

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL REVISION DE LA
LITERATURA.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. LETICIA GUZMAN TRUJILLO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA



MEXICO, D. F.

2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL REVISIÓN DE LA LITERATURA

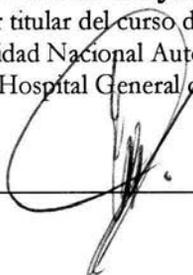
DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO.

Jefe del servicio de Pediatría
Hospital General de México.



DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS.

Profesor titular del curso de Pediatría Médica
Universidad Nacional Autónoma de México.
Hospital General de México.



DRA. ROSA ERENDIRA DURAN RUIZ

Coordinador de Enseñanza Médica
Servicio de Pediatría
Hospital General de México.



DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ

Tutor y Asesor de Tesis
Hospital General de México





ÍNDICE:

Objetivos.....	5
Historia.....	6
Metabolismo de la bilirrubina	8
Toxicidad de la bilirrubina.....	12
Encefalopatía bilirrubínica.....	12
Clasificación de ictericia neonatal.....	14
Diagnóstico.....	16
Tratamiento.....	20
Fototerapia.....	22
Mecanismos de acción.....	22
Efectos de la fototerapia.....	25
Exanguinotransfusión.....	26
Complicaciones de la fototerapia.....	27
Fundamentos de la fibra óptica.....	29
Conclusiones.....	31
Referencias.....	33

OBJETIVOS

- 1.1 Conocer la Fisiopatología de la Hiperbilirrubinemia
- 1.2 Dar a conocer el metabolismo de la Bilirrubina
- 1.3 Señalar el mecanismo de acción de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia
- 1.4 Dar a conocer las diferencias entre la fototerapia convencional y la fototerapia de fibra óptica
- 1.5 Conocer las ventajas de la fototerapia con fibra óptica

HISTORIA

Los pioneros en el estudio científico ¹ de la ictericia datan del siglo XVIII, con las observaciones de Baumes, el cual describió a 10 recién nacidos con ictericia. Baumes sospechaba que la aparición de la coloración amarilla de la piel se debía a un atraso en la evacuación de meconio. Otras descripciones fueron hechas a principios del siglo XIX, las cuáles especulaban sobre este fenómeno sin bases firmes. En 1847, Hervieux realiza descripciones clínicas y anatomopatológicas en pacientes ictericos. Su estudio sistemático del tema lo hace un trabajo excepcional para su época. Muchas de sus observaciones siguen vigentes hasta la fecha, como son la naturaleza esencialmente benigna de la ictericia en la mayoría de los casos, la aparición de la ictericia después del 2º a 4º día de vida y desaparición entre la 2ª y 4ª semana y la progresión cefalocaudal de la misma. Describe así mismo, coloración amarilla del tejido cerebral en 31 de los 44 casos de autopsia de pacientes que cursaron con ictericia. En algunos casos los cerebros estaban uniformemente teñidos mientras que en otros algunas regiones presentaban mayor pigmentación que otras. Sin embargo, toca a Johannes Orth, asistente de Virchow, hacer en 1875 la descripción clásica de lo que hoy conocemos como kernícterus. En su escrito detalla una coloración intensa del tejido cerebral, pero con una acentuación mayor en los núcleos basales, pared del tercer y cuarto ventrículo, hipocampo y las regiones centrales del cerebelo. En su descripción microscópica menciona pigmentación importante de la capa granular y la falta de coloración en los elementos gliales. En 1904, Christian Schmorl acuña el término kernícterus junto con la descripción de 280 autopsias en neonatos. Schmorl encontró que 114

de sus casos de autopsia tenían tinción amarilla del tejido cerebral, de 120 pacientes que habían cursado con ictericia durante su corta vida. Sin embargo, 6 de estos casos tenían coloración más intensa de los núcleos basales y médula oblongada, dando mérito a Orth por la descripción previa de este patrón. La descripción microscópica realizada por Schmorl es notable. Él sugiere que la coloración amarilla no es simplemente atribuida a la saturación del tejido con los pigmentos biliares, sino a la unión de dichos pigmentos a elementos estructurales específicos en el tejido. El examen microscópico del tejido sostiene esta hipótesis. Algunas neuronas en los núcleos estaban fuertemente teñidas, mientras que otras tenían un color amarillo más pálido. Estas últimas exhibieron cambios que sugerían que estaban a punto de morir. La tinción amarilla también la notó en axones y dendritas, mientras que el tejido circundante, que Schmorl pensó que era de origen glial, no lo presentaba.

En 1947, Louis K. Diamond y cols.², describieron la cateterización de la vena umbilical y la transfusión de reemplazo como tratamiento para la eritroblastosis fetal.

En 1958, Cremer y colaboradores observaron que la exposición de niños prematuros a la luz del sol o luz azul fluorescente producía una disminución de la concentración sérica de la bilirrubina³.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Formación

La fuente principal de producción de bilirrubina es la hem de la hemoglobina (Hb) circulante procedente de la hemólisis de los hematíes caducos (80-90% de los casos). La enzima hemoxygenasa oxida el grupo hem y ocasiona la rotura de un anillo de porfirina en su puente inicial alfa-metano, transformándose en globina, hierro, protoporfirina y monóxido de carbono. La producción de una molécula de monóxido de carbono por cada molécula de bilirrubina (reacción equimolar)¹⁷, ha generado investigación para determinar la utilización de la medición del monóxido de carbono como predictor de la proporción de bilirrubina producida.¹¹ El monóxido de carbono unido a hemoglobina forma carboxihemoglobina, es transportado a los pulmones y es excretado continuamente en la respiración. Así puede medirse tanto en sangre como en el gas espirado. La mayoría del monóxido de carbono viene del hem y los cambios en esta fuente predominante influyen predeciblemente la producción total de monóxido de carbono.

La validez de la medida de la excreción total de monóxido de carbono como índice de producción de bilirrubinas ha sido bien establecida¹³. Esta cuantificación sugiere futura aplicabilidad de la medida respiratoria de monóxido de carbono para la detección de hemólisis o reducción en la producción de bilirrubinas.⁹ El monóxido de carbono puede tener un papel como modulador de la transmisión neuronal en el cerebro aún no definido completamente. La actividad de la hemoxygenasa aumenta con el ayuno y disminuye tras la ingesta. La protoporfirina se transforma en biliverdina y

luego en bilirrubina (un g de Hb produce 35 mg de bilirrubina) "indirecta" (BI) o no conjugada, por acción de la enzima biliverdin-reductasa. Esta destrucción de los hematíes circulantes ocurre en el sistema retículo endotelial (bazo, hígado y médula ósea).

Parte de la bilirrubina procede de la eritropoyesis ineficaz y la destrucción de precursores eritrocitarios inmaduros en médula ósea. El recién nacido suele destruir 0.6 g de Hb cada 24 horas. Menos importante (15%) es su producción a partir de otras proteínas del hem (mioglobina, citocromo, catalasa, peroxidasa).

En el período fetal, la bilirrubina indirecta es rápidamente aclarada y metabolizada por el hígado materno. Tras el parto, el recién nacido debe ser capaz de metabolizarla, pero las enzimas están todavía inmaduras.¹²

Transporte

La bilirrubina indirecta liberada a la circulación es transportada hasta el hepatocito unida a la albúmina. La albúmina posee dos puntos de unión para la bilirrubina indirecta: uno es de gran afinidad y resistencia a los desplazamientos de la bilirrubina por medicamentos aniónicos, y el otro punto es compartido por la bilirrubina y por los radicales aniónicos, pudiendo ser desplazados por ellos y difundirse a las células, ya que la bilirrubina libre atraviesa las barreras celulares.

Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina en el lugar de alta afinidad, desplazando la bilirrubina al sitio secundario, donde a su vez puede ser desplazada por los aniones produciendo bilirrubina libre. Es decir, la

capacidad de fijación de la albúmina disminuye por fenómenos de competición con aniones y también cuando el pH desciende.

Los aniones que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina son exógenos: salicilatos, sulfamidas, oxacilina, diazepam, gentamicina, furosemida o endógenos: hematina, ácidos biliares y ácidos grasos.¹²

Captación por el hepatocito

La bilirrubina es captada activamente por el polo sinusoidal de las células hepáticas, uniéndose a proteínas intracelulares Y y Z. La proteína Y o ligandina es indispensable; en el feto no existe y aparece a los 10 días de nacer. El fenobarbital incrementa la proteína Y. La proteína Z fija la bilirrubina cuando se satura la Y. Existe en la vida fetal y tiene afinidad por los ácidos grasos.

Estos transportadores llevan la bilirrubina indirecta al sistema retículo endoplasmático liso (microsomias). Allí se produce la conjugación.

Conjugación

La bilirrubina liposoluble o no conjugada se conjuga con el ácido glucurónico y una pequeña porción con sulfatos. La enzima más importante que interviene en este proceso es la glucuroniltransferasa y la molécula formada es el diglucurónido de bilirrubina.

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble; puede ser excretada por la bilis y lo hace al canalículo por un proceso dependiente de energía. Puede atravesar el filtro renal apareciendo en orina y como no es liposoluble no atraviesa la barrera hematoencefálica, no siendo tóxica para el cerebro.

La conjugación depende de la maduración funcional de UDPG deshidrogenasa (que está parcialmente desarrollada al nacer, particularmente en prematuros), del aporte de glucosa o de las reservas de glucógeno en el

recién nacido. Así los procesos neonatales asociados con hipoglicemia (hijo de madre diabética, galactosemia y ayuno prolongado) producen hiperbilirrubinemia. Existen inductores enzimáticos como el fenobarbital. Otros son inhibidores, como pregnandiol de la leche materna y la novobiocina.

Transporte intracelular

El transporte intracelular es realizado por los lisosomas que se acumulan en el polo biliar.

Excreción

Las vellosidades biliares celulares se abren hacia el capilar biliar. La eliminación es activa. Esta excreción puede ser inhibida por ampicilina, bromosuftaleina (BSP), tiazidas y productos colecistográficos.

Circulación por vías biliares

Pasa progresivamente desde los capilares biliares a los conductillos biliares y vías biliares extrahepáticas, llegando al duodeno.

Metabolismo intestinal

La bilirrubina conjugada pasa al intestino y en el colon, por acción de las bacterias intestinales, se reduce a estercobilinógeno, y urobilinógeno, que colorean las heces. Parte del estercobilinógeno es reabsorbido por el colon a la sangre y vuelve al hígado (circulación enterohepática).

El estercobilinógeno y el urobilinógeno son oxidados (-2H) y se convierten en estercobilina y urobilina, siendo eliminados por las heces. En el recién nacido,

debido a la escasa flora bacteriana intestinal, parte de la bilirrubina directa es hidrolizada por la betaglucuronidasa que la desconjuga a ácido glucorónico y bilirrubina no conjugada o indirecta, la cual es reabsorbida por vía enterohepática, o excretada.

Toxicidad de la bilirrubina

La bilirrubina se comporta como un “veneno celular”⁸, produciendo toxicidad en diferentes órganos y tejidos corporales, mediada por la alteración de los procesos de respiración celular (desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y bloqueo en la producción de ATP) y de sistemas enzimáticos que ocasionan mal funcionamiento primero y luego muerte celular.¹³

De esta forma y como se conoce, la toxicidad no se limita al sistema nervioso central, pudiendo observarse sus efectos a nivel renal (células tubulares), digestivo (células de la mucosa intestinal) y del páncreas.

Pero es precisamente la lesión cerebral la que conlleva mayores secuelas y mortalidad. Evitarla es precisamente lo que ha generado la investigación al respecto.

Encefalopatía bilirrubínica.

Se denomina “Kernicterus” a la coloración amarilla de los ganglios basales producida por impregnación con bilirrubina, inicialmente descrita en autopsias de recién nacidos fallecidos con severa ictericia.

El término encefalopatía bilirrubínica hace referencia al espectro fisiopatológico y clínico de la lesión del sistema nervioso central por bilirrubina. La toxicidad cerebral es producida por la bilirrubina indirecta o no conjugada, que circula libre en el plasma, insoluble en agua y con gran afinidad por los lípidos de las membranas celulares, donde al unírseles se producen complejos bilirrubina indirecta fosfolípidos. Este complejo atrae hidrogeniones, dando como resultado la formación de complejos de bilirrubina ácida, que alteran completamente, al precipitarse en ella, la permeabilidad celular, llevando a alteraciones bioquímicas entre las que se han descrito la inhibición de las síntesis proteica y del DNA, la inhibición de la fosforilación oxidativa en mitocondrias, las alteraciones en el transporte de iones, especialmente el potasio y otras, que ocasionan daño y muerte celular. Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía o del kernicterus se presentan en tres estadios en la forma clásica de presentación: una primera fase caracterizada por inicio con vómitos, letargia, hipotonía, rechazo al alimento, succión débil y llanto agudo.

La segunda fase se caracteriza por irritabilidad, hipertonia opistótonos. La tercera fase, observada en sobrevivientes de las dos anteriores y caracterizada por la triada de hipertonia, atetosis u otros movimientos extrapiramidales y retardo psicomotor.

Concomitantemente pueden observarse otras secuelas como sordera, crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteraciones del lenguaje, etcétera. Es posible, no obstante, que la neurotoxicidad de la bilirrubina se manifieste en forma de cuadros más inespecíficos como trastornos del aprendizaje, hiperactividad y otros.

Es necesario anotar que se desconocen en forma exacta los niveles de la bilirrubina tóxicos para el sistema nervioso central. Siempre se había aceptado valores de 20 mg % o más para recién nacidos a término y sanos.

CLASIFICACION DE LA ICTERICIA NEONATAL

La bilirrubina existe en cuatro diferentes formas en el suero ⁴:

Bilirrubina no conjugada unida en forma reversible a la albúmina sérica (ésta forma la mayor porción de bilirrubina no conjugada en el suero)

Bilirrubina no conjugada “libre”, no unida a la albúmina (fracción relativamente menor).

Bilirrubina conjugada (principalmente mono y diglicurónidos), fácilmente excretables a través del sistema biliar o renal.

Bilirrubina conjugada, unida en forma covalente a la albúmina sérica (bilirrubina “delta” Las primeras dos dan una reacción “indirecta” con reactivos diazo estándar, mientras que las últimas dos formas dan una reacción “directa”. La bilirrubina “delta” parece estar virtualmente ausente en el neonato normal, pero se encuentra en cantidades significativas en niños más grandes y en aquellos con hiperbilirrubinemia conjugada que resulta de diversas alteraciones hepáticas.

La mayor fuente de bilirrubina indirecta es la destrucción de los glóbulos rojos y de las proteínas heme. La eritropoyesis inadecuada produce una cantidad menor. En el sistema reticuloendotelial, las proteínas heme sufren la acción de la enzima heme oxigenasa para convertirlas en biliverdina. Esta su vez, por la acción de la biliverdina reductasa, es transformada en bilirrubina indirecta, la cuál pasa al torrente sanguíneo. Un gramo de hemoglobina produce 35 mg de bilirrubina. Una

vez en la sangre, la bilirrubina es transportada principalmente por la albúmina. A su paso por el hígado, la bilirrubina indirecta es captada por las ligandinas (proteínas “Y” y “Z”) las cuales la introducen al hepatocito donde es conjugada con el ácido glucurónico a mono y diglucuronato de bilirrubina, para luego ser excretada a las vías biliares y el intestino. Una vez ahí, parte de la bilirrubina es desconjugada por acción de la enzima glucoronidasa y reabsorbida hacia el torrente sanguíneo (circulación enterohepática). Otra parte de la bilirrubina conjugada dentro del intestino sufre la acción de las bacterias donde es transformada en estercobilinógeno (eliminada en las heces) y urobilinógeno, el cuál se reabsorbe y se elimina por el riñón

Cada uno de estos pasos puede estar alterado o incrementado en el neonato. Los niños nacen con una masa eritrocitaria aumentada, con glóbulos rojos que tienen una vida media menor que los del adulto. Además están expuestos a trauma durante el parto, lo que incrementa la formación de cefalohematomas o equimosis lo que se traduce en incremento en la producción de bilirrubina. También el neonato puede recibir medicamentos que compitan con la bilirrubina por su sitio de unión en la albúmina. Durante la vida fetal, no se necesita el transporte ni conjugación de la bilirrubina por el hígado, ya que la placenta realiza estas funciones, por lo que los sistemas enzimáticos neonatales deben de ser inducidos en los primeros días de vida. La ingesta de alimento después del nacimiento puede estar limitada en el recién nacido, principalmente si es alimentado al seno materno, lo cual produce una motilidad intestinal disminuida, así como la adquisición lenta de flora intestinal normal que lleva a un aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina.

La hiperbilirrubinemia caracterizada por la retención de bilirrubina no conjugada o indirecta es por mucho el tipo más común de hiperbilirrubinemia en el recién nacido. La bilirrubina no conjugada es el tipo de pigmento encontrado en la

“ictericia fisiológica” y en los estados patológicos en los cuáles hay una incrementada producción de bilirrubina, disminución de la conjugación o disminución de la captación hepática de bilirrubina. La hiperbilirrubinemia conjugada es menos común en el neonato y más frecuentemente denota una alteración grave de la función hepática, particularmente una interferencia con la

excreción de bilirrubina por el hígado hacia la bilis o por obstrucción del flujo de bilis en el árbol biliar. Aproximadamente 90% de los neonatos tienen concentraciones de bilirrubina sérica mayores que las del adulto. La mayoría de los recién nacidos se tornarán ictericos generalmente después del segundo día de vida. El reto de la ictericia neonatal es distinguir lo fisiológicamente normal de lo patológico, y de la situación benigna hasta la que pone en peligro la vida. En la ictericia no fisiológica deberá de buscarse una explicación a través de una investigación adecuada.

El diagnóstico de ictericia fisiológica en neonatos de término y pretérmino sólo puede ser establecido al excluir causas conocidas de ictericia sobre la base de una historia clínica y estudios de laboratorio adecuados. Algunos de los criterios que excluyen la hiperbilirrubinemia fisiológica es que: 1) aparezca en las primeras 24 horas, 2) que exceda una concentración de bilirrubina total de 14.5 mg/dL en el niño alimentado con leche materna o de 11.5 mg/dL en el que se alimenta con fórmula, 3) incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL y 4) ictericia clínica que persista por más de 2 semanas. A excepción de los niños alimentados al seno materno, un incremento de bilirrubina de más de 5 mg/dL/día también requiere investigación. El egreso temprano del binomio madre hijo antes de las 48 horas del nacimiento ha venido a complicar el panorama, ya que la principal causa de reingreso neonatal es la hiperbilirrubinemia.⁵⁻⁷

Historia clínica. – Siempre es importante investigar y registrar en la historia clínica los datos de interrogatorio y exploración recogidos para cada paciente. La comunicación con el obstetra será un factor importante para determinar algunas

causas de hiperbilirrubinemia. De principal importancia será la duración del embarazo, debido a la asociación de prematuridad con la presentación de ictericia y el riesgo de kernícterus. Al evaluar al neonato con ictericia, es importante determinar si ha existido alguna enfermedad inexplicable durante el embarazo que pueda indicar la presencia de infección congénita, aunque la mayoría de los niños tendrán algún grado de hiperbilirrubinemia directa. Los neonatos cuyas madres han sufrido preeclampsia o diabetes mellitus también están predispuestos a presentar ictericia. Está bien reconocido que un embarazo previo puede resultar en sensibilización a antígenos sanguíneos con una isoimmunización del feto, pero frecuentemente se olvida que los abortos espontáneos o inducidos tienen un potencial similar, sobretodo si no se les ha aplicado inmunoglobulina anti-Rh. La presencia de fiebre materna, ruptura prolongada de membranas o evidencia de amniotitis aporta datos para incluir a la septicemia en el diagnóstico diferencial, aunque la mayoría de los niños tendrán algún grado de hiperbilirrubinemia directa. El progreso en el trabajo de parto y el parto mismo deben de conocerse o investigarse, debido al que el trauma durante estos períodos o la utilización de fórceps o extracción con ventosas de succión pueden resultar en sangre extravasada en los tejidos del recién nacido, incrementando la producción de bilirrubina.

La necesidad de reanimación y la valoración de Apgar nos aportarán datos para asfixia perinatal, lo que ocasiona hipoxia, acidosis y un incremento en el riesgo de encefalopatía bilirrubínica. Debido a que los neonatos con anemia hemolítica

congénita pueden estar ictericos desde los primeros días de vida, una historia familiar de ictericia, anemia, enfermedades de la vesícula biliar o esplenectomía será útil en el diagnóstico. La ocurrencia de ictericia en un hermano anterior puede indicar la presencia de anemia hemolítica o de otros problemas familiares, como anomalías congénitas del hígado o fibrosis quística.

El tiempo de inicio de la ictericia puede ser útil, ya que cuando ésta se presenta antes de las 24 horas de vida indica que existe una tasa incrementada de hemólisis, más frecuentemente asociada a isoimmunización. Para investigar la posibilidad de que la circulación enterohepática sea una causa importante del problema, el ingreso calórico y de líquidos del niño deberá de ser determinados, así como la presencia de vómito, retraso para evacuar meconio o una falla para subir de peso después de la pérdida normal inicial de éste. Si la ictericia se inicia poco después en el período neonatal, será importante saber si el niño es alimentado con leche materna o con fórmula, ya que la alimentación con leche materna es la causa principal de ictericia que persiste después de los primeros días de vida. La exploración física es un factor importante para sospechar la etiología de la hiperbilirrubinemia. La temperatura del niño debe de ser tomada como medición de base ya que la hipotermia o fiebre incrementa la posibilidad de septicemia en el niño icterico. El peso y la talla deben de registrarse ya que un niño pequeño puede indicar que sea prematuro o con bajo peso para su edad gestacional; ambas situaciones están asociadas con incremento en la incidencia de ictericia. Por otro lado el neonato macrosómico puede tener una madre diabética o prediabética, lo que también predisponen a la hiperbilirrubinemia. La circunferencia cefálica debe de medirse, ya que la microcefalia es comúnmente vista en infecciones intrauterinas, las cuales pueden estar asociadas a ictericia. La presencia de cefalohematoma o equimosis extensas pueden indicar que la hemorragia es la causa de hiperbilirrubinemia. El crecimiento del hígado o del bazo puede indicar la presencia de anemia hemolítica o infección congénita. Una masa abdominal o distensión pueden indicar la presencia de obstrucción intestinal o hemorragia suprarrenal, las cuales son causas raras de ictericia persistente. Finalmente la piel deberá de ser cuidadosamente examinada. La plétora puede indicar la presencia de policitemia, la palidez es un dato para la presencia de anemia y las petequias pueden estar presentes en el neonato con infección congénita, septicemia, o enfermedad hemolítica severa.

Estudios de laboratorio.- En la presencia de ictericia, el grupo sanguíneo de la madre debe de ser determinado para indicar la posibilidad de incompatibilidad a grupo ABO o Rh. La evaluación del paciente deberá de incluir la determinación de bilirrubinas totales y fracciones, grupo sanguíneo y Rh, prueba directa de Coombs, fórmula roja, reticulocitos y frotis de sangre periférica para determinar la morfología de los glóbulos rojos. La determinación de bilirrubinas nos permite conocer con exactitud los niveles sanguíneos y tipo de bilirrubina aumentada. Si la bilirrubina indirecta está aumentada podemos establecer si el grado de hiperbilirrubinemia puede ser considerado fisiológico. El grupo sanguíneo y Rh y la prueba de Coombs nos ayudan a precisar si hay isoimmunización. El hematocrito nos ayuda a descartar policitemia o anemia. La cuenta de reticulocitos deberá de realizarse para determinar si existe la presencia de enfermedad hemolítica (inmunológica o no) y el frotis de sangre periférica para determinar la morfología de los glóbulos rojos, como la presencia de esferocitos o fragmentación de los eritrocitos observados en coagulación intravascular diseminada.

Debido al egreso temprano del binomio madre hijo en algunos hospitales, se ha incrementado la rehospitalización del neonato, principalmente debido a hiperbilirrubinemia. Un pequeño grupo de estos pacientes ha desarrollado kernícterus. La Academia Americana de pediatría ha sugerido una consulta de seguimiento a los 2 o 3 días de vida para los neonatos egresados antes de las 48 horas de nacidos ⁸. Algunos estudios ⁹⁻¹² sugieren que los valores de bilirrubina sérica tomados en las primeras 24 horas de vida y que sean mayores de 5 a 6mg/dL pueden asociarse a elevaciones importantes de bilirrubina en días posteriores que requieran mayor estudio o tratamiento. Bhutani y cols. ¹¹ crearon un nomograma para valorar el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa en la primera semana de vida en neonatos de término o cerca de

término, de acuerdo a los valores de bilirrubina sérica total tomadas en las primeras horas de vida (antes de egresarse del hospital). Este riesgo también puede ser determinado con el análisis de bilirrubina tomado por un aparato transcutáneo¹³.

Tratamiento.- La meta del tratamiento es de prevenir que la concentración de bilirrubina indirecta en la sangre alcance niveles en los cuales puede ocurrir neurotoxicidad, mientras se estudia o trata la causa subyacente evitando tratamientos que sean más riesgosos. La ictericia en el neonato es un problema único, por el riesgo de encefalopatía bilirrubínica a esta edad. En general las dos formas de tratamiento más comúnmente utilizadas son la fototerapia y la exanguinotransfusión. Cada una de ellas reduce la concentración sérica de bilirrubina, la fototerapia por fotoisomerización de la bilirrubina a un producto que se elimine más fácilmente y la exanguinotransfusión por remoción directa. En ciertas circunstancias, la administración de un medicamento tales como el fenobarbital, el cual induce la actividad de las enzimas hepáticas, puede estar indicado, pero el inicio de acción es lento y puede ocurrir sedación importante.

Uno de los problemas clínicos que más frecuentemente afecta al neonato es la hiperbilirrubinemia asociada con la alimentación de leche materna. Múltiples mecanismos están involucrados, incluyendo la posibilidad de que algunas madres tengan sustancias en su leche que agraven la tendencia fisiológica de la hiperbilirrubinemia. También importante es la posibilidad de que el niño no se esté alimentando lo bastante frecuente o que no consuma el suficiente volumen a la hora de alimentarse. Estos factores incrementan la circulación enterohepática y reducen la cantidad de bilirrubina eliminada en las evacuaciones. Una vez que las otras causas de hiperbilirrubinemia han sido eliminadas, parece razonable asumir que en el neonato alimentado con leche materna y por demás sano tenga ictericia como resultado de alimentarse con seno materno. Ningún tratamiento es

requerido a excepción del monitoreo de la concentración sérica de bilirrubina para asegurar que no alcance niveles potencialmente tóxicos. El riesgo de encefalopatía en tales niños es extremadamente bajo. Si la concentración sérica de bilirrubina se acerca a los 20 mg/dL, puede ser juicioso complementar o interrumpir la alimentación al seno materno por 24 horas, sustituyendo por una fórmula apropiada, y volver a medir la concentración de bilirrubina para documentar una disminución adecuada. Tal procedimiento es a la vez diagnóstico y terapéutico. Si existe la preocupación de que la cantidad de leche humana es inadecuada, complementar con una fórmula apropiada por 24 a 48 horas puede tener un efecto saludable. La alimentación frecuente para asegurar una ingesta de líquidos y calorías es importante. La determinación frecuente del peso puede ayudar a determinar lo adecuado de la ingesta. La fototerapia es innecesaria a menos que las maniobras anteriores fallen y los niveles de bilirrubina sérica excedan los 18 a 20 mg/dL. En el raro caso de un neonato que tenga concentraciones más altas de bilirrubina o que tenga indicios de letargia, succión débil, o su alimentación inadecuada, se deberá realizar un tratamiento más agresivo.

Cualquiera que sea la causa de la hiperbilirrubinemia, la finalidad del manejo será mantener la concentración de bilirrubina sérica por abajo del nivel que está asociado con encefalopatía. Numerosas guías han sido publicadas. La Academia Americana de Pediatría a través del Subcomité de Hiperbilirrubinemia han publicado guías clínicas para el manejo de los recién nacidos sanos con hiperbilirrubinemia ¹⁴. Los neonatos pretérmino están en riesgo más elevado de encefalopatía. De la misma manera, la presencia de acidosis, hipoxia, hipoglicemia o infección incrementa el riesgo de kernícterus, por lo tanto, un manejo más agresivo de la hiperbilirrubinemia en neonatos pretérmino está indicado a una concentración más baja de bilirrubina. Al tomar decisiones con respecto a la institución del tratamiento, deben tomarse en cuenta los límites de precisión de las mediciones de laboratorio de la concentración de bilirrubina sérica.

FOTOTERAPIA

Mecanismo de acción:

1. Fotoisomerización geométrica de la hiperbilirrubinemia:

(responsable del 80% de la eliminación de este pigmento). La bilirrubina indirecta no expuesta a fototerapia, normalmente esta en configuración Z (5Z, 15Z): esta disposición de la molécula permite la interacción de grupos carboxilo (COOH) de las cadenas laterales de la bilirrubina con los grupo C=O y N-H de los anillos pirrólicos. A su vez esta interacción evita la ionización de estos grupos y la molécula es por lo tanto no polar e insoluble en agua. Con la fototerapia sobreviene la isomerización E de la bilirrubina, que evita la interacción de esos grupos (COOH con C=O y N-H) y por lo tanto permite la ionización de la molécula con la subsiguiente formación de un compuesto polar, soluble y fácil de excretarse por bilis.

2. Ciclización intramolecular: con formación de isómeros estructurales. Esta se forma por la proximidad de una doble ligadura presente en el C3 de la cadena lateral de la bilirrubina, con el anillo pirrólico. La forma cíclica resultante se llama lumirrubina, y es más fácil de excretar.

3. Oxidación: este es el mecanismo menos importante en el fotocatabolismo de la bilirrubina y consiste en una serie de reacciones de oxidación que dan como resultado la formación de biliverdina, dipirroles, monopirroles, etc. Estos catabólicos son a su vez excretados fácilmente por riñón o bilis.

La fototerapia deberá de iniciarse cuando los niveles séricos de bilirrubina, tomados en conjunto con la tasa de incremento de la misma y la edad del paciente, indican la posibilidad de que la concentración de bilirrubina se incrementará a tal punto en que la encefalopatía puede ser posible. La observación clínica de la ictericia no es confiable una vez que la fototerapia ha sido iniciada. La concentración de bilirrubina sérica debe de ser medida repetidamente hasta que se esté seguro que la concentración de la misma esté disminuyendo. Después de suspender la fototerapia, los niveles de bilirrubina deben de ser medidos nuevamente de seis a doce horas, debido a la posibilidad de rebote de dichos niveles. En general, el neonato por demás sano puede ser dado de alta del hospital si el incremento después de la terminación de la fototerapia no excede los 2 a 3 mg/dL. Existen diferentes tipos de fototerapia: convencional con luz fluorescente blanca, azul o verde, halógena, LED¹⁵ (diodos de emisión de luz), fibra óptica, etc. Aunque teóricamente pueden existir diferencias entre ellas, los estudios clínicos no han demostrado aumento de la eficacia sobre la fototerapia convencional aunque sí en menores efectos indeseables. Los efectos indeseables de la fototerapia son: deshidratación, hipertermia, daño ocular, disminución del flujo mesentérico y síndrome de niño bronceado. Esta última se ha reportado con elevaciones de bilirrubina directa en sangre.

La fototerapia impide que la bilirrubina sérica alcance concentraciones que requieran de exanguíno transfusión en todos los neonatos, excepto en algunos niños con hemólisis persistente e hiperbilirrubinemia grave. La eficacia de la fototerapia depende de la selección adecuada y la intensidad de la luz, y de la superficie expuesta. El color de la luz es importante porque la bilirrubina sólo absorbe algunos colores. La luz más eficaz se encuentra de manera predominante en el espectro azulverde (longitud de onda en los límites de 425-475nm).

Existen varias unidades de fototerapia, como las lámparas especiales azules (denominadas F20/T12/BB por el tipo de tubo y fósforo que son usados), las lámparas de halógeno y combinaciones de éstas.¹² En los cuales los niveles de eficacia depende de la irradiación que recibe el recién nacido dentro de un determinado rango del espectro y se expresa en $Uw/cm^2/nm$. La irradiación mínima efectiva sería alrededor de $6 Uw/cm^2/nm$ y la irradiación máxima efectiva sería de $23 Uw/cm^2/nm$ para Maisels y de $40 Uw/cm^2/nm$ para TAN. Las almohadillas de fibra óptica son seguras y favorecen una relación materno infantil más estrecha que los otros tipos de luces al evitar que se tengan que cubrir los ojos del niño. Sin embargo, estas almohadillas no se recomiendan en los niños que tienen concentraciones de bilirrubina mayores de $20 mg/dL$.

En vista de que la fototerapia aumenta la excreción de bilirrubina no conjugada, tipo de bilirrubina que se absorbe con facilidad en el intestino, es más eficaz cuando se combina con la ingestión de leche a intervalos frecuentes para disminuir la absorción de bilirrubina. La administración de líquidos por vía intravenosa a los neonatos ictericos, sobre todo a aquellos que reciben fototerapia, no es necesaria y puede ser contraproducente si no hay deshidratación debido a que disminuye la ingestión de leche. La ingestión de leche fácilmente se compensa con el aumento en las pérdidas insensibles de agua durante la fototerapia.

Las complicaciones de la fototerapia son raras y, por lo general, leves.¹⁰ Sin embargo, el tratamiento no debe iniciarse sin una evaluación diagnóstica previa de la causa de la ictericia. La fototerapia en el hogar está obteniendo apoyo, pero debe juzgarse con cautela porque, bajo los actuales lineamientos, la fototerapia se administra a los neonatos sanos de término sólo a concentraciones séricas de bilirrubina relativamente altas.⁷ Estas

concentraciones requieren de vigilancia estrecha del neonato y la exsanguínea transfusión inmediata cuando la fototerapia fracasa.

EFFECTOS DE LA FOTOTERAPIA

Para obtener resultados óptimos durante el tratamiento con fototerapia se deben tomar en cuenta los siguientes factores:

1. Longitud de onda de la luz a utilizar para inducir la fotoisomerización. La bilirrubina absorbe la luz dentro del espectro azul (420 a 500 nanómetros) con un pico de absorción para la bilirrubina unida a la albúmina de 460nm y para la no unida de 440nm. La luz del día y la luz blanca de las lámparas (frías) tienen un espectro pico entre 550 a 600 nm y son menos efectivas que las lámparas especiales azules que tiene una variación espectral entre 420 y 480 nm. La luz verde tiene un espectro pico a 525 nm y su efectividad es similar a la luz azul, ambas son mejores que la luz blanca.

2. Área de superficie expuesta a la luz y radiación. A mayor superficie expuesta a fototerapia, mayor efectividad del tratamiento. Se puede utilizar un radiómetro para medir la irradiación proporcionada, se recomienda que sea de 11 MW/cm²/nm, esto generalmente se logra con el uso de cuatro lámparas de día y 4 de luz azul especial

3. Distancia de la luz con respecto a la piel. Se recomienda de 45 a 50cm (lámparas que emiten calor) para evitar quemaduras, sin embargo teóricamente sería deseable guardar una distancia entre 15 y 20cm (esto es fácil en lámparas frías), ya que cuando se aleja la luz de la piel se pierde el

espectro deseado. Se necesita que el neonato este totalmente desnudo y se debe siempre protegerla región ocular para evitar quemaduras en esta área.

Recientemente se ha utilizado la fototerapia con luz de halógeno o luz de fibra óptica, la cual tiene los espectros de la luz azul o la verde. Este modo de fototerapia utiliza la luz de halógeno producida por una fibra óptica que se transmite a una sábana con la que es envuelto el neonato, o se utiliza un colchón que transmite dicha luz. Este método de fototerapia reduce el índice de complicaciones como quemaduras y pérdida excesiva de líquidos y se puede utilizar en casa, con lo que se disminuyen los costos y el riesgo de infección nosocomial. Se puede combinar espectros de luz azul y de luz blanca para obtener mayor efectividad en menor tiempo.

LA EXANGUINOTRANSFUSIÓN

Está indicada cuando los valores de bilirrubina séricas han alcanzado una concentración a la cual el neonato está en riesgo de encefalopatía, cuando el recién nacido tiene síntomas iniciales de encefalopatía o cuando la tasa de incremento estal que se pueden alcanzar concentraciones peligrosas de bilirrubina sérica. Todos los niños con enfermedad hemolítica de recién nacido clínicamente significativa deberán de ser tratados con fototerapia en un esfuerzo para evitar la necesidad de exanguinotransfusión. De la misma manera, todos los neonatos que han tenido una exanguinotransfusión deben de ser tratados con fototerapia para prevenir, si es posible, la necesidad de un segundo procedimiento. Las indicaciones para una exanguinotransfusión de repetición son las mismas que para la primera. Los estudios reportados por Jackson¹⁶ y Watchko y Claassen¹⁷ sugieren que los niveles de bilirrubina para realizar exanguinotransfusión en neonatos prematuros no deberán de ser menores que en los neonatos a término debido a la baja incidencia de kernícterus en el primer grupo y el aumento de riesgo de

morbimortalidad en éstos. Los efectos indeseables de la exanguinotransfusión son: hipocalcemia, trombocitopenia (sangrados), apnea, bradicardia, enterocolitis necrosante, infecciones transmitidas por la sangre del donador o relacionadas con el catéter (trombosis, hipertensión renovascular, onfalitis, septicemia, nudo del catéter).

Un tratamiento nuevo es el uso de la mesoporfirina ¹⁸, que es un inhibidor de la producción de bilirrubina. La dosis recomendada es de 6 µmol/kg de peso al nacer, por vía intramuscular. Los efectos clínicos son que reduce el uso de fototerapia y el tiempo para el alta del paciente icterico, así como el número de tomas de muestras en el niño lo que reduce el dolor y “stress” en el neonato, además de que aminora el costo por tratamiento. El mecanismo de acción consiste en ser un inhibidor competitivo de la enzima hem oxigenasa que transforma el grupo hem en biliverdina. La ventaja del uso de mesoporfirina sobre la fototerapia y la exanguinotransfusión es que la primera evita la formación de bilirrubina mientras que los otros dos tratan de disminuirla una vez que ésta se ha formado y pasado a los tejidos. Los efectos indeseables se han limitado a la presencia de eritema en algunos pacientes que han requerido fototerapia.

COMPLICACIONES

Durante la fototerapia los neonatos presentan aumento de los niveles de péptido intestinal vasoactivo, lo cual explica el incremento en la frecuencia de las evacuaciones que se observa en algunos neonatos expuestos a fototerapia, a través de la estimulación de la secreción del agua intestinal y de electrolitos. Puede dañar la piel, el intestino y los eritrocitos y puede desencadenar reacciones histaminérgicas. Los rayos UV A, pueden provocar eritema, Síndrome del niño bronceado, quemaduras. Reapertura de PCA: disminución de la prostaglandina E2

Hipocalcemia

Bronceado: Inducción de la síntesis de melanina por la absorción de rayos ultravioleta

Síndrome del niño bronceado: polimerización de las porfirinas circulante con producción de pigmentos cafés, los cuales obstruyen los conductos biliares produciendo colestasis.

Diarrea: estimulación en la secreción de péptido intestinal vasoactivo

Intolerancia a la lactosa: daño a nivel de la mucosa en las vellosidades intestinales

Hemólisis: daño por fotosensibilización a los eritrocitos circulantes

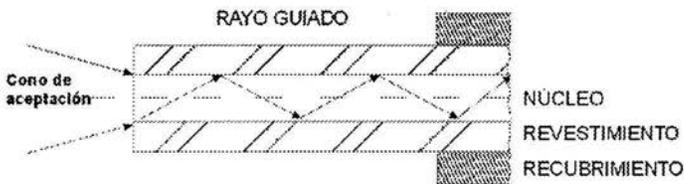
Quemaduras: exposición excesiva a emisiones de onda corta de lámparas fluorescentes

Deshidratación: aumento en las pérdidas insensibles

Lesiones cutáneas: daño por fotosensibilización a los mastocitos de la piel con secreción de histamina.

FUNDAMENTOS SOBRE FIBRA ÓPTICA.

Una fibra óptica consiste en un filamento transparente llamado núcleo, cuyo diámetro está entre 8 y 600 micras dependiendo del tipo de fibra óptica, y un revestimiento exterior, ambos de cuarzo o plástico, más una cubierta protectora de material plástico. La luz incidente en un extremo de la fibra se propaga por su interior, sufriendo múltiples reflexiones, y sale por el otro extremo como se indica en la figura.



A las ondas luminosas se las referencia por su longitud de onda, que está relacionada con la frecuencia mediante la expresión $\lambda = c / f$ donde λ es la longitud de onda, c la velocidad de la luz y f es la frecuencia.

Debido a que la longitud de onda de las ondas electromagnéticas que se propagan (infrarrojo y visible) es muy pequeña, el estudio de la propagación en el interior de la fibra puede efectuarse con el modelo de rayos luminosos y leyes de la óptica geométrica.

Según estas leyes, al incidir un rayo luminoso sobre una superficie de separación entre dos medios de distinto índice de refracción (núcleo y revestimiento en una fibra óptica), una parte del rayo se refleja y otra se refracta. Dependiendo de las constantes de refracción de los materiales, existe un ángulo máximo de incidencia de la luz sobre el extremo de la fibra para el cual toda la luz incidente se propaga. Este ángulo se llama ángulo de

aceptación y su seno se conoce como apertura numérica (NA). Cualquier onda que entre con un ángulo mayor que el de aceptación escapará a través del revestimiento.

El concepto de apertura numérica se usa para describir la potencia colectora de luz de la fibra y para calcular la eficiencia de acople fuente / fibra. Está

definido como: $NA = \text{sen} \alpha_{\text{máx}} \sqrt{n_n^2 - n_r^2}$

en donde $\alpha_{\text{máx}}$, representa el máximo ángulo de aceptación, n_n y n_r son los índices de refracción del núcleo y del revestimiento respectivamente.

Como ya hemos dicho, los dispositivos empleados en aplicaciones optoelectrónicas funcionan en la banda óptica del espectro electromagnético.

La banda del espectro óptico se divide en:

Ultravioleta, con longitudes de onda entre 0,6 y 380 nm (nanómetros).

Espectro visible. Es la banda estrecha del espectro electromagnético formada por las longitudes de onda a las que es sensible el ojo humano. Corresponde al margen de longitudes de onda entre 350 y 750 nm.



Conclusiones

Dentro del panorama de la Hiperbilirrubinemia, los conceptos de ésta aún persisten vigentes.

Anteriormente se pensaba que era más efectiva la fototerapia convencional, porque liberaba mayor irradiación.

Encontramos que los niveles de bilirrubina disminuyen significativamente después de 48 horas con la fototerapia de fibra óptica, y con la fototerapia convencional los niveles de bilirrubina disminuyen después de 12 horas o hasta 60 horas.

Con la fototerapia convencional el neonato se mantiene confinado en la incubadora, debe mantenerse con protección ocular y éste puede llegar a causar obstrucción de la vía aérea, las pérdidas sensibles son mayores que con la fototerapia de fibra óptica.

Dentro de los efectos indeseables de la fototerapia convencional: hay alteración de vínculo madre e hijo, hipertermia, disminución de peso, irritabilidad o somnolencia, diarrea, erupción cutánea, conjuntivitis por oclusión ocular (todos tiene rápida recuperación una vez suspendido el tratamiento).

Dentro de las ventajas de la fototerapia con fibra óptica, no es necesario

que se tenga protección ocular, así también el uso de la incubadora no es primordial; tiene contacto permanente con la piel del bebé ya que no produce calor y éste puede recibir tratamiento en brazos de su madre.

Tiene el inconveniente de cubrir solo una pequeña superficie del recién nacido de término, necesitando hasta tres equipos para cubrir al bebé.

La fototerapia intensiva (fototerapia convencional y fototerapia con fibra óptica) después de 24 horas de tratamiento disminuyen significativamente los niveles de bilirrubina.

Referencias:

1. De Curtis M, Guandalini S, Fasano A, et al. Diarrhea in jaundiced neonates treated with phototherapy: a role of intestinal secretion. *Arch Dis Child*. 1989; 64: 1161.
2. Grabert BE, Wardwell C, Hanburg SK. Home phototherapy. An alternative to prolonged hospitalization of the fullterm well newborn. *Clin Pediatr*. 1986; 25: 291.
3. Ludwig MA. Phototherapy in the home setting. *J Pediatr Health Care*. 1990; 4: 304.
4. Martinez JC, García HO, Otheguy LE, et al. Control of severe hyperbilirubinemia in fullterm newborns with the inhibitor of bilirubin production Snmesoporphyrin. *Pediatrics*. 1999; 103: 1.
5. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in fullterm infants in the era of managed care. In Fanaroff AA, Klaus MH, eds. *The Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*. St Louis, Mo: MosbyYear Book, 1996, pp 1728.
6. Lawrence RA. Early discharge alert. *Pediatrics*. 1995; 96: 966.
7. Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB, et al. Toxicity to bilirubin in neonates: Infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr*. 1977; 91: 293.
8. Nakamura H, Takada S, Shimbuku R, et al. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985; 75: 703.
9. Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, et al. Abnormal brainstem function correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia *J Pediatr*. 1989; 115: 303.
10. BongersSchokking JJ, Colon EJ, Hoogland RA, et al. Somatosensory evoked potentials in neonatal jaundice. *Acta Pediatr Scand*. 1990; 79: 148.

11. Carlo Dani, et al Fiberoptic and convencional phototherapy effects on the skin of premature infants. *The journal of Pediatrics* 2001; mar: 438-439
12. Pezzati M, fusi F, Changues in skin temperature of hyperbilirrubinemic newborns under phototherapy: convencional versus fiberoptic device. *Am J Perinatol* 2002 Nov; 19(8): 439-444
13. Sarici Su , et al , Fiberoptic phototherapy vbersus convencional daylight phototherapy for hyperbilirrubinemia of term newborns. *J Pediatric*. 2001 oct-dec; 43 (4): 280-285
14. Sarici Su , et al, Comparasion of hte efficacy of convencional special blue light phototheraphy and fiberoptic phototherapy in management of neonatal hyperrbilirrubinemia, *Acta Pediatric* 1999 nov;88 (II): 1249-1253
15. Vinod K, et al, Noninvasive Measurement of total Serum Bilirrubin in a Multiracial Predischarge Newborn Population to Assess the Risk of severe Hiperbilirrubinemia . *Pediatrics* 2000 ; 106:2: 1-9