

PROTOCOLOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS

Protocolo diagnóstico y terapéutico de la ictericia en el Recién Nacido

J. B. LÓPEZ SASTRE, F. GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, C. PÉREZ MÉNDEZ y C. MORO BAYÓN

Se describe como ictericia la situación de coloración amarilla de la piel, mucosas y conjuntivas, como consecuencia del aumento de la bilirrubina en sangre por encima de 5 mg./100 ml. Conviene tener en cuenta que para la valoración de la intensidad de la ictericia, se debe utilizar luz natural, pues la luz artificial es causa de estimación errónea, tanto por defecto como por exceso.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Para el diagnóstico etiológico de la ictericia en el recién nacido (R.N.), se deben diferenciar tres situaciones: la ictericia en los dos primeros días de la vida, la ictericia en el R.N. de más de dos días de vida originada por bilirrubina indirecta (no conjugada) y la ictericia en el R.N. de más de dos días de vida originada por bilirrubina directa (conjugada).

a) Ictericia en los 2 primeros días de vida

En los dos primeros días de vida la ictericia es debida a un aumento de la bilirrubina no conjugada, estando en ocasiones algo elevada la bilirrubina conjugada.

Las causas de este tipo de ictericia son las siguientes:

- Enfermedad hemolítica por inmunosensibilización ABO.
- Ictericia por infección congénita.
- Ictericia por sepsis neonatal precoz.
- Ictericia fisiológica y de sobrecarga.
- Ictericia por anemia hemolítica hereditaria (fundamentalmente esferocitosis y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
- Ictericia por error innato en el metabolismo (E.I.M.) de la bilirrubina (fundamentalmente el síndrome de Crigler-Najjar).

En la *metodología diagnóstica* lo primero a analizar es el *grupo y RH de la madre y el R.N.*, pudiendo darse tres situaciones. En la eventualidad de *incompatibilidad RH* la existencia de anemia, aumento del número de eritroblastos y la positividad del test directo de Coombs será diagnóstico de *ictericia por inmuno-sensibilización RH*. En la posibilidad de *incompatibilidad ABO*, la existencia de anemia, aumento del número de eritroblastos, positividad débil del test directo de Coombs y el incremento de anticuerpos naturales en suero materno (aglutininas), será diagnóstico de *ictericia por inmuno-sensibilización ABO*. En la situación de *no incompatibilidad o de ausencia de inmunosensibilización, aunque haya incompatibilidad* el proceso diagnóstico es el siguiente:

*Si el R.N. presenta aspecto séptico o mal estado general, hepato-esplenomegalia y/o petequias, se debe pensar en *infección congénita o neonatal precoz*, y en este caso se pondrá en marcha el proceder diagnóstico de estos problemas (IgM, serología TORCH, hemocultivo, urinocultivo, punción lumbar, coprocultivo y estudio bacteriológico de exudados periféricos).*

Si el RN presenta buen estado general, la morfología de los hematíes es normal y existen antecedentes de policitemia, parto traumático, alimentación oral tardía, exposición a frío, hipoxia perinatal, *distress respiratorio* y/o prematuridad, lo más probable es que se trata de *ictericia de sobrecarga*.

Si el estado general es bueno y en la anamnesis no se registran datos que hagan pensar en ictericia de sobrecarga, se deberá hacer un estudio hematológico adecuado para descartar *anemia hemolítica, fundamentalmente esferocitosis hereditaria y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* (n.º de eritroblastos y reticulocitos, morfología de los hematíes, estudio enzimático de los hematíes, etc.). Por último, cuando todo lo anterior haya sido negativo, se procederá a estudiar la posibilidad de *ictericia por E.I.M. de la bilirrubina* (síndrome de Crigler-Najjar).

b) *Ictericia por bilirrubina no conjugada después de los 2 primeros días de vida*

Las causas de este tipo de ictericia por orden de frecuencia son las siguientes:

- Ictericia fisiológica
- Ictericia de sobrecarga
- Ictericia en niños alimentados al pecho (síndrome de Arias).
- Ictericia por inmuno-sensibilización ABO o RH
- Ictericia por infección (sepsis neonatal precoz y tardía e infecciones urinarias)

- Ictericia por anemia hemolítica congénita (esferocitosis, déficit glucosa 6-fosfato-deshidrogenasas, déficit de piruvato-cinasa y α talassemia. Las β talasemias no tienen expresividad clínica en el período neonatal).
- Ictericia de origen endocrino-metabólico (tirosinemia, galactosemia, hipotiroidismo congénito).
- Ictericia inducida por drogas (vit. K, sulfisoxazol, novobionina, cortisona, salicilatos, etc.).

En la *metodología diagnóstica* lo primero que hay que tener en cuenta, aunque sea poco frecuente, es la posible existencia de *inmunosensibilización RH o ABO* con comienzo tardío de la ictericia. Por ello, lo primero a analizar será el grupo y RH de la madre y el R.N., y se seguirá el razonamiento diagnóstico expuesto anteriormente. En la situación de no *incompatibilidad o de ausencia de inmunosensibilización aunque haya incompatibilidad*, el proceder diagnóstico es el siguiente.

Si existe aspecto séptico, mal estado general, síntomas digestivos y/o hepato-esplenomegalia, se debe pensar en *infección neo-natal precoz o tardía* y se pondrá en marcha el proceder diagnóstico para este tipo de problemas (hemocultivo, coprocultivo, urinocultivo, punción lumbar y estudio bacteriológico de exudados periféricos).

Si existe buen estado general y hay antecedentes de policitemia, parto traumático, alimentación oral tardía, exposición a frío, hipoxia perinatal y/o prematuridad, lo más probable es que se trate de *ictericia de sobrecarga*.

En caso de tratarse de un R.N. alimentado al pecho es probable la existencia de *ictericia por leche materna*. En caso de que la anamnesis sea negativa se pensará en *ictericia fisiológica*.

En R.N. con buen estado general, en los que todo el proceder diagnóstico anterior haya sido negativo se tendrá en cuenta que la ictericia, por orden de frecuencia, puede ser debida a *infección urinaria* (se pedirá urinocultivo), *anemia hemolítica* (se hará un estudio hematológico que comprenda n.º de eritoblastos y reticulocitos, morfología y resistencia osmótica de los hematíes, análisis enzimático y electroforesis de la hemoglobina) y causa *endocrino-metabólica* (pedir T₃, T₄, TSH y cuerpos reductores en orina).

c) *Ictericia por bilirrubina conjugada (síndrome colostático) después de los 2 primeros días de vida*

Las causas de este tipo de ictericia son las siguientes.

1. Colestasis intrahepática en síndrome de hepatitis. Hay que tener en cuenta que las causas de hepatitis neonatal son muy variadas:

Hepatitis vírica (virus hepatitis B, virus no A- no B, agente delta, herpes simple, citomegalovirus, rubéola).

Hepatitis bacteriana (en el curso de una sepsis neonatal, tuberculosis, sífilis, listeriosis).

Hepatitis por parásitos (toxoplasmosis).

Hepatitis de causa genética (déficit Alfa-1 antitripsina, galactosemia, fructosemia, tirosinemia, Nieman-Pick).

Hepatitis de causa metabólica. La que aparece en R.N. sometidos a alimentación intravenosa.

2. Colestasis extrahepática por atresia de vías biliares.

3. Colestasis extrahepática por quiste de colédoco.

4. Colestasis intrahepática o funcional (síndrome de bilis espesa). Suele aparecer después de ictericias intensas por bilirrubina no conjugada y se piensa que

se deba a alteraciones de los mecanismos de excreción del hepatocito, canalículo y conductillo biliar, probablemente por agotamiento funcional.

5. Colestasis intrahepática del síndrome de Alagille.

6. Colestasis intrahepática en EIM de la bilirrubina (síndrome de Dubin-Johnson y Rotor).

7. Otras causas poco frecuentes de colestasis (Enfermedad de Byler, colestasis familiar recurrente con linfedema, hemangiomatosis múltiple y síndrome de Zellweger).

En la *metodología diagnóstica* lo que primero interesa es diagnosticar si se trata de una colestasis por síndrome de hepatitis, atresia de vías biliares o idiopática (síndrome de bilis espesa).

La colestasis idiopática se caracteriza por la aparición de un cuadro de ictericia obstructiva, días después de una ictericia grave por bilirrubina indirecta, siendo el pronóstico siempre favorable.

Es de particular interés el diagnóstico diferencial entre *síndrome de hepatitis neo-natal* y *colestasis por atresia de vías biliares extrahepática o intrahepática*. Las bases para este diagnóstico etiológico son con frecuencia de difícil interpretación destacando por su interés los datos expuestos en la Tabla I.

Una vez realizado el diagnóstico de *síndrome de hepatitis neonatal*, se ha de hacer un diagnóstico etiológico (serología ROTCH, serología de hepatitis, serología de herpes y citomegalovirus, hemocultivo, serología de lúes, cuantificación de Alfa 1 antitripsina, y cuerpos reductores en orina).

La colestasis por hipoplasia de canalículos biliares (forma sindrómica) se diagnostica en función de la facies peculiar, la frecuente asociación de malformaciones

vertebrales y cardiovasculares y por la biopsia hepática que pondrá en evidencia la ausencia de vías biliares interlobulares o bien su extrema rareza, con espacios porta poco numerosos (oligoportia).

La colestasis por *hipoplasia de canaliculos biliares* (forma no sindrómica), se diagnostica por biopsia en la que se confirma la ausencia de vías biliares interlobulares, con fibrosis portal de grado variable, infiltración inflamatoria de los espacios porta y numerosas células gigantes en el parénquima.

El síndrome de *Dubin-Johnson*, inicia la sintomatología con muy poca frecuencia

en el período neonatal, no obstante el diagnóstico se basará en la existencia de un síndrome intermitente o crónico de colestasis no hemolítica, con antecedentes familiares positivos y visualización en la histología hepática de inclusiones granulares de pigmento marfón oscuro en hepatocitos estructuralmente normales.

METODOLOGÍA TERAPÉUTICA

En el tratamiento del síndrome icterico se debe diferenciar la terapéutica básica, común para todas las causas etiológicas (fototerapia, albuminoterapia, fenobarbi-

TABLA I. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE HEPATITIS Y ATRESIA DE VIAS BILIARES

	ATRESIA DE VIAS BILIARES	HEPATITIS
Características de la ictericia	Comienzo precoz y después aumento de forma paulatina	Se inicia con valores altos y después va descendiendo con cambios irregulares.
Características de las heces	Siempre pálidas	No siempre pálidas
Bilirrubina en heces	—	+
Urobilina en orina	—	+
Gammaglutamil transpeptidasa	< 600 U/l	> 600 U/l.
Colesterol	< 400 mg./100 ml.	> 400 mg./100 ml.
Lípidos totales	< 1.000 mg./100 ml.	> 1.000 mg./100 ml.
Acidos biliares	Aumentados a expensas del ácido quenodesoxicólico	Aumentados a expensas del ácido cólico
Test de excreción de rosa de bengala	Eliminación inferior al 10 %	Eliminación superior al 10 %
Escintigrafía con rosa de bengala o 99 mTc-Hida	La radiactividad a nivel hepático se mantiene	La radiactividad a nivel hepático disminuye y aparece a nivel de vías biliares e intestino
Test funcional con fenobarbital (5-10 mg./Kg./día, durante 10 días) o colestiramina (1-2 g./Kg./día, durante 10 días)	Apenas hay modificaciones	Disminución de sales biliares, y bilirrubina directa. Aumenta la eliminación de rosa bengala o 99 mTc-Hida
Biopsia	Proliferación de conductillos biliares, tapones biliares, inflamación y necrosis	Inflamación y necrosis de hepatocitos. Presencia de células gigantes.

tal, exáguino-transfusión y recientemente se ha propuesto la utilización de Sn-protoporfirina), de las medidas específicas para cada causa etiológica (sepsis, hepatitis, atresia de vías biliares, colestasis, etc.).

La fototerapia, se fundamenta en que la luz de una longitud de onda de 450-460 nm. actúa sobre la bilirrubina depositada en la piel y capilares dérmicos dando lugar a 4 isómeros que pueden ser eliminados por la bilis sin necesidad de conjugación y en menor grado por orina.

Las precauciones que conviene tener presentes en la fototerapia son las siguientes:

a) Se deben emplear pantallas de tubos fluorescentes de luz azul, situadas a 45 cm. del paciente, teniendo en cuenta que el máximo tiempo eficaz para los tubos es de 10.000 horas; b) los ojos se deben tapar para evitar la acción de la luz sobre la retina; c) las lámparas de fototerapia emiten calor y por tanto existe el peligro de sobrecalentamiento.

b) La fototerapia aumenta las pérdidas hídricas por piel e intestino, debiéndose incrementar el aporte hídrico en 1-2 ml./Kg./hora y finalmente la fototerapia blanquea rápidamente la piel, sin embargo el nivel de bilirrubina en sangre puede continuar siendo elevado.

La albuminoterapia, tiene por objeto aumentar la capacidad de transporte para la bilirrubina, la albúmina se perfunde por vía intravenosa a dosis de 1-2 gr./Kg. de peso en solución al 20 %.

El fenobarbital, basa su acción en que aumenta la actividad de la glucoronil transferasa y la excreción de bilirrubina conjugada por el hepatocito. En la actualidad su utilización se ha abandonado en razón de sus inconvenientes (apatía, somnolencia) y porque sus efectos terapéuticos se registran tras un tiempo de latencia superior a tres días de tratamiento.

La exáguino-transfusión, se utiliza para sustituir la sangre con bilirrubina no conjugada por sangre sin ella, con objeto de lavar los tejidos de bilirrubina y aportar hematíes. Se debe valorar su utilización siempre que la bilirrubina indirecta superpase los 20 mg./dl y en los niños con hipoxia perinatal, distress respiratorio, acidosis y/o peso al nacimiento inferior a 1.500 grs. cuando la bilirrubina no conjugada en sangre alcance 15 mg./dl.

La utilización de Sn-protoporfirina, ha sido propuesta por Kapas en 1988 y sería el tratamiento ideal ya que impide la formación de bilirrubina a partir de la hemoglobina.

BIBLIOGRAFIA

- LÓPEZ SASTRE, J. B.; CRESPO HERNÁNDEZ, M.: *Enfermedad hemolítica del Recién Nacido*. Medicine 1983; 43-3.^a serie: 2.825-2.832.
- MOLINA FONT, J. A.; BAYES GARCÍA, R.; MALDONADO LOZANO, J.; LOZANO ARRANS, E. y col.: *Ictericia en el Recién Nacido*. Tomo I. Edit. Jarpio. Monografía de Pediatría. Noviembre 1987; 47: 11-46.
- MOLINA FONT, J. A.; BAYES GARCÍA, R.; MALDONADO LOZANO, J.; LOZANO ARRANS, E. y col.: *Ictericia en el Recién Nacido*. Tomo II. Edit. Jarpio. Monografía de Pediatría. Febrero 1988; 48: 9-44.
- KAPAS, A.; DRUMMOUD, G. S.; MANOLA, T.; PETMEZAKI, S.; VALAES, T.: *Utilización de la Sn-protoporfirina en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia del Recién Nacido con incompatibilidad ABO y prueba de Coombs directa positiva*. Pediatrics (ed. esp.), 1988; 25: 209-218.
- LÓPEZ SASTRE, J. B.; CONCHESO FERNÁNDEZ, C.; COTO COLLADO, D. G.; GALÁN RODRÍGUEZ, J. A.: *Ictericias Neonatales*. En *Pediatria Básica*, Sánchez Villares, E. Edit. IDEPSA, 1980; 150-164.
- ALAGILLE, D.; ODIÈVRE, M.: *Enfermedades del hígado y de las vías biliares en el niño*. Edit. Científico-Médica, 1981; 16-72.