



11237
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I. S. S. S. T. E.

Frecuencia de Enfermedades Infecciosas,
Hemolíticas, Metabólicas y Obstructivas
como Causas de Ictericia
en el Servicio de Pediatría

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

Dr. Carlos Eduardo Góngora Cárdenas

ASESOR: DR: EDUARDO A. ORDOÑEZ G.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F E B R E R O

1 9 8 7



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	1
PROBLEMAS E HIPOTESIS.....	31
OBJETIVOS Y JUSTIFICACION.....	32
MATERIAL Y METODOS.....	33
RESULTADOS.....	38
CONCLUSIONES.....	44
COMENTARIOS.....	46
ALGORITMOS.....	47
BIBLIOGRAFIA.....	54

INTRODUCCION ANTECEDENTES:

El síndrome icterico, exponente clinico principal de varias entidades patologicas, constituye uno de los temas más apasionantes de la medicina. Los conocimientos iniciales de la ictericia, se deben a Hipócrates -- quien la describió en el año 400 A.C.

El número de trabajos sobre la ictericia fisiológica de los recién nacidos, en la bibliografía antigua y reciente es extremadamente elevado.

Las antiguas teorías que solo, poseen interés histórico, están resumidas entre otros, en el trabajo fundamental de Ylppo para el desarrollo alcanzado en los últimos 50 años por el estudio de éste problema. Este trabajo incluye además, por primera vez, investigaciones extensas sobre el metabolismo de los pigmentos biliares en el feto y recién nacido. Ylppo concluyó de -- sus observaciones, que la causa de la bilirrubinemia de los recién nacidos, estriba en una función todavía incompleta, del hígado. (12,13,26).

Reuss resumió en 1914 los datos de 9 autores sobre la frecuencia de hiperbilirrubinemia, la cual variaba -- según aquéllos entre el 15 y el 100%

Alrededor de 1930 alcanzó gran difusión la teoría formulada por primera vez por Ziegeroth, y luego independientemente, y casi a la vez por varios autores --

(Goldbloom y Gottlieb; Volhard; Anselmina y Hoffman), - según la causa de la bilirrubinemia de los recién nacidos estribaría en una hemólisis masiva consecutiva a un menor suministro de oxígeno, después de nacer.

Al correr de los años fueron cada vez más numerosos los datos en favor de una insuficiencia de funciones parciales del hígado, en particular también sobre el poder de excreción de la bilirrubina (Ross y cols: - Weech y cols; Findlay y cols; Fashena; Napp y Flotz Shaver; Vest, 1959). (1,5,23)

Mayor valor poseen, en cambio, las observaciones - sobre diferencias de frecuencia en determinados grupos, sobre todo si han sido comprobadas por varios investigadores. Los siguientes datos se basan en las observaciones de Keheer; Hilgeberg; Beskow; Filand y cols, en la cual determinaron que la ictericia de los recién nacidos es tanto más frecuente cuanto menores son al nacer, su peso y su talla, o la edad de la gestación.

Así como también en 1962 se determinaron otros factores que influyen en la elevación de la bilirrubina, - como son los recién nacidos de madres primíparas, y jóvenes, niños recién nacidos con presentación de nalgas o césarea, también determinaron que la ictericia es algo más frecuente en los recién nacidos hombres que las mujeres. No obstante algunos autores de ese tiempo como Kluge y cols encontraron resultados contradictorios.

Shellong propuso hablar de hiperbilirrubinemia no fisiológica, si la concentración de bilirrubina excedía de 14 mg/100cc de sangre, y esta ictericia es debida en gran parte a una falta de conjugación del hígado.

De las investigaciones de Shellong se deduce luego que, aproximadamente el 95% de todos los recién nacidos en el momento de la máxima intensidad de la ictericia, la concentración de bilirrubina no excede de 14mg/100 cc. Estableciendo las siguientes estadísticas sobre la frecuencia de concentraciones elevadas de bilirrubina en los recién nacidos, y de acuerdo con tales supuestos, Schellong fija como sigue, el límite superior de la ictericia neonatal simple (icterus neonatorum simplex).

Sangre del cordón umbilical	2.4mg. de bilirrubina/ 100cc.
a las 24 hrs.	7 mg. de bilirrubina/ 100 cc.
a las 48 hrs.	10.3mg. de bilirrubina/ 100cc.
a las 72 hrs.	12.7mg. de bilirrubina/ 100cc.
a las 96 hrs.	13.3mg. de bilirrubina/ 100cc.

Valores que comparados con los publicados en la literatura de esa época coincidían en el margen de dispersión de los valores de la bilirrubina.(16.35)

Kunzer atribuye sobre todo a la hipoxia la hiperbilirrubinemia (de los recién nacidos), Zuelzer y Briw - crefan a su vez que la cianosis era más frecuente en el grupo de neonatos, cuya ictericia era más intensa. Tal ictericia se observó también en los niños con membranas hialinas. Así también Vest se ha referido a la influencia de la hipoxia sobre el metabolismo de la bilirrubina en los recién nacidos (1960). (21)

En 1962 señala que si la falta de glucosa o eventualmente del aporte de uridin -difosfato -ácido glucurónico, puede contribuir a una ulterior reducción del poder de --conjugación del hfgado. También Schellong y Rochcholl -- (1962) como resultado de sus investigaciones en 60 pacientes sanos, creen que existe estadísticamente, una relación de inversa proporcionalidad entre los valores más bajos - de la glucemia, y las concentraciones más elevadas de bilirrubina. No obstante establecieron que la hiperbilirrubinemia de los recién nacidos hijos de madres diabéticas - no guarda relación con el transtorno materno del metabolismo de los hidratos de carbono, sino que está dada por la falta relativa de madurez del organismo infantil.

Por otro lado Sutherland y Keller observaron que - el aumento de la concentración de bilirrubina indirecta - en el plasma durante el tratamiento con algunos medica- - mentos, es debido a la inhibición de la glucuroniltrans--ferasa, así mismo se observó que dosis elevadas de Vita--

mina K redujo en ratones Wistar la actividad de la glucuroniltransferasa.

Lathe y Walker, así como Hsia y cols 1963, observaron la acción que diversos esteroides ejercen de forma competitiva con la glucuroniltransferasa. Arias y -- Garner 1963, demostraron en la leche materna la presencia de un esteroide pregnano 3 alfa-20 beta diol, que ejerce invitro una inhibición competitiva sobre la glucuroniltransferasa, y que puede provocar en los recién nacidos de pocos días una hiperbilirrubinemia. Estos mismos autores descubrieron que algunas sustancias como el 3-4benzopireno y la 4 aminoquinolina (Cloroquina) facilitan la formación de glucurónico en los hemogénidos de ratas.

A pesar de los innumerables trabajos tendientes a apreciar los distintos aspectos de la hiperbilirrubinemia en la literatura mundial, en la actualidad aún existen algunos hechos imprecisos. (3,5,23)

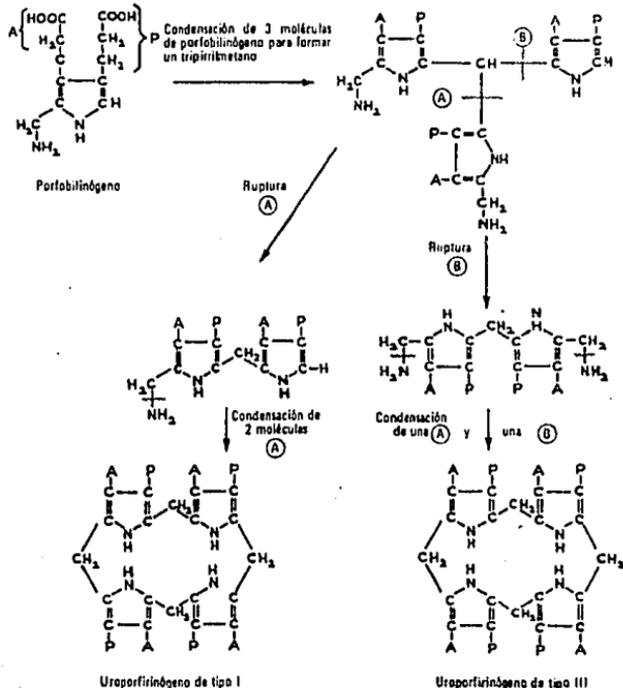
La presencia de la ictericia nos traduce una anomalía en el metabolismo de los pigmentos biliares, -- por lo tanto, el éxito en el diagnóstico fisiopatogénico de la ictericia, debe basarse en precisar dicha alteración. Por ésta razón, considero necesario abordar en primer lugar el metabolismo normal de los pigmentos biliares, y después las distintas posibilidades patológicas.

La bilirrubina deriva principalmente de la hemoglobina, esta relación fué demostrada principalmente por -

Virchow, al descubrir la formación de cristales de bilirrubina en la sangre extravasada; esta conversión de hemoglobina a pigmentos biliares fué corroborada por Tar--chanoff en 1874, al obtener con la introducción de la --hemoglobina en la circulación vascular en perros con fistula biliar, un aumento de la excreción de bilirrubina, y por Hermann quien demostró que la hemólisis intravascu--lar es seguida por un aumento de los pigmentos biliares--en la orina. (23,35).

La bilirrubina deriva de compuestos cíclicos llama--dos porfirina, los cuales están formados de la unión de--4 anillos pirrolicos enlazados por puentes metilénicos.

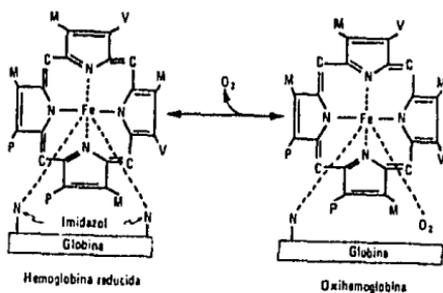
(E S Q U E M A)



Una propiedad de las porfirinas es la de formar -- complejos con iones metálicos unidos a los átomos de ni trógeno por los anillos pirrólicos. Ejem. son las ferro porfirinas con el hemo de la hemoglobina y clorofila.

Hemoglobina: Ferroporfirinas unidas a la protefna- globina.

(E S Q U E M A)



Son proteínas conjugadas que poseen la propiedad - de combinarse de manera reversible con el oxígeno. La hemoglobina tiene un peso molecular aproximado de - - - 64,450 y contiene 4 átomos gramos de hierro en estado ferroso (Fe^{++}) por mola.

Otras sustancias que poseen porfirinas son: Mioglobulinas; pigmentos respiratorios que existen en las células musculares. Citocromos; que son compuestos - que intervienen en la transferencia de electrones de -- oxidorreducción.

Catalasas enzimas que contienen ferroporfirinas.

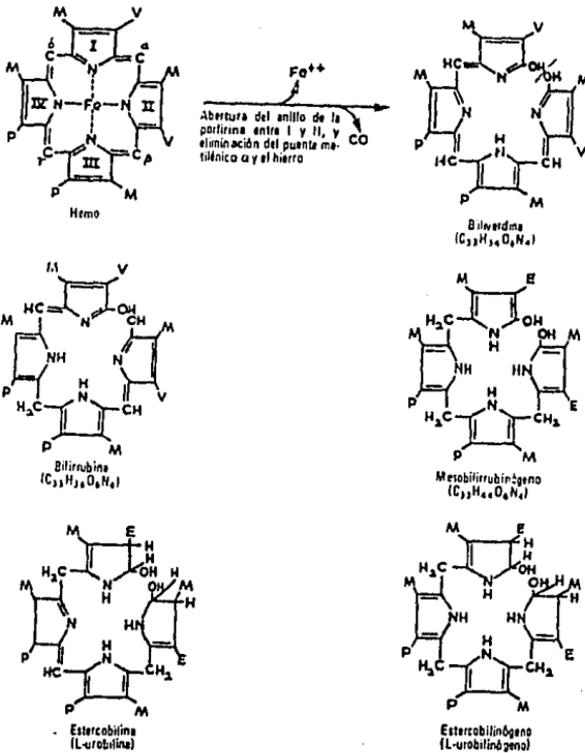
La enzima triptófano pirrolasa, Enzima que cataliza la oxidación de triptófano, y lo transforma en formilquinurenina.

Catabolismo del Hemo: Cuando la hemoglobina es - - destruída en el organismo, la porción proteica de ella, la globina puede volver a ser utilizada, ya sea como -- tal o bajo la forma de aminoácidos que la constituyen, - el hierro entra a formar parte de la reserva corporal. - Sin embargo, la porción porfirínica, el hemo, es desintegrado en las células reticuloendoteliales del hígado, bazo y médula ósea.

El primer paso en la degradación metabólica del -- hemo es la ruptura del anillo de porfirina entre los -- núcleos I y II, y la eliminación del carbono metilénico alfa como monóxido de carbono, formándose el primero -- de los pigmentos biliares de biliverdina, posteriormen-

te por medio de la biliverdina reductasa que utiliza NADH o el NAHP, como donador de hidrógeno, se reduce ésta para formar bilirrubina, la cual se transporte en el plasma unida a la albumina sérica, llegando hasta el hfgado en forma de bilirrubina no conjugada. (9, 13, 18, - 31)

(E S Q U E M A)



En trabajos recientes sobre la bioquímica, y metabolismo de la bilirrubina, se ha investigado su disposición para su polaridad, forma y estructura tridimensional siendo estos estudios útiles para unificar los criterios, acerca de la ictericia.

Se ha determinado que la bilirrubina es una molécula flexible que puede asumir gran número de formas de diferente estabilidad. En esta estructura los grupos hidrofílicos polares COOH, y los grupos NH están íntimamente asociados y ocultos, para interactuar con los grupos polares del medio ambiente. Consecuentemente la bilirrubina es insoluble en agua y alcohol.

La bilirrubina en estas condiciones tiende a comportarse en forma lipofílica pasando fácilmente a través de las membranas biológicas, como la placenta, barrera hematoencefálica, y la membrana plasmática del hepatocito con una dificultad inherente para excretarla.

Una vez que la bilirrubina indirecta llega al hígado, los factores limitantes que determinan la concentración de bilirrubinas séricas parecen ser debidos a la capacidad de conjugación y excreción de bilirrubinas por el hígado, la eficiencia relativa para remover la bilirrubina en el hígado del recién nacido, ha sido estimada de un 2-5% de la capacidad del adulto.

Cuando se han dado dosis de bilirrubina radioactiva administradas intravenosa el 65% de la bilirrubina -

inyectada se localizó en el hígado alrededor de los 5 - minutos.

Para pasar a través de la pared celular, la bilirrubina es aparentemente transportada por las proteínas solubles, las cuales tienen una gran afinidad por aniones orgánicos, los cuales incluyen bromosulfaleína, y bilirrubina, éstas proteínas designadas Y y Z se encuentran disminuidas en su concentración en los fetos, y aumentan su concentración posterior al nacimiento. (1, 8, 12)

Importantes para el transporte de la bilirrubina insoluble al retículo endoplásmico liso, donde la enzima microsomal glucuronil transferasa de bilirrubina a través del uridindifosfoglucurónico, el cual cede su ácido glucurónico, para que se una a la bilirrubina.

Dicho ácido contiene varios grupos polares OH y COOH. El efecto completo de ésta reacción genera un nuevo pigmento que es más soluble en agua, y menos lipofílico, y mucho más polar por lo que puede ser excretado por el hígado o filtrado a través del riñón.

Aunque el enlace de sólo una molécula de ácido glucurónico, hace más excretable la molécula de bilirrubina, es actualmente el diglucurónido por una molécula de bilirrubina la forma excretada por los humanos.

Tomando en cuenta, que la molécula de bilirrubina es tridimensional, la bilirrubina puede presentar los sitios catalizados por la enzima en dos estructuras -

estereoquímicas similares, y cerca de una orientación isoeléctrica. (3,23)

Después de que la bilirrubina se convierte en soluble por la conjugación, es excretada a través del -- hepatocito a los canalículos biliares. La concentración sérica de la bilirrubina conjugada no se eleva en la ictericia fisiológica, y su elevación se observa en condiciones, en las cuales existe una obstrucción a su paso dentro, y a través del sistema de colección biliar, como es el Síndrome de bilis espesa, hepatitis y atresia de vías biliares.

Desde este punto de vista los fetos, tienen disminuida la actividad de la glucuroniltransferasa, sin embargo, la bilirrubina indirecta puede ser eficientemente eliminada a través de la placenta materna.

El 80% de la bilirrubina producida deriva de los eritrocitos el 20% restante de la mioglobina, citocromo C, catalasas y peroxidasas. (13,16).

Circulación enterohepática. A pesar de que se requieren varias semanas para establecer el balance normal en la flora intestinal bacteriana, requerida para la degradación de la bilirrubina, durante este tiempo la bilirrubina puede ser convertida en bilirrubina indirecta por la enzima intestinal Beta glucuronidasa y reabsorbida hacia la circulación.

Esta circulación enterohepática que puede ser res-

ponsable de la ictericia en la obstrucción intestinal - del recién nacido, alimentación de los infantes con fórmulas que contienen Agar, las cuales fijan la bilirrubina en el intestino han resultado en una marcada reducción de los niveles séricos de bilirrubina en los prematuros.

o Distribución de la bilirrubina: La bilirrubina que puede causar ictericia clínica está unida probablemente a elementos de la piel principalmente la colágena, el tejido adiposo también compete con la albumina para captar la bilirrubina. Contrariamente la hipoalbuminemia, y un número de drogas, y sustancias endógenas tales -- como las sulfonamidas y ácidos grasos libres, pueden potenciar la transferencia de la bilirrubina sérica a los tejidos, resultando en una disminución de la concentración, debido a la redistribución de la bilirrubina en el organismo.

En ocasiones una elevación transitoria en la concentración de bilirrubina, es observada en algunos recién nacidos, el término ictericia fisiológica ha sido designado para describir la elevación normal de la bilirrubina, durante las fases adaptativas después del nacimiento. (3)

CAUSAS PATOLOGICAS DE ICTERICIA.

ENFERMEDAD HEMOLITICA

- Enfermedad hemolítica isoimmune.
- Incompatibilidad a Rh

- Incompatibilidad a grupos sanguíneos menores.

DESORDENES METABOLICOS INHERENTES A LOS ERITROCITOS

- Deficiencia a glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Deficiencia de piruvato Kinasa.
- Deficiencia de Glucosa fosfoisomerasa

DESORDENES EN LA MORFOLOGIA DE LOS ERITROCITOS

- Esferocitosis hereditaria.
- Picnocitosis infantil.

T O X I C O S

- Dosis Excesivas de Vitamina K₃
- Exposición a Naftalina.

I N F E C C I O N E S

- Sepsis Bacteriana
- Sífilis Congénita.
- Enfermedad por inclusión Citomegálica.
- TORCH
- Hepatitis.

ALTERACIONES METABOLICAS

- Galactosemia.
- Enfermedad de Crigler-Najjar.
- Ictericia por leche materna.
- Ictericia Neonatal Familiar (Lucey Driscoll)
- Hijos de madres diabéticas.
- Cretinismo.

OTRAS CAUSAS

- Obstrucción intestinal alta.
- Hematomas (Ejem: Cefalohematoma)
- Digestión de sangre materna.

Enfermedad hemolítica del recién nacido, muchas hemoglobinopatías por ejemplo la drepanocitosis, las talasemias, no causan hemólisis bajo el período neonatal.

La presencia de enfermedad hemolítica, puede ser generalmente sospechada por un cuidadoso examen de sangre periférica, y confirmada por determinación de la hemoglobina y hemotrocito, cuenta de reticulocitos, examen de la presencia de anticuerpos de eritrocitos, y/o pruebas de tamiz metabólico.

En la mayoría de las diversas expresiones de la enfermedad hemolítica el frotis de sangre periférica muestra reticulocitos, eritrocitos nucleados y precursores - de células de eritrocitos como eritroblastos.

La prueba de COOMBS directa casi siempre, es positiva en incompatibilidad a Rh, y puede ser debilmente positiva o negativa en incompatibilidad ABO. (14,15).

Hemólisis causadas por defectos metabólicos: Los eritrocitos dependen de un aporte constante de carbohidratos para la producción de energía, y la carencia de elementos celulares necesarios para el metabolismo, a través del ciclo de Krebs, y del sistema del transporte de electrones.

El metabolismo de carbohidratos se encuentra restringido a la vfa de Embden-Meyerhof, y de la pentosa - fosfato.

La vfa de la pentosa sintetiza ribosa 5 fosfato, - un constituyente vital de nucleotidos esenciales, nucleotido difosfopiridina (NAD), y trifosfato piridin nucleotido (NATP), así como también adenosin difosfato -- (ADP), y adenosin trifosfato (ATP). De igual importancia esta vfa genera $NADPH_2$, la cual es esencial en la reducción de glutation y metahemoglobina.

De ésta manera si alguna enzima de la vfa de la -- pentosa esta disminuida o ausente, la capacidad de la - membrana celular para resistir la oxidación está seriamente comprometida, resultando en una anemia hemolítica no esferocítica.

La deficiencia enzimática más frecuentemente observada es la Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) una enzima que gobierna el primer paso en el camino de la - pentosa fosfato. Deficiencias enzimáticas menos comunes incluyen Glutation 6 Fosfogluconico deshidrogenasa, la cual puede simular la deficiencia de G6PD. Además - de la deficiencia de Piruvato Kinasa.

En todos los casos la enfermedad es transmitida por un Gene ligado al X y ocurre relativamente más frecuente en el sexo masculino, la deficiencia de G6PD se ha - observado con mayor frecuencia en el área de Mediterraneo. Esta es común en Chinos, Malayos, Filipinos e In-

donecios. Aproximadamente del 9-13% de los negros americanos son afectados pero la deficiencia no es muy severa, en adultos con deficiencia de G6PD la hemólisis generalmente sigue a la ingestión de drogas que potencializan la hemólisis por ejemplo la primaquina, salicilatos y sulfonamidas.

Clinicamente los niños con deficiencia de G6PD generalmente no cursan con anemia o tienen anemia moderada, la hiperbilirrubinemia es generalmente vista al 2-3 días en contraste con la ictericia causada por incompatibilidad a grupo, la cual generalmente se presenta dentro de las primeras 24 hrs. de vida.

Un frotis de sangre periférica revela crenocitos y abundantes células fragmentadas, poiquilocitos, esferocitos, reticulocitos y ocasionalmente eritrocitos nucleados.

Beutler ha desarrollado una prueba de escrutinio simple para la deficiencia de G6PD basada en la incapacidad o deficiencia de las células para reducir el NADP a NADPH con fluorescencia. La hiperbilirrubinemia en estos infantes es manejada como otras formas de ictericia. Las madres deben de ser instruidas de que la hemólisis e ictericia pueden recurrir en infantes, los cuales son expuestos a ropa de cama o pañales, los cuales contienen naftalina. Si los lactantes son alimentados con leche materna las madres deben evitar la ingestión de agentes potencialmente hemolíticos.

Estos pacientes generalmente tienen disminuida la vi

da media de los eritrocitos, sin desarrollar usualmente anemia bajo condiciones de stress por drogas, infecciones o acidosis.(6,18,22,36)

Ictericia severa ha sido observada en lactantes -- que han recibido grandes dosis de Vitamina K_3 o análogos hidrosolubles (Hikinone, Sinkavit), la patogénesis de la hemólisis debida a la vitamina K_3 , casi es similar a la hemolisis producida por la primáquina, el frotis de sangre periférica está caracterizado por la presencia de cuerpos de Heinz que representan precipitados desnaturalizados de globina.

La vitamina K_3 , también inhibe la glucuroniltransferasa, y la importancia relativa de la hemólisis y la inhibición de la enzima en la ictericia inducida por la vitamina K, es incierta. La Vitamina K_1 no ha sido asociada con hemólisis o ictericia, cuando se da a la dosis recomendada de 1 mg.

La deficiencia de Piruvato kinasa, ha sido descrita como una causa rara de ictericia neonatal. La piruvato Kinasa es una enzima que en la vfa del ciclo de -- Embden-Meyerhof convierte la fosfoenolpiruvato a piruvato, y en el proceso forma una molécula de ATP, a partir de una molécula de ADP.

La ausencia de esta enzima esencial disminuye la -- producción neta de ATP a un 50% en los eritrocitos, provocando esta reducción de ATP energía insuficiente para el transporte de cationes, y un aumento para la excre--

ción de Potasio, dando por resultado ictericia la cual puede ser variable siendo de moderada a severa.

Además de la pérdida de potasio el frotis de sangre periférica demuestra células irregulares con proyecciones irregulares en la superficie, con un pequeño número de esferocitos, células fragmentadas, y eritrocitos inmaduros como se ha observado en algunos procesos hemolíticos. La deficiencia de piruvato Kinasa se diagnóstica por ensayo espectrofotométrico.

Hemólisis e ictericia en recién nacidos también -- han sido reportados en deficiencias hereditarias de enzimas glucolíticas 2,3 Difosfoglicerato mutasa y Hexokinasa.

Hemólisis causadas por alteraciones en la morfología de los eritrocitos: los defectos morfológicos que pueden causar anemia e ictericia incluyen esferocitosis hereditaria, picnositosis y eliptocitosis. (25,29).

La esferocitosis causa anemia mínima e hiperbilirrubinemia en cerca del 50% de los pacientes con el defecto, los frotis de sangre periférica, revelan muchas formas más pequeñas y densas llamadas esferocitos. El diagnóstico es confirmado por la historia familiar, y por estudios de laboratorio realizados al paciente y a los familiares.

La enfermedad tiene un rasgo autosómico dominante el diagnóstico puede dificultarse en ocasiones, debida a que la incompatibilidad por ABO puede presentar alte-

raciones semejantes.

Esferocitosis, anemia ligera y un incremento en la fragilidad osmótica, pueden estar presentes en ambas -- condiciones. En la forma heterocigota los niños generalmente cursan asintomáticos pero pueden presentar anemia hemolítica ligera con células blanco característi-- cas, hipocromia y macrocitosis en frotis de sangre per*if*érica. (23)

Ictericia asociada con infección: Algunos pacien-- tes con ictericia en quienes no esta clara la causa de la hiperbilirrubinemia deben ser cuidadosamente observa-- dos para descubrir alguna otra evidencia de infección -- como letargia, irritabilidad, inestabilidad de la tempe-- ratura y poca aceptación del alimento. La ictericia de bida a la infección puede ser debida a hemolisis, o por alteración de la función hepática o por ambas.

La hiperbilirrubinemia ha sido asociada a un am-- plio espectro de procesos infecciosos. Como son: la Sep-- sis bacteriana, sfilis congénita, toxoplasmosis, infec-- ción por inclusión citomegálica, síndrome de rubéola -- congénita, infección por herpes simple y hepatitis aso-- ciada con un gran número de enterovirus.

La hepatoesplenomegalia y trombocitopenia puede es-- tar presente en la infección por citomegalovirus, toxo-- plasmosis, sfilis, y síndrome de rubéola congénita, pe-- ro su ausencia no excluye el diagnóstico. La hiperbili-- rrubinemia puede o no cursar con elevación de la frac--

ción directa dependiendo o no de la naturaleza y extensión del compromiso hepático. (4,17,22).

Otras causas de ictericia asociadas con hemólisis: sangrados internos intrauterinos en los lactantes frecuentemente causados por trauma durante el nacimiento, pueden ser significativos y prolongar la ictericia.

La deglución de sangre materna durante el nacimiento, también ha sido asociada con hiperbilirrubinemia, - el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido también se acompaña de ictericia posiblemente debido a un incremento de la hemólisis inducida por la acidosis.

La ictericia que acompaña a la galactosemia es probablemente causada por un incremento en la velocidad de la hemólisis por la enfermedad hepática. La galactosemia puede ser sospechada cuando se descubren sustancias reductoras de glucosa en la orina, después de que la alimentación con leche ha sido iniciada. Una severa anemia hemolítica se puede acompañar de osteoporosis.

La leucemia congénita vista frecuentemente en los niños con síndrome de Down, pueden causar ictericia neonatal trombocitopenia, hepatoesplenomegalia la cual puede ser fácilmente confundida con infección congénita, - eritroblastosis fetal y enfermedad congénita de Letterer-Siwe.

Alteraciones en el funcionamiento hepático en la enfermedad autosómica recesiva Crigler-Najjar en la - -

cual existe una ausencia total de la glucuroniltransferasa, los niños afectados presentan ictericia crónica y persistente desde las primeras horas del nacimiento, y frecuentemente requieren exanguineotransfusión en el --período neonatal, con el riesgo de desarrollar Kernicterus desde inicios de la vida.

La enfermedad Crigler Najjar Tipo II es menos severa con concentraciones de bilirrubina generalmente de 10 a 20 mgs/100 mls., en esta enfermedad la ictericia - puede ser disminufda por estimulación crónica de las enzimas microsomales con fenobarbital. El diagnóstico de este tipo de enfermedades, depende de la historia familiar, y de la observación por largo tiempo del infante. Aunque un ensayo para determinar la actividad de la glucuroniltransferasa por medio de b*í*opsia hepática es posible. (1,23,25).

La captación y conjugación de la bilirrubina en el hígado, puede estar alterada por acción de una variedad de drogas y hormonas, las cuales incluye novobiocina, - Vitamina K₃ y metabolitos de la progesterona. La inhibición por esteroides es probablemente responsable de - la hiperbilirrubinemia recurrente familiar y de la icteria prolongada observada en algunos lactantes alimentados con leche materna.

La hiperbilirrubinemia también está asociada con - hipotiroidismo, el mecanismo en éste caso no está claro, pero puede ser debido a una alteración en la captación o conjugación de la bilirrubina. El hipotiroidis-

mo puede ser sospechado en algunos lactantes ictericos, quienes tienen algunas otras evidencias de cretinismo -- neonatal, como fontanela amplia, alteraciones para la -- alimentación, hernia umbilical o retraso en el crecimiento oséo.

Una hiperbilirrubinemia moderada a severa es vista en hijos de madres diabéticas, el mecanismo de la ictericia no está bien dilucidado pero el factor de la alimentación temprana a tenido un gran efecto en el ictericia de estos lactantes, y sugiere que la circulación enterohepática, o el metabolismo alterado hepático juegan un papel importante.

La forma familiar de la hiperbilirrubinemia no conjugada mínima del adulto (Síndrome de Gilbert), es también intensificada por las grasas, pero ésta condición no causa ictericia en el período neonatal.

Hiperbilirrubinemia idiopática: Después de una -- cuidadosa evaluación, y de que una causa frecuente de -- hiperbilirrubinemia no ha sido encontrada, la mayoría de éstos lactantes probablemente cursan con una exageración de uno o más de los numerosos factores involucrados en la ictericia fisiológica. (8,16,23,31)

ICTERICIA COLESTATICA DEL RECIEN NACIDO

Muchas causas de ictericia colestática son debidas a hepatitis u obstrucción biliar congénita, muchos investigadores piensan que la atresia de vías biliares intrahepáticas es resultado de una ictericia gestacional.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERBILIRRUBINEMIAS CONJUGADAS

I N T R A H E P A T I C A S

- Hepatitis
- Sepsis - Tóxicos
- Viral.
- Sífilis.
- Toxoplasmosis.
- Hepatitis de células gigantes.
- Síndrome de Bilis Espesa.
- Galactosemia.
- Fibrosis quística.
- Enfermedad microquística de hígado y riñones.
- Atresia de vías biliares intrahepáticas.

E X T R A H E P A T I C A S

- Atresia biliar.
- Bilis espesa.
- Quiste de colédoco.
- Obstrucción extrínseca.(tumores, riñon en herradura,etc)

Las diferencias más importantes entre una enfermedad intra y extrahepática, se hace con una exploración quirúrgica temprana útil en la obstrucción extrahepática, pero que puede agravar una enfermedad crónica inflamatoria del hígado. (10,11,30,33)

ENCEFALOPATIA POR HIPERBILIRRUBINEMIA

La bilirrubina es un tóxico que puede causar daño -- cerebral irreversible, cuando la concentración de bilirru

bina alcanza niveles tóxicos, los lactantes se tornan - irritables y letárgicos con succión débil, y muchos desarrollan hipotonía.

Cuando el Kernicterus se desarrolla, los lactantes tienen inestabilidad de la temperatura, y los signos -- neurológicos pueden progresar a opistotonos y espasticidad. Finalmente pueden desarrollar convulsiones, apneas, y dificultad respiratoria asociada con hemorragia - intraalveolar.

Si los pacientes sobreviven los síntomas desaparecen, reapareciendo sólo como signos extrapiramidales, - parálisis cerebral, gran frecuencia de sordera nerviosa, parálisis del VI par craneal, retraso mental, y manchas en el esmalte de los dientes en forma permanente. Los sitios del daño son muy variables reportándose en - ocasiones corioatetosis, y diversos grados de sordera - como signos residuales de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

Retraso mental severo sin síntomas acompañantes de sordera o corioatetosis han sido documentadas. La espasticidad, no ha sido parte del síndrome postkernicterus.

Ha sido observado un intenso color amarillo naranja en los ganglios basales, núcleo rojo, la substancia-negra, el núcleo dentado, y el núcleo olivar. Cristales de bilirrubina, y necrosis local también han sido - observados en la médula renal y hemorragias petequiales en el intestino y pulmón son comunes. (2,7)

F I S I O P A T O L O G I A

La bilirrubina se une a varios elementos celulares e inhibe un gran número de procesos metabólicos, provocando principalmente acidosis, agregación intracelular de bilirrubina y muerte celular. La bilirrubina bloquea la fosforilación oxidativa, promueve la salida de potasio y de ATP desde la célula e inhibe un gran número de enzimas dependientes del adenosin dinucleotido nicotinamida (NAD), fosfofructoquinasa y trigliceridolipasa.

La razón por la cual únicamente los núcleos basales cerebrales son susceptibles no se sabe.

La barrera hematoencefálica se puede alterar por asfixia, infección al sistema nervioso central y bajo condiciones de acidosis severa todas las cuales se asocian, con un incremento para el riesgo de kernicterus. La liberación de bilirrubinas en las células es favorecida grandemente por un pH bajo, y esto sugiere que el potencial químico para la unión de la bilirrubina a los tejidos reside en la concentración de bilirrubina indirecta ácida. (bilirrubin H₂).

La concentración de bilirrubina indirecta ácida esta determinada por el pH del medio y la concentración de la misma. Muchas drogas probablemente desplazan a la bilirrubina a través de un mecanismo de competencia simple. El desplazamiento efectivo de la droga depende de dos causas:

1. De la afinidad de la droga a la albumina.
2. De la concentración de la droga en el plasma.

Las siguientes drogas desplazan bilirruina; sulfas, dicloxacilina, fenoximetilpenicilina, ácido fúlcido, in dometacina, salicilato de sodio, furosemide, ácido etacrúcnico, clorotiácida, metilparabenceno, benzoato de sodio, N-acetiltriptofano, tolbutamida, fenilbutazona y bishidroxicumarínicos. Sólo se han documentado a los ácidos grasos libres como competidores endógenos, y sólo cuando el radio molar de ácidos grasos albúmina excede de 4:1. (3,17,18)

PREVENCIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Cuando la concentración de bilirrubina sérica alcanza niveles altos peligrosos, la exanguinotransfusión es el tratamiento de elección.

Los métodos empleados más efectivos para el control de la concentración de bilirruina sérica incluyen alimentación temprana, fototerapia y estimulación de la excreción de bilirruina con fenobarbital. (17)

Fototerapia: La fototerapia disminuye la concentración de la bilirrubina indirecta a través de dos mecanismos:

1. La vfa del O_2 es generada por la luz a través de la activación de agentes fotosensitivos como la bilirrubina y la riovflavina. Los derivados de la vfa de la oxígeno oxidasa de bilirrubina directa, pueden ser excretados a través del riñón e hígado.

2. La excitación de la bilirrubina por la luz produce isomerización de la molécula, la cual rompe el final del anillo pirrol, y así la cambia a bilirrubina directa.

La fotoisomerización es probablemente la responsable de la mayoría del decremento de la bilirrubina sérica. El espectro más efectivo de la luz corresponde al pico máximo de absorción de bilirrubina entre 420-460nm. (8,9,14,15,37)

Exanguineotransfusión. El valor de la exanguineotransfusión para la prevención del Kernicterus fué establecida primero en la eritroblastosis fetal por Hsia y Cols. Además de las indicaciones de laboratorio, ya establecidos, 3 factores deben ser considerados para decidir la exanguineotransfusión:

1. Acidosis. Aumenta el riesgo de Kernicterus por aumento del depósito de bilirrubina en los tejidos. - El tejido libera bilirrubina en proporción a la concentración de iones hidrógeno.
2. Alteración de la barrera hematoencefálica, por ejemplo por asfixia, sepsis o meningitis, lo cual facilita el paso de bilirrubina a los tejidos susceptibles.
3. Finalmente alguna alteración que comprometa el metabolismo cerebral puede convertir a las células más susceptibles para la toxicidad de la bilirrubina sérica, por ejemplo por disminución del pH local o por disminución de la energía tisular de reserva.

La eficiencia de la exanguineotransfusión está determinada por el volúmen de sangre intercambiado, y por la velocidad de intercambio. En términos generales el recambio de un volúmen reemplaza aprox. el 70-75% de los eritrocitos circulantes, dos, tres y cuatro volúmenes reemplazan aprox. el 91, 97 y 99% aproximadamente respectivamente.

La capacidad de la bilirrubina para equilibrarse con el espacio vascular depende la distribución extravascular.

Un componente se mueve rápidamente dentro del espacio intravascular, un segundo componente se mueve más lentamente actuando para el rebote posterior de la exanguineotransfusión, y un tercer componente relativamente fijo a los tejidos.

La concentración máxima durante el rebote de bilirrubina ocurre entre los primeros 30 min. posteriores a la exanguineotransfusión, por lo tanto es recomendable que la exanguineotransfusión se realice en un tiempo medio de 30 a 60 minutos para permitir un equilibrio. En una exanguineotransfusión típica la concentración de bilirrubina posterior a la exanguineotransfusión es acerca de la mitad de los niveles previos, y con el rebote alcanza cerca de las dos terceras partes de los valores previos.

La mortalidad durante el procedimiento es menor del 1% en los centros médicos, donde la exanguineotransfusión es frecuentemente realizada. (3, 16, 17, 34)

En base a ésta revisión tenemos un perfil, clásico de la enfermedad.

Dado que en nuestro servicio no contamos con un -- patrón descrito para nuestra población, realizamos el -- presente estudio con dicho fin.

Así mismo valoraremos cuales de las alteraciones -- estudiadas son las más frecuentes, estableciendo un al- goritmo para la evaluación clínica del paciente, así -- como pronóstico y evolución del mismo. En la literatura mundial existen varios estudios de este tipo, sin embar go los resultados obtenidos no son del todo claros.

II. PROBLEMA E HIPOTESIS

La pregunta que dió origen a éste estudio, fué la de saber:

¿Cuál de las enfermedades: infecciosas, metabólicas, hemolíticas y obstructivas, será la causa más frecuente de ictericia.?

Nuestra hipótesis es la siguiente:

Las enfermedades hemolíticas son las principales causas de ictericia en comparación con las enfermedades infecciosas, metabólicas y obstructivas, en pacientes recién nacidos y lactantes.

III. OBJETIVOS Y JUSTIFICACION

El objetivo principal de nuestro estudio es establecer una correlación clínico-laboratorial para determinar cuales de las enfermedades son las principales como causas de ictericia.

Y de esta forma establecer un protocolo de estudio que ahorre una serie de estudios y exámenes de laboratorio y gabinete que son innecesarios en ocasiones, así como acortar días de estancia hospitalaria.

Contar con una casuística propia y organizada para poder establecer alguna correlación entre nuestra población, y la reportada en la literatura mundial.

Justificamos nuestro estudio en los siguientes puntos:

Es importante contar con una casuística propia de este tipo de alteraciones, ya que son frecuentes al contar con dicha casuística, se podrá orientar al clínico hacia que ruta seguir, al establecer un protocolo de estudio diagnóstico, simplificándose el estudio y tratamiento de este tipo de pacientes. Así como también evitando a la institución gastos innecesarios por solicitar exámenes o estudios mal enfocados.

MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio longitudinal, observacional, -- prospectivo abierto y descriptivo, aplicado a los pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna pediátrica, con ictericia por hiperbilirrubinemia, en el período comprendido del 1o. de Enero de 1986 al 30 de Octubre del mismo año.

La determinación de bilirrubinas se hizo en el laboratorio del hospital con la técnica Evelyn-Malón.

La técnica de Evelyn-Malón consiste en la determinación de bilirrubina directa y bilirrubina total a través de una dilución problema.

La cuál se obtiene en adultos con 1 ml. de suero -- problema (suero del paciente) más 9 ml. de agua destilada. Y en niños con 0.5 ml. de suero problema más 9.5 ml. de agua destilada.

La bilirrubina indirecta se obtiene del resultado - de la resta de la bilirrubina total menos la bilirrubina directa. Técnica (ver figura)

	B.D.	P.D.	B.T.	P.T.
	1	2	3	4
AGUA DESTILADA	2.5 c.c.	2.5 c.c.		
DIAZO BLANCO	0.5 c.c.		0.5 c.c.	
METANOL			2.5 c.c.	2.5 c.c.
DIAZO REACTIVO		0.5 c.c.		0.5 c.c.
DILUCION PROBLEMA	2.0 c.c.	2.0 c.c.	2.0 c.c.	2.0 c.c.

Se dejan los tubos en reposo 30 minutos, y se efectúa la lectura en fotocolorímetro con una longitud de onda de 540 nanómetros.

Se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes que presentaron coloración amarilla en la piel, y que -- no era debida a un aumento de bilirrubina (ejem. hiperca_lrotinemia, licopenemia, medicamentos tomados por la madre durante el embarazo, hipercolesterolemia e hiperlipemia).

Además de la determinación de bilirrubinas se realizaron determinaciones de transaminasas por medio del reactivo de los laboratorios LAKESIDE, y procesado en autoanalizador.

Determinación de proteínas con la técnica de Biuret corrimiento en membrana de agar, y posteriormente por -- electroforesis, así como determinación de inmunoglobulinas con la técnica de nefelometría en los casos que fué necesario.

Se valoraron a su ingreso antecedentes perinatales -- concentración de bilirrubinas al ingreso, así como la edad de inicio de la hiperbilirrubinemia.

La evaluación clínica de la hiperbilirrubinemia se hizo en base a la determinación de la concentración de -- bilirrubinas séricas. Se realizaron exámenes de gabinete como radiografías y ultrasonidos de vías biliares en los casos necesarios. Estos estudios de gabinete siempre fueron interpretados por el mismo médico.

Para el análisis "estadístico" de los resultados se sacaron medias, y se dividieron a los pacientes en 5 -- grupos de acuerdo al diagnóstico definitivo. Ver figuras.

Se anexa hoja de recolección de datos.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. FICHA DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE CON ICTERICIA.

- a) Nombre del paciente.
- b) Número de expediente.
- c) Fecha de nacimiento.
- d) Edad y sexo.
- e) Fecha de ingreso.

II. ANTECEDENTES PERINATALES.

- a) Antecedentes Maternos.
- b) Edad Gestacional.
- c) Vía de Nacimiento.
- d) Sufrimiento Fetal Agudo o Crónico.
- e) Peso al Nacimiento.

III. VALORACION CLINICA.

CONCENTRACION DE BILIRRUBINAS BI BD BT

- 1o. Día de Internamiento.
- 2o. Día de Internamiento
- 3o. Día de Internamiento.
- 4o. Día de Internamiento.
- 5o. Día de Internamiento.
- 6o. Día de Internamiento.
- 7o. Día de Internamiento.

IV. EDAD DE INICIO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA.

V. TORCH.

VI. PFH Y OTROS EXAMENES DE LABORATORIO.

VII. EXAMENES DE GABINETE Rx ULTRASONIDO VIAS BILIARES

VIII. DIAGNOSTICO

IX. DIAGNOSTICOS ASOCIADOS

X. PRONOSTICO

XI. COMPLICACIONES

XII. TRATAMIENTO.

R E S U L T A D O S

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes de los --
cuales 15 fueron recién nacidos 55.5%, 10 lactantes -
menores 37.03% y 2 lactantes mayores 7.4%.

De los pacientes 13 fueron del sexo masculino 48.7%
y 14 del sexo femenino 51.8%

En todos se integró el diagnóstico de hiperbilirru-
binemia, y se cumplieron los criterios de inclusión. Se
dividieron a los pacientes en 5 grupos de acuerdo al - -
diagnóstico etiológico, quedando de la siguiente manera:

GRUPO I	Enfermedades hemolíticas 7 pacientes 25.9%
GRUPO II	Enfermedades infecciosas 6 pacientes 22.2%
GRUPO III	Enfermedades metabólicas 4 pacientes 14.8%
GRUPO IV	Enfermedades obstructivas 3 pacientes - - 11.1%
GRUPO V	Idiopáticas 7 pacientes 25.9% (ver cuadro- I y II)

Las edades variaron desde los 2 días hasta los 20 - -
meses con una media de edad de 10 meses.

En 19 de los 27 pacientes el signo inicial, que mo--
tivó la consulta fue la ictericia de evolución gradual, -
y progresiva (70.3%). En los restantes 8 pacientes fue--
ron síntomas inespecíficos de aparatos y sistemas:

Gastrointestinal (Vómito, diarrea, distensión abdo--
minal) 4(14%). De vías respiratorias (rinorrea, tiraje, -
alateo o cianosis) 2 (7.4%). Rechazo al alimento y decaí

miento 2 (7.4%).

Dentro del grupo I (Hemolíticas) una correspondió a alteraciones de la membrana eritrocitaria (14.2%), una a alteraciones en la estructura de la hemoglobina (14.2%), dos a ictericia por hemólisis aumentada de etiología no-determinada (28.3%), y 3 a anemia hemolítica por incompatibilidad ABO (42.8%).

Dentro del grupo II (Infecciosas) cinco correspondieron a sepsis (83.3%), la cual en tres casos se presentaron como complicación dentro del servicio, y una correspondió al Síndrome de TORCH (16.6%), (Títulos positivos para *Toxoplasma Gondi*).

En el grupo III (Metabólicas) tres correspondieron a ictericia por leche materna (75%), y una a hipotiroidismo (25%).

Dentro del grupo IV (Obstructivas) dos correspondieron a atresia de vías biliares (66.6%), y una a un Síndrome de bilis espesa (33.3%).

Y por último dentro del grupo V (Idiopáticas o Multifactoriales) siete (25.9% del total). Más adelante se analizarán las causas por las cuales probablemente no se pudo establecer el diagnóstico etiológico.

De los cinco grupos el que mostró mayor elevación de bilirrubina, fué el de las enfermedades hemolíticas, siendo a expensas de bilirrubina indirecta. En el grupo IV - el de ictericia obstructiva, se observó un patrón mixto y progresivo, y no se observaron diferencias significativas

en los otros tres grupos. (Ver tabla III)

En cuanto al manejo de la ictericia de los 27 pacientes 2 requirieron exanguineotransfusión y fototerapia como manejo (7.4%), 14 fototerapia 51.8%, y 9 sólo observación clínica y control laboratorial. (33.3%)

Dos requirieron laparatomía exploradora y derivación.

T A B L A I
FRECUCENCIA DE ENFERMEDADES

HEMOLITICAS 1	No.	%	ENFERMEDADES INFECCIOSAS 2	No.	%
Esferocitosis	1	14.2%	Septicemia	5	83.3%
Depranocitosis	1	14.2%	Sx TORCH	1	16.6%
Incompatibili- dad ABO	3	42.8%	TOTAL	6	100%
Hemolisis Au-- mentada	2	28.3%			
TOTAL	7	100%			

T A B L A I I
F R E C U E N C I A D E E N F E R M E D A D E S

METABÓLICAS	No.	%	ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS	No.	%	IDIOPÁTICAS	No.	%
3			4			5		
Lecha materna	3	75%	Atresia de vfas biliares	2	66.6%		7	100%
Hipotiroidismo.	1	25%	Sx bilis espesa.	1	33.3%			
T O T A L	4	100%	T O T A L	3	100%			

T A B L A I I I
NIVELES DE BILIRRUBINA SERICA EN LOS DIFERENTES GRUPOS

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV	GRUPO V
B.T*	25	17.9	19	14.3	18
B.I*	23	15.5	17	6.5	16
B.D*	2	4.2	1.7	7.5	1.9
D.I*	15	3	18	Progresiva	17.5
P.B*	2	2	5	Ascendente	12

B.T: BILIRRUBINA TOTAL

B.I: BILIRRUBINA INDIRECTA

B.D: BILIRRUBINA DIRECTA

D.I: DURACION DE LA ICTERICIA EN DIAS.

P.B: PICO DE BILIRRUBINA EN DIAS.

C O N C L U S I O N E S

Dado que durante el lapso en que se realizó el estudio se obtuvo una muestra muy pequeña de pacientes, -- los resultados del estudio se reportan como preelimi-- res, y por lo mismo las conclusiones del estudio se toma-- rán con reserva.

La multiplicidad de factores que pueden contribuir a la presentación de la hiperbilirrubinemia, obliga a es-- tablecer criterios rígidos de diagnóstico.

Las determinaciones seriadas de bilirrubinas séri-- cas, son útiles para valorar la evolución del padecimien-- to, y la mejoría clínica.

No se observaron diferencias importantes en la inci-- dencia de las enfermedades como causas de ictericia, es-- to explicado por la población que ingresa al servicio.

Se observó mayor duración de la ictericia en pacien-- tes alimentados con leche materna en comparación con los alimentados con leche maternizada.

En ninguno de los pacientes se observaron complica-- ciones secundarias a la hiperbilirrubinemia, sin embargo habrá que seguirlos para realizar estudios encaminados a detectarlas.

No se pudo llegar al diagnóstico etiológico en 7 pa-- cientes, porque a pesar de ser un hospital de tercer ni-- vel, se carecen de muchos estudios de laboratorio básicos para su diagnóstico.

No es posible establecer un valor pronóstico en los pacientes, dado lo pequeño de la muestra estudiada.

Se debe continuar éste estudio con un número mayor de pacientes, dado que la incidencia de éste padecimiento es frecuente en nuestro medio, y evaluar los aspectos -- encaminados a establecer la frecuencia y distribución de los mismos.

COMENTARIOS

De acuerdo a lo reportado en la literatura, observamos que la ictericia de tipo obstructivo requiere investigación urgente, y tratamiento para tratar de prevenir el daño hepático irreversible. (19,24,27,28)

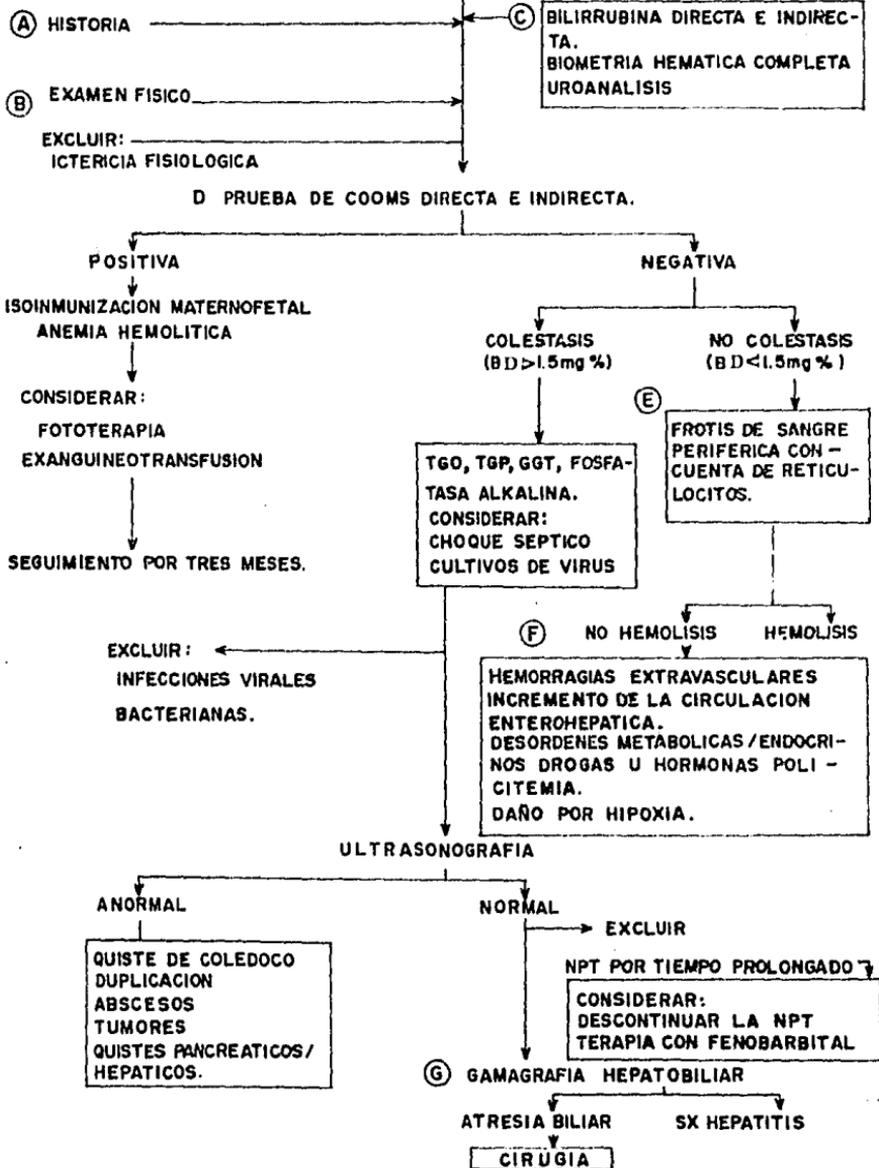
La atresia de vías biliares y el quiste de colédoco son los más comunmente vistos en este grupo de edad, sin embargo, también puede presentarse en asociación -- con malformaciones duodenales, secundario a un hemangioma endotelial pancreático, hidronefrosis y tumores.

Hay que recordar que la fototerapia es eficaz, tanto en forma curativa como preventiva de la hiperbilirrubinemia, sin que deba considerarse como sustituto de la exanguinotransfusión, y sin olvidar que éste tipo de terapia posee efectos biológicos adversos. (8,15,16)

Nuestros resultados a pesar de haber sido una muestra muy pequeña son semejantes a los reportados en la literatura mundial.

Debido a que en ocasiones el estudio de pacientes con hiperbilirrubinemia se hace difícil, nosotros proponemos algunas sugerencias, en forma de algoritmos para facilitar el estudio, diagnóstico y manejo de este tipo de pacientes.

ICTERICIA NEONATAL



ICTERICIA NEONATAL

(A) Identificar condiciones predisponentes como infecciones maternas o enfermedad crónica (Diabetes) interrogar sobre ingestión de medicamentos durante el embarazo, especialmente sulfonamidas, nitrofurantoinas o antiplásmicos. Historia de antecedentes pre y postnatales, uso de forceps o extracción Vacuun (Cefalohematoma), Retardo en la ligadura del cordón y Apgar.

Historia familiar de anemia, ictericia o enfermedades hepáticas. Síntomas asociados a fiebre, inestabilidad de la temperatura, distensión abdominal, vómitos, convulsiones y falla para el crecimiento.

(B) Determinar si el niño es prematuro o pequeño para la edad gestacional, documentar presencia de masas en el cuadrante superior derecho (quiste de colédoco).

La presencia de microcefalia, petequias, hepatoesplenomegalia o coriorretinitis sugieren infección intrauterina, la presencia de palidez o hepatoesplenomegalia sugieren anemia hemolítica severa. Busque signos de sangre extravascular como cefalohematomas o equimosis.

(C) Valores mayores de bilirrubina en sangre del cordón umbilical de 2.4 mg/100cc, de 7 mgr/100 cc a las 24 hrs., de 10.3mg/100cc a las 48 hrs., de 12.7mg/100cc. a las 72 hrs., o de 13.3 mgrs/100 cc a las 96 hrs., o incremento de 0.5 mgrs/100cc por hora son descubrimientos anormales, y sugieren procesos patológicos.

Enfermedades hemolíticas, o sangrado agudo leve. Pueden estar asociados con anemia.

(D) Una prueba de COOMBS directa o indirecta positiva puede identificar isoimmunización relacionada a Rh ABO a subgrupos antigénicos menores o a anemia hemolítica materna autoinmune.

(E) Un frotis de sangre periférica anormal que muestra eritrocitos fragmentados, esferocitos, formas anormales de eritrocitos con o sin elevación del número de reticulocitos (Dfa 1 mayor del 7%, dfa 2-3 mayor del 3%) - sugieren anemia hemolítica como esferocitosis, elipsocitosis, pignocitosis infantil, deficiencias enzimáticas - (6 GPD, piruvato Kinasa, etc.), infecciones virales congénitas, coagulación intravascular diseminada y alfa y - gama talasemia.

(F) Sangrados extravasculares a menudo presentes como cefalohematomas o equimosis fasciales, estenosis pilórica, obstrucción del intestino delgado o grueso, deglución de sangre con incremento de la circulación enterohepática de bilirrubina, galactosemia, hipotiroidismo, hipopituitarismo, y el Síndrome de Crigler-Najjar, son - - trastornos endócrinos o metabólicos, que pueden presentar ictericia. La ictericia puede estar asociada con policitemia.

(G) Muchas veces es difícil diferenciar la hepatitis neonatal de la atresia de vías biliares.

Realizar la prueba de sonda duodenal "Método de -- GREENE". El paciente deberá permanecer en ayuno 4-6 hrs antes de instalar la sonda nasoduodenal; durante todo el estudio deberá recibir soluciones endovenosas con aporte calórico adecuado. (20,27)

Se utilizará sonda de polietileno esteril (K 730)- para alimentación.

Técnica de instalación de la sonda: Sujeción del pa ciente en semifowler y decúbito dorsal. Calcular el nivel de introducción de la sonda midiendo el pabellón auricular a 10 cm., por abajo del apéndice Xifoides. In-- troducir la sonda por la nariz, y localizarla en el estómago y esperar a que por peristálsis entre a duodeno.- La localización de la punta de la sonda en la segunda o o tercera porción del duodeno, se efectuará una hora des pués de instalada, mediante fluoroscopia (Material hidrosoluble, a través de la sonda), se tomará radiografía de abdomen para tener un registro.

Durante la prueba el paciente permanecerá en ayuno. Se pasarán por la sonda 5cc de sulfato de magnesio al -- 20% cada 4 hrs., con el fin de estimular la secreción -- de bilis. La sonda se mantendrá permeable instilando -- 2cc de agua bidestilada cada 2 hrs. Se coleccionará el li-- quido por gravedad en tubos de ensayo cada 2 hrs., y se-- examinará visualmente, cada tubo se marcará adecuadamen-- te y se guardará en una gradilla hasta que sea evaluado-- en conjunto con el médico de base. La prueba se suspen--

derá en el momento en que sea francamente positiva, de lo contrario se continuará la colección durante 24 hrs.

La prueba se considera positiva cuando el líquido obtenido sea francamente amarillo y negativa en caso contrario después de 24 hrs., no debe usarse bililabstix por dar falsas positivas, ya que es muy sensible, y detecta bilirrubinas de las células epiteliales descamadas de la mucosa intestinal. Si la prueba, se considera negativa existe un 90% de posibilidades de que se trate de atresia de vías biliares.

Realizar gamagrafia hepatobiliar con ácido iminodigético isopropilacetanilido (PIPIDA), el cual proporciona una mejor imagen del árbol biliar en comparación con el rosa de bengala. Cuando la continuidad entre el árbol biliar y el intestino es dudosa, el método de Greenes negativo, la cirugía y un colangiograma transoperatorio está indicado. La portoenterostomía hepática, (Procedimiento de Kasai) puede ser realizado en las primeras 8 a 10 semanas de la vida.

Cuando la hepatitis neonatal es sospechada, iniciar protocolo para hepatitis el cual incluye antígeno B de superficie, determinación de alfa 1 antitripsina, pruebas de sudor para fibrosis quística, sustancias reductoras en orina, aminoácidos y ácidos orgánicos, galactosa 1 fosfato uridiltransferasa (Galactosemia) y pruebas para infecciones congénitas (TORCH).

ICTERICIA DESPUES DE LOS 6 MESES DE EDAD

(A) HISTORIA

(B) EXAMEN FISICO

EXCLUIR

(A)

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS.
ENFERMEDADES HEPATICAS PREEXISTENTES
REACCION A DROGAS.

(C)

BIOMETRIA HEMATICA CON DIFERENCIAL Y PLAQUETAS
BILIRRUBINAS, TGO, TGP, FOSFATASA ALKALINA, GGT
ALBUMINA SERICA, TIEMPO DE PROTROMBINA, ANTIGENOS B DE SUPERFICIE Y ANTICUERPOS ANTI A.

SINDROME DE COLESTASIS AGUDA

ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA

ULTRASONOGRAFIA

ALTERACIONES METABOLICAS

ANORMAL

NORMAL

NORMAL

(F) ANORMAL

ABSCEOS
TUMORES
HEPATICOS

ALTERACIONES
DEL TRACTO-
BILIAR

COLANGITIS
COLECISTITIS
HIPOPLASIA
DE CONDUCTOS
INTRAHEPATI-
COS
ENFERMEDAD
HEPATICA.

INTERCONSULTA A
GASTROENTEROLOGIA

CONSIDERAR:
BIOPSIA
HEPATICA.

ENFERMEDAD POR ALMA-
CENAMIENTO DE GLUCO-
GENO TIPO IV.
INTOLERANCIA CONGENI-
TA DE FRUCTUOSA HEPATI-
TIS PERSISTENTE CRO-
NICA CIRROSIS.

ENFERMEDAD DE
WILSON,
FIBROSIS QUIS-
TICA.
GALACTOSEMIA
TIROSINEMIA
DEFICIENCIA
ALFA I ANTI-
TRIPSINA.

HIDROPS AGUDO

COLELITIASIS

DUPLICACION
DEL CISTICO
O COLEDOCO.

CONDUCTO
BILIAR
COMUN.

GAMAGRAFIA HEPATOBILIAR

CIRUGIA.

(D)

ICTERICIA DESPUES DE LOS SEIS MESES DE EDAD

(a) Investigar el patron de alimentaci3n, color de las evacuaciones y presencia de fiebre, malestar, v3mi-
tos, dolor abdominal , ictericia, prurito y orina obscu-
ra.

Documentar exposici3n con portadores de hep3titis -
o personas con hep3titis aguda, productos sangufneos, me
dicamentos o drogas ilfcitas. Investigar si asiste a es
tancias infantiles. Identificar anomalfas hematol3gicas
como anemia hemolftica, degranocitosis o talasemia. --
Identificar enfermedad hep3tica preexistente las cuales-
causan elevaci3n de la bilirrubina indirecta Enfermedad-
de Gilbert, Sndrome de Grigler-Najjar y bilirrubina di-
recta (Sndrome de Rotor, Sndrome de Dubin-Johnson, He-
patftis).

Investigar sntomas extrahep3ticos como artritis, -
poliartralgias, amenorrea, colitis, tiroiditis, glomeru-
lonefritis, pleuresia o rash.

(B) Investigar masas abdominales en el cuadrante su
perior derecho o hepat3megalia dolorosa. Amigdalitis --
exudativa, adenopafia o esplenomeg3lia sugestiva de mono-
nucleosis infecciosa. Signos de enfermedad hep3tica cr3
nica, que incluyen acne, ascitis, fascies cushinoide y -
ginecomastia.

(C) El grado de colestasis e ictericia obstructiva-
se refleja por los niveles de bilirrubina directa, el --

grado de aumento de la fosfatasa alcalina y la gama glutamil transpeptidasa (GGT). La disfunción de membrana hepática, esta relacionada con los niveles de transaminasas (TGO,TGP). Cuando hay daño hepático extenso, la albumina sérica disminuye, y el tiempo de protrombina se alarga.

La anemia asociada con células en erizo(pico) o trombocitopenia severa, sugieren enfermedad hepática severa. Una prueba de COOMBS positiva anemia hemolítica.

Anemia aplástica o pancitopenia, pueden complicarse con hepatitis.

(D) El quiste de colédoco es una dilatación congénita común del conducto biliar, el grado de ictericia, dolor abdominal, vómitos y alteración en el color de las evacuaciones es variable. La gamagraffa documenta continuidad del quiste con el árbol biliar. Sospecha de Hidrops aguda en niños con enfermedad de Kawasaki, cuando el ultrasonido demuestra distensión de la vesícula biliar sin cálculos, y con conductos extrahepáticos normales. - (27,28).

(E) Colélcistitis aguda puede ser causada por infección bacteriana (E.Coli, Salmonella, Shigella) virus o parásitos (Giardia y ascaris). Colangitis esclerosante generalmente asociada con enfermedad inflamatoria del intestino, una rara enfermedad progresiva puede causar estenosis de conductos biliares extrahepáticos. Cuando se sospeche, realizar una endoscopia con colangiografía retrógrada.

(F) La presencia del anillo de Kayser Fleischer, en examen con lámpara de hendidura, cobre sérico reducido y ceruloplasmina, y elevación urinaria, y en el tejido hepático de cobre idéntica a los pacientes con enfermedad de Wilson. Una enfermedad autosómica recesiva asociada con un exceso de cobre en el hígado, cerebro, riñón y cornea.

La galactosemia con vómitos, diarrea, falla en el crecimiento, hipoglicemia, cataratas, desarrollo retrasado, y convulsiones esta asociado con deficiencia de galactosa 1 fosfato uridiltransferasa.

La deficiencia de alfa 1 antitripsina, presente con ictericia neonatal colestásica y hepátomegalia en asociación con elevación de transaminasas.

La intolerancia a la fructuosa hereditaria en la cual la alteración es la deficiencia de fructuosa alfa 1 fosfato aldolasa o fructuosa 1-6 difosfatasa.

Las pruebas urinarias para aminoácidos y ácidos orgánicos, identifican casos de tirosinemia hereditaria, una enfermedad autosómica recesiva. La forma crónica está caracterizada por cirrosis, raquitismo resistente a vitamina D, falla para el crecimiento y Síndrome de Fanconi.

Obtener pruebas de sudor para identificar casos de fibrosis quística .

B I B L I O G R A F I A

1. Antony F. Mc Donagh, Phd. "Like a shrivelled blood -- Orange ". Billirubin, Jaudince, and Phototherapy. Pediatrics Vol 75 March 1985. Pag. 443.
2. Susan Beckwitt Turkel, MD. A Clinical Pathologic Reappraisal of Kernicterus. Pediatrics Vol 69 March - - 1982. Pag. 267.
3. Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant reviewed with relation to Kernicterus. J. Pediatr Vol. 96 1980. Pag. 349.
4. Pearlman MA, Gartner LM et al. The association of Kernicterus with bacterial infection in the newborn. - - Pediatrics Vol 65 1980. Pag. 26
5. Stephen Berman, MD. Pediatrics Decision Making. 1a. -- Edición. 1985 Pag. 187.
6. Ana Lilia Velázquez y Cols. Eritroenzimopatías hereditarias en neonatos con hiperbilirrubinemia. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. Vol. 42 1985. Pag. 8
7. ML. Lenharat PH. D. Anf Al. Effects of Neonatal Hyperbilirrubinemia on the Brainstem Electric Response. J. Pediatr Vol. 104 1984 Pág. 130.
8. Shoju Onishi, MD, Susumu Itoh, MD. Mechanism of development of Bronze Baby Syndrome in Neonates Treated - with Photothepary. Pediatrics Vol 69 1982 Pag. 273.

9. Stoll MS, Zenone EA, Ostrow JD. Excretion of administered and endogenous photobilirubins in the bile of the jaundiced Gunn Rat. J. Clin Invest Vol. 68 1981- Pag. 134.
10. Alfredo Larrosa-Haro. y cols. Diagnóstico de Atresia de Vías Biliares. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. Vol. - 43 1986 Pag. 329.
11. L. Spitz, J.D. Orr. Obstructive Jaundice secondary to Chronic midgut volvulus. Arch Dis. Chil Vol. 42 Pag.- 383. 1984.
12. Richard L. Schreiner, MD. Interlaboratory Bilirubin-Variability. Pediatrics Vol. 69. 1982 Pag. 277.
13. Harold A. Harper. Manual de Química Fisiológica 7a. - Edición el Manual Moderno 1978. Pag. 78-95.
14. Lucy M. Osborn, MD. Phototherapy in Full-Term Infants with Hemolytic Disease Secondary to ABO Incompatibility Pediatrics Vol 74 1984. Pag. 371.
15. Arturo Vargas Origel y cols. Fototerapia Conceptos actuales. Bc. Méd. Hosp. Infant. Méx. Vol. 41 1984. - - Pag. 7
16. Thomas P. Vogl. Ph. D. Intermittent phototherapy in the treatment of Jaundice in the Premature Infant. J. Pediatric Vol. 92 1978 Pag. 627.
17. Richard P. Wennberg. Bilirubin Encephalopathy Practice of Pediatrics. Vol. 2 1982 Pag. 1-12.

18. Splau and K.P. Fung. Serum Bilirubin Kinetics in intermittent phototherapy of physiological jaundice. - Arch Dis Chil Vol. 59 1984 Pag. 892.
19. Giovanni Porrás-Ramírez. Atresia de Vías Biliares. -- Conceptos recientes. Bol Méd. Hosp. Infantil de México. Vol. 43 1986 Pag. 262.
20. Greene HL. Helinek GL. A. Diagnostic approach to prolonged obstructive Jaundice by 24 hour collection of duodenal fluid. J. Pediatrics Vol. 95 1979 Pag. 412.
21. R.H. Notter. D.L. Shapiro. Bilirubin Interactions - with Phospholipid Components of Lung Surfactant.
22. Enrique Maeta Mora y cols. Hiperbilirrubinemia y sepsis neonatal. Bol. Méd. Hosp. Infantil de México. Vol. 39 1982 Pag. 485.
23. Colleen Kivlahan, MD. Elizabeth J.P. The Natural History of Neonatal Jaundice. Pediatrics Vo. 74 1984 Pag. 364.
24. Jaime Nieto Zermeño y cols. Atresia de Vías Biliares. Bol. Méd. Hosp. Infantil de México. Vol. 42 1985. - Pag. 647.
25. Ghisha F.K. Trimethoprin-Sulfamethoxazole-Induced intrahepatic Cholestasis. Clin Pediatrics Vol. 22 1983- Pag. 212.
26. Richard P. Wennberg. Bilirubin Metabolism and Neonatal Jaundice. Practice of Pediatrics Vol. 2 1982 - - Pag. 1-14.

27. Carlos Baeza Herrera. Ken Kimura y cols. Atresia de -
Vfas Biliares. Conceptos Recientes. Bol. Med. Hospi-
tal Infantil de México. Vol. 42 1985 712.
28. Hadide A. Types I and III Choledochal Cyst. Preopera-
tive diagnosis by ultrasound. Am J Dis Child Vol.137
1983 Pag. 663.
29. Komrower G.M. Inborn errors of Metabolism. Pediatr. -
Rev. Vol. 2 1980. Pag. 175.
30. Gartner LM. Cholestasis of the Newborn. Pediatr Rev. -
Vol. 5 1983. Pag. 163.
31. Maisels M.J. Jaundice in the Newborn. Pediatric Rev.-
Vol. 3 1982. Pag. 305.
32. Watson S. Giacoia G.P. Cholestasis in Infancy: A re-
view Clin Pediatrics Vol. 22 1983. Pag. 30.
33. Scharschmidt B.F., Goldberg HJ, Schmid R. Current con-
cepts in Diagnosis: Approach to the Patient with Cho-
lestatic. Jaundice. N. Engl. J. Med., Vol. 308. 1983-
Pag. 1515.
34. Silverman A. Roy CC. Pediatric Clinical Gastroentero-
logy. 1983.
35. L. Stern y cols. Metabolismo de la bilirrubina y su re-
laci6n con la Ictericia Nuclear.
Anales Nestle 1984.

36. De la Fuente y cols. Deficiencia de G-6PD eritrocítica en recién nacidos con ictericia.
Rev. Invest. Clin. Vol. 34 1982. Pag. 91
37. Cohen AN, Ostrow JD. New Concepts in Phototherapy: - - Photoisomerización of Bilirubin IX alfa and potential-Toxic Effects of Light.
Pediatrics. Vol. 65 1980. Pag. 740.