J Pediatr.* 2002; 35(Suppl 1): 171-184.
22. Maggiore G, Bernard O, Hadchouel M, Lemonnier A, Alagille D. Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver diseases in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 12(1): 21-26.
23. Jevon GP. *An histologic approach to the pediatric liver biopsy.* Workshop Annual Reunion of the Society for Pediatric Pathology; United States and Canadian Academy of Pathology 2004; mar 6-12; Vancouver, Canada.
24. Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease: part 1. *Pediatr Dev Pathol.* 1998; 1(3): 179-199.
25. Koukoulis G, Mieli-Vergani G, Portmann B. Infantile liver giant cells immunohistological study of their proliferative state and possible mechanisms of formation. *Pediatr Dev Pathol.* 1999; 2(4): 353-359.
26. Dehghani SM, Haghigat M, Imanieh MH, Geramizadeh B. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(36): 5893-5896.
27. Okçu-Hepen A, Erden E, Dogancı T, Kuloglu Z, Kansu A, Genc Y. Nonobstructive neonatal cholestasis: clinical outcome and scoring of the histopathological changes in liver biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2006; 9(1): 44-51.
28. Cormack DH. *La histología y sus métodos de estudio.* Histología de Ham. 9<sup>a</sup> ed. Ed. Harla 1988, pp. 4-28.
29. Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJ et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1999; 117(6): 1370-1379.
30. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001; 120(6): 1448-1458.
31. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, Cebecauerová D, Rayner A, Dutton L et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB 11 mutations in 109 families. *Gastroenterology.* 2008; 134(4): 1203-1214.
32. Ciocca M, Alvarez F. Colestasis neonatal transitoria. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(2): 163-166.
33. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr.* 2011; 170: 279-284.
34. Macías Rosales R y cols. Enfermedad hepática crónica. En: Nutrición Clínica en Pediatría. Un enfoque práctico. 1<sup>a</sup> ed. Editorial Intersistemas, 2011, pp. 199-203.
35. Suchy F. Neonatal cholestasis. *Pediatrics Rev.* 2004; 25(11): 388-396.

---

#### Fe de erratas

Con respecto al artículo titulado "Deficiencia de lipasa ácida lisosomal. Reporte de dos casos", publicado en el Volumen 83, Número 2 del año 2016 se omitió la inclusión de los siguientes autores:

- Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado. Jefe del Departamento de Anatomía Patológica del INP.
- Dr. Raymundo Rodríguez Herrera. Médico Adscrito al Departamento de Medicina Interna del INP.