

ICTERICIA NEONATAL. CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS E INDICACIONES TERAPEUTICAS

La ictericia neonatal plantea siempre problemas acuciantes debido a que responde a las más variadas etiologías. Es por ello que el pediatra debe esforzarse en la realización de un diagnóstico certero que le permitirá indicar una terapéutica precisa y correctamente orientada. Ello será posible en la medida que se conozcan a fondo los mecanismos fisiológicos y patológicos que gobiernan las diferentes etapas de la función biligénica como asimismo las noxas de carácter endógeno o exógeno capaces de interferirlas o alterarlas, lo que permitirá reconocer cuadros que traducen desde ligeras desviaciones del metabolismo pigmentario hasta situaciones que comprometen seriamente la vida del neonato.

BREVE RESEÑA DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

En otra sección de este volumen (ver Gagliardino. Histofisiología de la función biligénica del hígado, pág. 6) se detallan los mecanismos de captación, transporte intracelular y excreción de la bilirrubina, que nos exime insistir acerca de las funciones que en tal sentido cumple el hepatocito.

Sólo agregaremos que la velocidad del catabolismo del hem a bilirrubina está regulada por un mecanismo enzimático a cargo de una oxigenasa microsomal que reconoce un doble origen: la oxigenasa hepática del hem (HHO) y la oxigenasa esplénica (HSO) que actúan según la concentración del propio sustrato.⁽¹⁾

La HHO alcanza su máxima concentración a los 5 a 7 días del nacimiento con valores que cuatriplican los niveles del adulto. En cambio la SHO tiene menos variaciones en la edad neonatal, no obstante que en la adultez su actividad supera ampliamente a la HHO.

El hecho de que el ayuno intensifica la actividad de este sistema enzimático, ha sido utilizado para explicar la exageración de la hiperbilirrubinemia de los neonatos que se alimentan tardíamente con relación a sus controles que reciben su ración más precozmente.⁽²⁾ Asimismo se ha comprobado actividad aumentada del HO en algunos casos de ictericia que acompañan a la estenosis hipertrófica del píloro.

La falta de ictericia en la vida fetal y en el momento del nacimiento (aun en presencia de procesos hemolíticos severos) sugiere que la placenta juega un importante papel en la excreción de bilirrubina, lo que ha sido comprobado en la experiencia animal.⁽³⁾ En el período que sigue al

nacimiento es cuando el hígado debe adaptarse para metabolizar un exceso de bilirrubina, proceso que le demanda un tiempo considerable que explica la aparición de la llamada "ictericia fisiológica".⁽⁴⁾

DIAGNOSTICO

De acuerdo con lo expresado más arriba, el objetivo principal será arribar a un diagnóstico etiológico.

Para ello se nos ofrecen dos caminos tentativos:

- a) un diagnóstico fisiopatológico, que podemos concretar mediante la caracterización del tipo de bilirrubinemia o por la naturaleza colúrica o acolúrica de la ictericia;
- b) un diagnóstico de orientación, que estará determinado por el momento de aparición de la ictericia (diagnóstico temporal o cronológico).

Es evidente que en el primero juega fundamental papel el laboratorio, si bien la alteración urinaria puede ser groseramente apreciada por el examen visual del pañal o de la orina emitida.

Especificando el tipo de bilirrubina encontrado es posible, de acuerdo con su exclusividad o más frecuentemente con su predominancia, establecer el mecanismo fisiopatológico en juego, que podrá obedecer a déficit de captación, hiperhemólisis, enzimático, transporte, eliminación o agresión celular por diversas noxas.

En el segundo camino resulta de fundamental importancia la determinación precisa del momento de comienzo de la pigmentación cutánea, lo que no es siempre posible por falta de observación minuciosa. De acuerdo con esta pauta la ictericia se clasifica en:

- 1) precoz o inmediata (antes de 24 hs.);
- 2) mediata (2º al 10º día);
- 3) tardía.

No obstante constituir una apreciación meramente clínica, es posible establecer una relación con los mecanismos patogénicos, sobre todo para el primer grupo, en el que las ictericias obedecen a un proceso de hiperhemólisis, casi siempre de origen inmunológico.

En el otro extremo se colocan las formas de aparición tardía cuyo predominio a bilirrubina directa está hablando claramente de un trastorno de eliminación. Digamos desde ya que estas ictericias son las que presentan verdaderas dificultades diagnósticas, hecho fundamental si tenemos en cuenta las implicancias terapéuticas que condicionan las diferentes causas etiológicas.

En definitiva, ante un caso de ictericia neonatal, el pediatra debe poner en juego una sistemática de pensamiento y procedimientos que comenzarán con la recopilación minuciosa de antecedentes y la captación de elementos que permitan afirmar o excluir la existencia de hemólisis (pallidez, hepatoesplenomegalia). La ausencia de la misma inclinará a pensar en mecanismos de inmadurez o interferencia enzimática y hará entrever un trastorno de menor jerarquía (ictericia fisiológica). Su presencia, en cambio, obligará a investigar el proceso de iso-inmunización mediante técnicas de laboratorio adecuadas y la revisión minuciosa de antecedentes.

Un proceso hemolítico sin antecedentes de incompatibilidad debe conducirnos a excluir la posibilidad de agresión por drogas que pueden actuar como tóxicos hemáticos o por el mecanismo de la competencia o inhibición enzimática.

La circunstancia de estar frente a una ictericia con severo compromiso del estado general del paciente inducirá a investigar la noxa infecciosa, ya sea de carácter viral, bacteriana o parasitaria.

En la ictericia precoz, la virosis a tener en cuenta es la enfermedad de inclusiones citomegálicas, que agrega al cuadro clínico habitual un síndrome purpúrico que suele acompañarse de signos de compromiso neurológico (convulsiones) y que motivará investigaciones con sedimento urinario, tracto gastrointestinal o L. C. R. para identificar los cuerpos de inclusión en células epiteliales exfoliadas.

La asociación de ictericia temprana con hidrocefalia, microftalmia y coriorretinitis revelará la parasitosis toxoplasmática e inducirá a la práctica de la reacción de Sabin-Feldman y a la búsqueda de calcificaciones craneales para certificar el diagnóstico.

De las infecciones bacterianas —aparte de la sepsis— se destaca la sífilis, que habitualmente se acompaña de los signos clínicos, radiológicos y

humorales propios de esta afección, de los cuales la ictericia es la manifestación del compromiso hepático.

La persistencia —después de la segunda semana— de una ictericia a bilirrubina indirecta y sin signos de hemólisis, con antecedentes familiares de cuadros semejantes, hará entrar en consideración la carencia enzimática congénita que constituye el sustrato de la enfermedad de Cliger-Najjar.

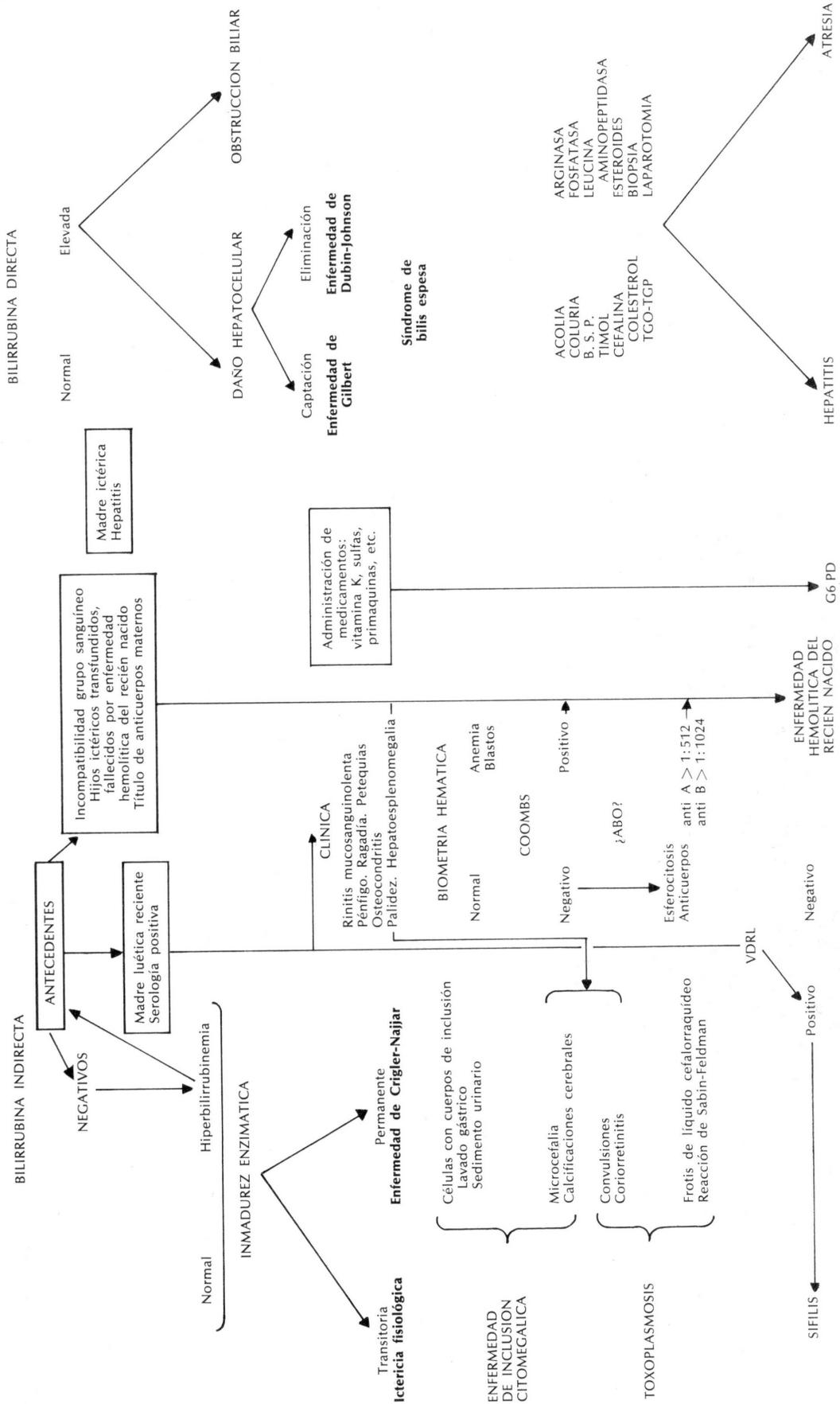
Cuando a la persistencia de la ictericia se une el predominio de la bilirrubina directa, debe surgir a la consideración, el diagnóstico de hepatitis neonatal, colestasis recurrente benigna, colestasis intrahepática familiar progresiva o malformación de vías biliares, entidades que plantean verdaderas dificultades para el diagnóstico diferencial tanto en lo que se refiere a la sintomatología clínica como a pruebas funcionales de laboratorio y aun a la información que brindan los exámenes anatomopatológicos. Recordemos que en las ictericias colostáticas también hay aumento de la bilirrubina indirecta como consecuencia de la exacerbación de la actividad de la β glucuronidasa, enzima que es capaz de revertir el proceso de conjugación (ver Gagliardino, pág. 6).

La importancia del correcto diagnóstico consiste en que se debe determinar la naturaleza clínica o quirúrgica de la ictericia y suele significar un error grave tanto indicar una intervención innecesaria como demorar demasiado la cirugía de una anomalía susceptible de corrección operatoria.

Otras ictericias prolongadas a predominio de bilirrubina directa (Dubin-Johnson, Rotor, etc.) son de rara observación y difícilmente se presentan en la edad neonatal.

Con la finalidad de objetivar los pasos a seguir para orientarse en el diagnóstico etiológico de un síndrome icterico, reproducimos el esquema propuesto por Díaz del Castillo,⁽⁵⁾ que se basa en la naturaleza del pigmento predominante.

DIAGNOSTICO



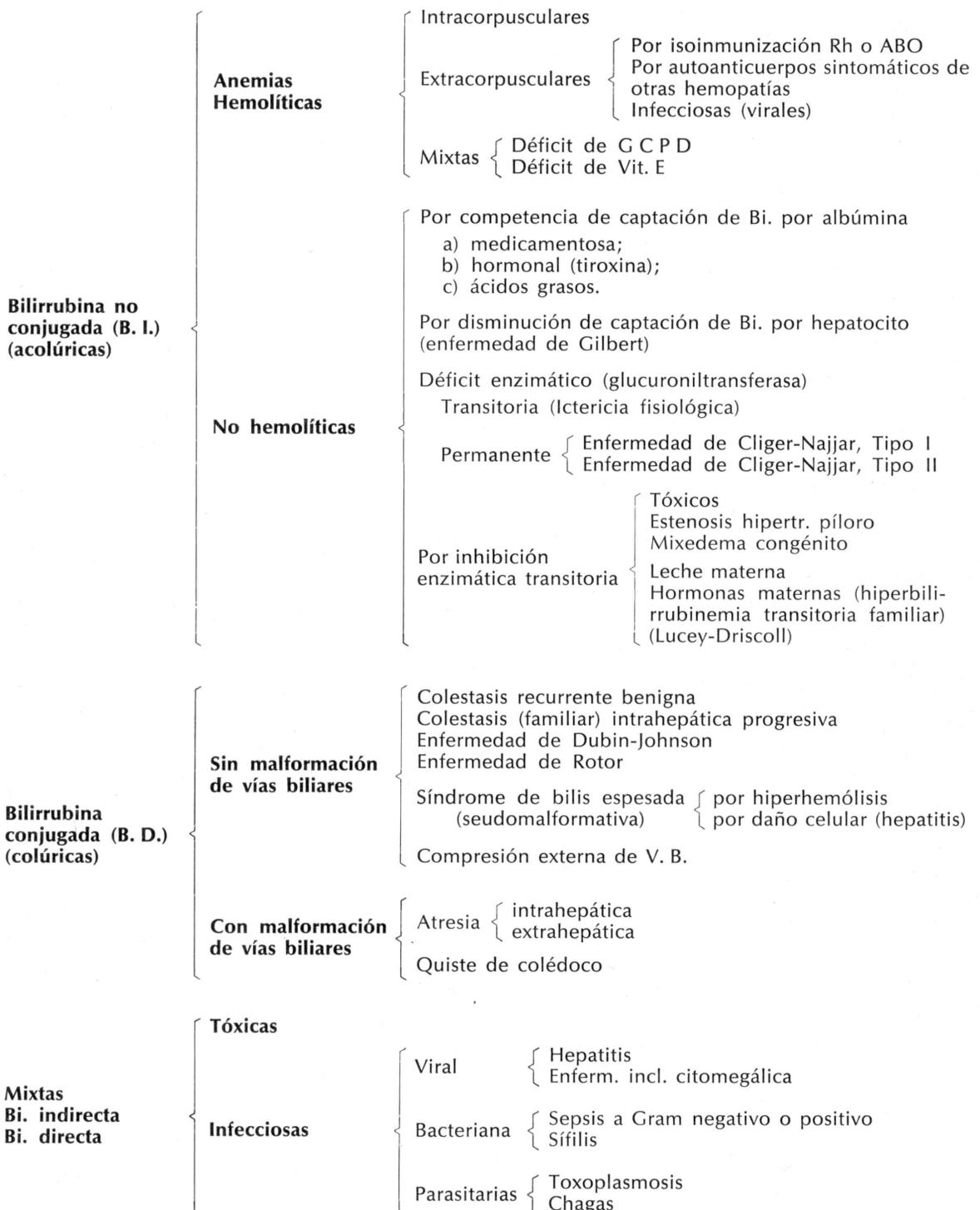
De: Diaz del Castillo

CLASIFICACION

Luego de esta rápida revisión del síndrome icterico neonatal surge la evidencia de una necesaria sistemática que permita ubicar al paciente dentro de cada grupo principal, a los fines de precisar

el diagnóstico etiológico. Con tal propósito re-producimos, ligeramente modificado, uno de los esquemas tradicionales que resumen las distintas posibilidades o entidades nosológicas responsables.

Clasificación de las ictericias neonatales según el tipo de bilirrubina



EL LABORATORIO EN EL DIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS

Dado que la mayoría de las clasificaciones se basan en la naturaleza de los pigmentos y sustancias circulantes que aparecen en el curso de la ictericia, resulta comprensible que continuamente se desarrollen técnicas y procedimientos que traten de individualizarlos. Describiremos algunas (no convencionales) para cada uno de los tipos clínicos agrupadas en el cuadro.

Debido al papel trascendente que juega la elevada concentración de bilirrubina indirecta no fijada a la albúmina en la producción del kernicterus, se han propuesto técnicas para su determinación cuya dudosa fidelidad hace que no se utilicen en la investigación clínica.

Algunas se basan en la administración de colorantes que se fijan en las moléculas libres de albúmina ("test" de fenolsulfaleína de Water y Poters, "test" del 2-4 hidroxibenzeno de Howort). Otras, como la del Gel de Sephadex, dosan directamente la concentración de bilirrubina indirecta no ligada a la albúmina.

Cuando está en juego la insuficiencia del mecanismo enzimático de la glucuronyltransferasa (ictericia fisiológica, enfermedad de Cliger-Najjar), se han propuesto técnicas de determinación que exploran la capacidad del organismo para conjugarse sustancias (ingestión de salicilato, N-acetilparaminofenol o inyección endovenosa de tetrahidrocortisona o NAPA) u otros estudios más complejos que requieren tejido hepático del enfermo para ser puesto en contacto con bilirrubina no conjugada y ácido uridín difosfato glucurónico y dosificar, luego de la respectiva incubación, la cantidad de pigmento conjugado.

En las formas de ictericia a predominio de bilirrubina conjugada, que responden a un déficit de transporte intrahepático que, como dijimos, son de excepción en la edad neonatal (Dubin-Johnson, Rotor-Manhatan y Florentin), se emplean colorantes cuya metabolización sigue idénticas vías que el pigmento bilirrubínico, y la magnitud de su retención en sangre revela la intensidad del trastorno (prueba de la bromosulfaleína). La diferenciación de ambos cuadros entre sí requiere la biopsia hepática para determinar la presencia de pigmentación parda, característica del Dubin-Johnson.

Es con el grupo de ictericias a síndrome obstructivo (bilirrubina directa progresiva, acolia, coluria) cuando verdaderamente surgen las dificultades diagnósticas y donde se han propuesto pruebas que ayuden a superarlas. Corto número de ellas han sobrevivido la experiencia clínica, no obstante lo cual resultan a veces insuficientes para un diagnóstico diferencial preciso:⁽⁷⁾

- dosaje seriado de bilirrubina;
- excreción de Rosa de Bengala 131 ;
- "test" de hemólisis con H_2O_2 ;
- biopsia percutánea.

En el neonato, particularmente de sexo femenino, suele resultar engorrosa la recolección separada de orina y materia fecal, requisito indispensable para no invalidar el resultado de la eliminación

del 131 ; razón, entre otras, por lo cual esta técnica no es de uso habitual.

La punción biopsia puede procurar imágenes anatomopatológicas que se han imputado como características o similares de los procesos responsables del síndrome obstructivo (hepatitis, colestasis, malformación).

Es por ello que para algunos a.a.,^(8,9) los métodos valederos de diagnóstico diferencial radican en la secuencia:

- 1) laparotomía exploradora;
- 2) disección del árbol biliar;
- 3) colangiografía operatoria;
- 4) biopsia a cielo abierto.

Hasta el presente, este criterio agresivo tenía dos fundamentos que lo limitaban a casos muy especiales:

- a) la creencia de que la laparotomía (con los riesgos de anestesia, shock operatorio, etc.) agravaba considerablemente el mal pronóstico de los niños afectados de hepatitis, a quienes por lo tanto se les debía evitar una indicación operatoria innecesaria;
- b) la existencia de un porcentaje excesivamente bajo de malformaciones biliares corregibles.

Ultimamente dos hechos parecen justificar la exploración sistemática de los casos dudosos:

- 1) La teoría —sujeta a confirmación— de que la hepatitis neonatal y las malformaciones biliares tendrían una etiología común.⁽¹⁰⁾
- 2) Las observaciones de Lawson y Boggs según la cual sólo las formas "familiares" de hepatitis o colestasis serían desfavorablemente influidas por la cirugía.⁽¹¹⁾
- 3) La experiencia de los cirujanos japoneses⁽¹²⁾ según la cual en la mayoría de las atresias biliares extrahepáticas existirían conductillos biliares microscópicos de diámetros suficientes para proporcionar un drenaje adecuado de bilis, que harían exitosa la corrección de casos que hasta ahora se consideraban inoperables y que se podrían beneficiar con la técnica por ellos propuesta (portoduodenotomía).

IMPORTANCIA DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Reconocida la trascendente significación que posee para el organismo la acumulación excesiva del pigmento, tanto no conjugado (Kernicterus) como conjugado (prurito, colesteroemia, xantoma, xantelasma en los casos prolongados) se pondrían rápidamente en práctica todos los procedimientos —tanto preventivos como curativos— que han demostrado su cabal utilidad para su eliminación.

Durante la etapa prenatal sólo corresponden medidas en casos de isoimmunización que estarán dirigidas a combatir la anemia intrauterina (transfusión fetal intraperitoneal) o a procurar una inducción enzimática en el hígado fetal a través de la gestante, mediante el uso del luminal.

En la etapa postnatal, además de las medidas

generales como oxigenación suficiente, temperatura adecuada, corrección de acidosis, uso racional de vitamina K, alimentación precoz, etc., se pondrán en marcha las técnicas especiales que, por su naturaleza e importancia merecerían considerarlas en apartados especiales, por lo que dado el enfoque que nos hemos propuesto en este artículo nos limitaremos sólo a sus enunciados generales.

A) En la hiperbilirrubinemia no conjugada el tratamiento reconoce como objetivo evitar el kernicterus⁽¹³⁾ y para su consecución se pueden utilizar las siguientes técnicas:

- 1ª) Eliminación del pigmento mediante el recambio de sangre (exsanguinotransfusión).
- 2ª) Inducción enzimática por drogas.
- 3ª) Transformación del pigmento en derivados atóxicos mediante el empleo de la luz (fototerapia).

1) Exsanguinotransfusión (Ex. Tr.)

Dado que sus indicaciones primordiales se dirigen a liberar el organismo de la hiperbilirrubinemia, y a corregir los efectos de la hemólisis, se comprende la importancia que para su indicación poseen el dosaje de pigmento biliar y hemático. De la observación combinada de ambos valores han surgido tablas que reglan la conducta a seguir en las horas posteriores al nacimiento, en lo que respecta a su realización temprana, ya que la falta de seguridad en la utilización de los métodos que investigan la bilirrubina no combinada con albúmina, hace que el dosaje seriado (cada hora, por ejemplo) de su forma no conjugada, sea la pauta que se sigue más habitualmente.

La existencia del "rebote" puede condicionar la repetición del procedimiento o su combinación con la fototerapia.

Conocida la afinidad que posee la bilirrubina para ligarse con albúmina y dada la incapacidad de dicha molécula para difundir al espacio extracelular, varios a.a.^(14, 15, 16, 17) han postulado la utilización de albúmina humana antes o durante la Ex. Tr., administrándola en concentración del 25 % en dosis de 1 g/kg ya sea mezclada con la sangre a inyectar o en las horas precedentes a la misma. Su principal contraindicación la constituye la insuficiencia cardíaca congestiva que suele acompañar a las formas muy severas de la incompatibilidad materno-fetal.

2) Inducción enzimática

De todos los fármacos que por diferentes vías y mecanismos tienen alguna acción como activadores microsomales, sólo ha adquirido derecho de uso en la prevención y el tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada el fenobarbital,^{18, 19} cuyos efectos más positivos se comprueban cuando se administra en forma preventiva en los últimos días del embarazo, o en los momentos inmediatos al nacimiento.

Además de la acción inductora enzimática, la droga contribuye a aumentar el flujo de bilis²⁰ y la

captación y excreción hepática de otros compuestos.^(21, 22, 23)

Juntamente con estas acciones puede estar acelerado el metabolismo hepático de otras drogas, con lo que posiblemente disminuya su eficacia.⁽²⁴⁾

Como acción secundaria más notoria se ha comprobado la aparición de efectos sedantes, que pueden ser evitados teniendo la precaución de no sobrepasar la dosis de 4 mg/kg/día.⁽²⁵⁾

Los efectos beneficiosos se refieren asimismo para el tratamiento de ictericias a predominio de bilirrubina conjugada (colostáticas). En los casos de colestasis intrahepática familiar en que fue usado⁽²⁶⁾ tuvo una influencia notoria tanto sobre la tasa de bilirrubina como en la sedación del prurito.

Con idénticos fines de inducción enzimática, pero con resultados contradictorios, se han usado drogas como el ácido orótico⁽²⁷⁾ y el alcohol,⁽²⁸⁾ este último inyectado a la embarazada entre los 4 días y pocas horas antes del parto en solución al 14,95 % por vía endovenosa, con lo que se obtiene un descenso de la bilirrubinemia observable entre el 3º y 5º día de vida. No se han registrado idénticos efectos con el uso del alcohol por vía gástrica.

La alimentación temprana se ha utilizado como factor moderador de la hiperbilirrubinemia, basándose en el conocimiento de que el ayuno favorece la actividad de la heme oxigenasa hepática.⁽²⁹⁾

3) Fototerapia

Constituye un método valioso cuya eficacia ha sido probada en numerosos ensayos.

Para procurar la fotooxidación de la bilirrubina y su transformación en derivados atóxicos para el sistema nervioso, se ha recurrido a la luz artificial proveniente de diversas fuentes (luz diurna, blanca fría, azul y azul especial). La más eficaz resulta ser la azul, en razón de que su máxima producción de energía está cerca de la espiga de absorción máxima de 450 a 460 mμ.

Los métodos de aplicación son de 2 tipos: el continuo, que alcanza una duración de hasta 8 días, y el intermitente (menos usado), que establece intervalos de 2 horas cada 6 de aplicación.⁽³⁰⁾

La fototerapia ha sido utilizada en forma exclusiva o combinada, ya sea como complemento de la transfusión o asociada al fenobarbital.

Las principales indicaciones de su uso exclusivo la constituye la ictericia fisiológica de los pre-terminos, en los que la cifra de bilirrubina puede alcanzar valores límites de seguridad, la incompatibilidad por ABO y la deficiencia enzimática familiar (Cliger-Najjar).

En los casos de incompatibilidad Rh subsigue a la transfusión con la finalidad de reducir el fenómeno de rebote y evitar la repetición del procedimiento cruento.

En cambio su asociación con el fenobarbital no parece tener ventajas sobre el uso aislado de ambos métodos terapéuticos.^(31, 32)

B) En las hiperbilirrubinemias conjugadas el tratamiento persigue el objetivo de procurar vías de eliminación al pigmento retenido, lo que puede intentarse mediante recursos médicos o quirúrgicos.

De los primeros, no han probado categóricamente su eficacia el uso de corticoides o la prueba del Decholin en las ictericias de tipo colestático. El uso exitoso del fenobarbital en la colestasis intrahepática progresiva de tipo familiar a que hicimos referencia anteriormente⁽²⁶⁾ abre una nueva posibilidad para las formas no solucionables a través de la cirugía.

Cuando la laparotomía exploradora con disección del árbol biliar y la colangiografía operatoria demuestran la existencia de alteraciones anatómicas, se intentará su corrección mediante la aplicación de las técnicas clásicas de reconstrucción, o invocando a las modernas concepciones fisiopatológicas de la escuela japonesa,⁽¹²⁾ se apeará a la anastomosis del borde libre del pedículo hepático con la segunda porción del duodeno (portoduodenostomía), operación que en la experiencia de otros cirujanos no ha dado, desgraciadamente, los resultados brillantes que exhibieron sus creadores.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BAKKEN, A. F.: XIII Congreso Intern. Ped., 1, 59:247; 1971.
- 2 Loc. cit.
- 3 LESTER, R., y col.: *Pediatrics*, 32:415; 1963.
- 4 BROW, A. K.: *Biology of Gestation. N. York Acad. Press.*, II: 355; 1968.
- 5 DIAZ DEL CASTILLO, E.: *Ped. Perinatal*, pág. 225. Ed. Inter-Americana, 1974.
- 6 PASSARINO, F.: *Rev. ANCUBA*, III:27; 1974.
- 7 LAWSON, E., y BOGG, J.: *Pediatrics*, 53:650; 1974.
- 8 SWENSON, O., y FISHER, J.: *New Eng. J. Med.*, 247:247; 1952.
- 9 RICKHAM, P., y LEE, E.: *Clin. Ped.*, 3:197; 1964.
- 10 LANDING, B.: *Pediatrics*, 53:647; 1974.
- 11 Citado en 9.
- 12 KASSAI, y col.: *Surgical treatment of biliars atresia. Journal Pediatr. Surg.*, 3:665; 1968.
- 13 JEFFREY MAISELS, M.: *Clin. Ped. N. A.*, mayo 1972, p. 465.
- 14 WATERS, W., y PORTER, E.: *Pediatrics*, 33:749; 1964.
- 15 GARBY, L., y col.: *Acta Paediat.*, 53:165; 1964.
- 16 KITCHEN, W., y col.: *J. Pediatrics*, 57:876; 1960.
- 17 COMLEY, A., y WEDD, B.: *Arch. Dis. Childr.*, 43:151; 1968.
- 18 CATZ, C., y YAFFE, S.: *Am. J. Dis. Childr.*, 104:516; 1962.
- 19 CATZ, C., y YAFFE, S.: *Ped. Res.*, 2:361; 1968.
- 20 PLAA, G.: *Lancet*, 1448; 1968.
- 21 LEVI, A., y col.: *J. Clin. Invest.*, 48:2156; 1969.
- 22 STIEHL, A., y col.: *Gastroenterology*, 60:183; 1971.
- 23 YEUNG, C., y YU, V.: *Pediatrics*, 48:556; 1971.
- 24 WILSON, J.: *Pediatrics*, 43:324; 1969.
- 25 YEUNG, C., y YU, V.: *Pediatrics*, 42:372; 1971.
- 26 BALLOU, M., y col.: 51:998; 1973.
- 27 KINTZEL, H., y col.: *Acta Paed. Scand.*, 60:1; 1971.
- 28 WALTMAN, R., y col.: *Lancet*, 2:1265; 1969.
- 29 Citado en 1.
- 30 PORTO, S., y ASIA, D.: *J. Ped.*, 74:812; 1969.
- 31 BLAKBURN, M., y col.: *Pediatrics*, 49:110; 1972.
- 32 VALDES, O., y col.: *Pediatrics*, 50:165; 1972.