

Hiperbilirrubinemia: Un importante problema de salud pública

HYPERBILIRUBINEMIA: AN IMPORTANT PROBLEM OF PUBLIC HEALTH

Dra. Sindy Méndez¹, Dr. Ricardo Herrera²

Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

Resumen

La ictericia en el recién nacido o hiperbilirrubinemia, suele ser un proceso fisiológico, generalmente benigno y autolimitado. Constituye uno de los fenómenos clínicos más frecuente durante el periodo neonatal y es la causa más común de reingreso a las unidades de cuidados de recién nacidos durante las primeras dos semanas de vida para someterlos a tratamientos como fototerapia y en algunas ocasiones, para realizar una exanguinotransfusión. Aproximadamente el 60% a 70% de los recién nacidos a término y 80% o más de los pretérmino se muestran clínicamente ictericos. Un reconocimiento temprano y la instauración de una terapia adecuada resulta primordial en el pronóstico y evitar una de las complicaciones más graves y con secuelas neurológicas, la encefalopatía hiperbilirrubinémica.

Jaundice in the newborn baby or hyperbilirubinemia, is usually a physiological, usually benign and self-limiting process. It is one of the clinical phenomena more frequent during the neonatal period and is the most common cause of reentry to newborn care units during the first two weeks of life to undergo treatments such as phototherapy and sometimes, an exchange transfusion. About the 60% to 70% of the newborns at term and 80% or more of the preterm show clinically jaundiced. An early recognition and the establishment of an adequate therapy is a priority in the prognosis and avoid one of the most serious complications and neurological sequelae, the hyperbilirubinemic encephalopathy.

Historia de la hiperbilirrubinemia

Aunque Hipócrates y Galeno ya conocían la ictericia como signo de enfermedad, la primera mención de ella respecto a los recién nacidos (RN) se halló en Ein Regiment der Jungen Kinder, un “texto de pediatría” escrito por Bartholomeus Metlinger en 1473. En Norteamérica, la correspondencia de John Winthrop Jr, gobernador de Connecticut, 1652, incluía sus recomendaciones sobre hierbas sanadoras para la ictericia en los primeros días de vida, mencionando el uso de la raíz de berberídea, la cúrama y azafran (cone 1979). En 1751, la obra de John Burton An Essay Towards a Complete New System of Midwifery, Theoretical and Practical, incluía la siguiente descripción de la ictericia neonatal y la intervención propuesta:

“La necesidad de la respiración para exprimir las bilis hacia delante, y la resistencia que hace a su entrada en los intestinos del feto por el lodo viscoso que reviste el tubo intestinal, provocan que la efusión de sus bilis sea muy lenta, y por ello sus vesículas biliares están generalmente llenas de bilis verdes. De ahí que al nacimiento, o pocoII.después, se observa que los niños tienen ictericia; el lodo espeso produce en ellos el mismo efecto, como si piedras o gravilla obstruyesen el cuello de la vesícula biliar. La ictericia suele ceder ante cualquier purgante suave y, muy a menudo, es eliminada por cualquier medicina que aumente las contracciones intestinales” (Burton, 1751)

Continuando con esta tradición, Willian Potts Dewees escribió en 1825 que la ictericia en el recién nacido “es con demasiada frecuencia mortal, cualquiera que sea la propiedad o la energía que intentemos para aliviarla”. No obstante, recomendaba tratar al lactante

¹ Pediatra.

² Pediatra, Neonatólogo, Jefe de Servicio de Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

ictérico con aceite de ricino, una cucharilla de té llena cada 2 horas, hasta que drene libremente (Deweese 1825).

Estos ejemplos demuestran que la ictericia fue reconocida hace mucho tiempo como signo de enfermedad y que era conocida en relación a la función hepática y la eliminación intestinal, aunque no era comprendida fisiológicamente. Solo con los avances científicos de la segunda mitad del siglo XIX pudo progresar en el conocimiento de los procesos implicados en el metabolismo de la bilirrubina y en la ictericia, combinando la anatomía patológica, la fisiología, la química y la biología.

En 1847, Virchow observó la acumulación de una formación de cristales amarillos microscópicos en magulladuras, líquido de heridas y en hematomas subcutáneos consecutivamente a la fagocitosis de eritrocitos (Virchow 1847). Esta observación proporciona la primera evidencia experimental de un vínculo entre la bilirrubina y el hem. Desde esa época se ha dedicado mucho trabajo a la exploración de diversos aspectos de esa relación, incluidos los mecanismos que controlan o influyen en las reacciones químicas productoras del pigmento, los sistemas de transporte de bilirrubina, el movimiento de ésta a través de las barreras tisulares y paredes celulares, y la conjugación, excreción, eliminación, absorción y las consecuencias clínicas asociadas con la presencia de bilirrubina en órganos vitales (1).

La actitud frente a la hiperbilirrubinemia ha cambiado con el tiempo. De la rigidez e intransigencia inicial de los años 1950 a 1980 se pasó a la fase permisiva de los años 80s. Desde 1991 se han descrito nuevos casos de kernicterus en recién nacidos a término (RNT) sin problemática neonatal evidente, siempre en recién nacidos dados de alta precozmente y lactados al pecho (2). Ante esta situación, la Academia Americana de Pediatría en 2004 (3), alertó sobre la necesidad de efectuar un seguimiento de estos niños, y consideró que en los RNT la cifra de bilirrubina ≥ 17 mg/dL después de las 72 horas de vida se considera una "hiperbilirrubinemia significativa", ya que suele incluir a todos los RNT que van a desarrollar una ictericia potencialmente peligrosa y, por lo tanto, con necesidad de tratamiento (2).

La ictericia neonatal, la mayor parte de las veces, es un hecho fisiológico causada por un exceso de bilirrubina de predominio indirecto, o sea, secundario a inmadurez hepática y producción excesiva de bilirrubina (Bb). Es un cuadro benigno y autolimitado, que desaparece generalmente antes del mes de edad (2). Constituye uno de los fenómenos clínicos más frecuentes durante el periodo neonatal, y sin embargo, es la causa más común de reingresos hospitalarios durante las primeras dos semanas de vida, ya sea para tratamiento con fototerapia o para tratamientos más delicados como la exanguinotransfusión (2,4).

Aproximadamente el 60% a 70% de los neonatos de término y 80% o más de los neonatos pretérmino se muestran clínicamente ictéricos. El reconocimiento temprano y la instauración de una terapia adecuada, son tareas habituales para el neonatólogo y el pediatra.

Actualmente, criterios económicos y de ascenso, obligan a que los establecimientos de salud en nuestro país, programen las altas maternas de forma precoz, o sea antes de las 48 horas. Ello conlleva una problemática nueva: "el aumento de los reingresos por ictericia en las primeras dos semanas de vida". De hecho, al dar las altas neonatales antes de las 36 horas de vida, la ictericia se convierte en un problema de la pediatría ambulatoria. La ictericia es uno de los síntomas más frecuentes en neonatología (ocurre entre el 30% a 50% de todos los recién nacidos), careciendo en la mayoría de los casos con

sintomatología significativa. No obstante, un 6% a 10% de hiperbilirrubinemias superan las cifras consideradas fisiológicas (13 mg/dL en lactancia artificial y 15 mg/dL en lactancia materna).

La estancia en las maternidades superiores a las 72 horas permite detectar la inmensa mayoría de ictericias no previsibles, es decir, la ictericia de los RNT sin patología de ningún tipo. Hoy en día “deben evaluarse las cifras de bilirrubinemia precoz en relación a las horas de vida y no por días”. La actitud ante un RNT con niveles de bilirrubina de 8 mg/dL es muy diferente si se sitúa entre las 25 ó 47 horas, ambas correspondientes al segundo día de vida. Como métodos de “monitoreo” se han mencionado en la literatura la medición de monóxido de carbono (5), bilirrubina de cordón, bilirrubina sérica el primer día y bilirrubina transcutánea (6,7).

El recién nacido en general, tiene una predisposición a la producción excesiva de bilirrubina, debido a que posee un número mayor de glóbulos rojos cuyo tiempo promedio de vida es menor que en otras edades y muchos de ellos ya están envejecidos y en proceso de destrucción; además, el sistema enzimático del hígado es insuficiente para la captación y conjugación adecuadas. La ingesta oral está disminuida los primeros días, existe una disminución de la flora y de la motilidad intestinal con el consecuente incremento de la circulación entero-hepática. Finalmente, al nacimiento el neonato está expuesto a diferentes traumas que resultan en hematomas o sangrados que aumentan la formación de bilirrubina y además, ya no existe la dependencia fetal de la placenta.

Fisiopatología de la bilirrubina

La mayoría de la bilirrubina deriva de la hemoglobina liberada por la destrucción del eritrocito. El factor hem por la acción de la enzima hemo-oxigenasa se transforma en biliverdina, produciéndose además monóxido de carbono que se elimina por los pulmones y hierro libre que puede ser reutilizado en la síntesis de hemoglobina. La biliverdina se convierte en bilirrubina por acción posterior de la biliverdina reductasa (NADPH). Esta bilirrubina se denomina indirecta o no conjugada y es un anión liposoluble y tóxico en su estado libre. Un gramo de hemoglobina produce 35 mg de bilirrubina y aproximadamente se forman 8-10 mg de bilirrubina al día por cada kilogramo de peso corporal.

La albúmina capta dos moléculas de bilirrubina indirecta. La primera se une fuertemente a la bilirrubina, pero la segunda tiene una unión lábil y puede liberarse fácilmente en presencia de factores clínicos (deshidratación, hipoxemia, acidosis), agentes terapéuticos (ácidos grasos por alimentación parenteral) y algunas drogas (estreptomicina, cloranfenicol, alcohol benzílico, sulfisoxasole, ibuprofeno), que compiten con esta unión y liberan bilirrubina en forma libre a la circulación. Un gramo de albúmina puede unir hasta 8, 2 mg de bilirrubina. La bilirrubina indirecta libre penetra fácilmente al tejido nervioso causando encefalopatía bilirrubínica. Al llegar la bilirrubina al hepatocito se desprende de la albúmina y es captada en sitios específicos por las proteínas Y-Z (ligandinas), cuyos niveles son bajos los primeros 3-5 días de vida, las cuales transportan la bilirrubina indirecta al interior del hepatocito hacia el retículo endoplásmico liso, donde se lleva a cabo la conjugación, siendo la enzima más importante la uridil difosfoglucuronil transferasa-UDPGT y el producto final un compuesto hidrosoluble, la bilirrubina directa o glucuronato de bilirrubina.

La bilirrubina directa o conjugada es excretada activamente hacia los canalículos biliares, la vesícula biliar y luego al intestino, donde la acción de las bacterias la transforman en urobilinogeno. La ausencia o escasa flora bacteriana, el inadecuado tránsito intestinal y la

enzima beta glucuronidasa produce desconjugación de la bilirrubina que es reabsorbida por el intestino, incrementando la circulación entero hepática.

Presentación clínica

La bilirrubina es visible con niveles séricos superiores a 4-5 mg/dL. Es necesario evaluar la ictericia neonatal con el recién nacido completamente desnudo y en un ambiente bien iluminado; es difícil reconocerla en neonatos de piel oscura, por lo que se recomienda presionar la superficie cutánea.

Con relación a los niveles de bilirrubina y su interpretación visual errada, es común que se aprecie menor ictericia clínica en casos de piel oscura, policitemia, ictericias precoces y neonatos sometidos a fototerapia y que se aprecie más en casos de ictericia tardía, anemia, piel clara, ambiente poco iluminado y prematuros. La ictericia neonatal progresa en sentido céfalo-caudal y se puede estimar en forma aproximada y práctica aunque no siempre exacta, los niveles de séricos de bilirrubina según las zonas corporales comprometidas siguiendo la escala de Kramer (8). Existen dos patrones clínicos de presentación de la ictericia neonatal, sin considerar la etiología y como base para el manejo:

1. Ictericia fisiológica

Se considera como ictericia fisiológica cuando se encuentran los siguientes criterios:

- Ictericia clínica después de las 48 horas de vida.
- Aumento de la concentración sérica de bilirrubina total menor de 5 mg/dL
- Niveles de bilirrubina directa menor de 1.5 a 2 mg/dL
 - Recién nacido a término: menor de 12.9 mg/dL después de las 72 horas y retorna a niveles normales en la primera semana de vida.
 - Recién nacido pretérmino: menor de 15 mg/dL después de los 4 ó 5 días y retorna a niveles normales a la 2a o 3a semana de vida (9-11).

Se clasifica en 2 etapas:

Etapa I: Elevación acelerada de las bilirrubinas en los primeros 5 días de vida, que se cree tenga relación con deshidratación, ingesta calórica, frecuencia y volumen de tomas y suplementación.

Etapa II: Elevación de las bilirrubinas a las 2 semanas de vida, de la que se cree tenga relación con los niveles de la enzima Glucoronil transferasa, sin embargo, la causa de las mismas aún no ha sido bien definida (12).

La mayoría de los RN desarrollan niveles de bilirrubina sérica no conjugada superiores a 2 mg/dL durante la primera semana de vida. Este valor crece normalmente en los RN a término hasta un promedio de 6-8 mg/dL a los tres días de vida y disminuye a menos de 1,5mg/dL al décimo día en RN normales (13). Esta ictericia fisiológica, “monosintomática, benigna y autolimitada”, tiene unos límites tanto temporales como en valores absolutos (14).

1.1 Incidencia

En los primeros tres días luego del nacimiento, la ictericia neonatal afecta al 60% de los niños nacidos a término y al 80% de los pretérmino. Entre los factores que provocan un

aumento de la incidencia podemos nombrar a la alimentación con leche materna, probablemente a causa de los elevados niveles de β -glucuronidasa en leche materna, además de una mayor concentración de la enzima en el intestino de los neonatos. De esta manera hay una mayor reabsorción de bilirrubina no conjugada a través de la circulación enterohepática, de esto resulta que es 3 y 6 veces más probable que aparezca ictericia y que progrese, respectivamente, en neonatos alimentados a pecho (15). Por otra parte el desarrollo de medidas terapéuticas como la fototerapia y profilácticas como el uso de la globulina inmune anti-Rh para prevenir la sensibilización materna han provocado un importante descenso de la misma (4).

1.2 Factores de riesgo

Existen factores cuya presencia incrementa el riesgo de hiperbilirrubinemia (16,17):

- Enfermedad Hemolítica Isoinmune.
- Deficiencia de G-6-P-D.
- Asfixia.
- Letargo significativo.
- Inestabilidad térmica.
- Sepsis.
- Acidosis.

1.3 Etiología (16)

La principal causa de la aparición de ictericia fisiológica en el RN es la inmadurez del sistema enzimático del hígado, a esto se le suma: una menor vida media del glóbulo rojo, la poliglobulia, la extravasación sanguínea frecuente y la ictericia por lactancia. Las causas más comúnmente implicadas son:

1.3.1 Aumento de la oferta de bilirrubina

Mayor producción: Un RN produce el doble de bilirrubina que un adulto, esto se explica por una mayor masa globular y también por su disminución fisiológica en la 1er. semana (por menor vida media del eritrocito fetal). Esto aumenta la oferta de bilirrubina al hígado por mayor destrucción de glóbulos rojos.

Circulación enterohepática: El RN reabsorbe gran parte de la bilirrubina debido a este mecanismo, esto se debe principalmente a que el intestino no ha instalado su flora, y a una mayor actividad de la enzima β -glucuronidasa.

1.3.2 Disminución en la eliminación de la bilirrubina

Puede suceder por alteraciones en uno o más de los siguientes pasos:

Captación y transporte intracelular: Es menor en el RN y logra alcanzar los niveles del adulto al 5to. día de vida.

Conjugación: La enzima glucuroni-ltransferasa presenta una disminución de su actividad (no de su concentración) durante los primeros tres días de vida, aumentando luego hasta los niveles del adulto.

Excreción: En caso de producción excesiva hay una “incapacidad relativa” de eliminación.

Circulación hepática: El clampeo del cordón produce una cesación brusca de la sangre oxigenada que recibía el hígado en la vida fetal, esto podría ocasionar una insuficiencia relativa y transitoria en los primeros días, también puede tener importancia la persistencia del conducto venoso con el cortocircuito que produce, el cual excluye parcialmente al hígado de la circulación y, por lo tanto, su capacidad de aclaración de la bilirrubina. La Academia de Pediatría de los Estados Unidos luego del tercer día de vida

recomienda examinar a todos los RN antes de darlos de alta, para asegurarse de que no tienen ictericia. Los mismos deben volver a ser examinados a los tres o cinco días de vida ya que éste es el momento en que los niveles de Bb son más elevados.

El diagnóstico de ictericia fisiológica libera de la búsqueda de otras causas para explicar la ictericia. El manejo de esta entidad suele consistir en observación en el hogar.

2. Ictericia no fisiológica

Se produce en las primeras 24 horas de vida, en presencia de un incremento superior a los 0,5 mg por hora o los 5 mg diarios; o bien, en caso de que supere los 15 o 10 mg en neonatos a término y pretérmino, respectivamente. También se considera que la ictericia es patológica cuando hay evidencia de hemólisis aguda o si persiste durante más de 10 o 21 días, respectivamente, en recién nacidos a término o pretérmino (7).

2.1 Etiología

Las causas más frecuentes son (9):

2.1.1 Aumento patológico de la oferta de bilirrubina

Enfermedad hemolítica: La gran mayoría causadas por incompatibilidad sanguínea materno-fetal (ABO o Rh). Otras causas son: Anomalías en la morfología del eritrocito: esferocitosis familiar y deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G-6-PD), los cuales disminuyen la vida media de los eritrocitos. En infecciones severas (sepsis) existen hemólisis además de otros factores como causa de ictericia.

Hematomas y hemorragias: Un ejemplo de estos son los cefalohematomas, cuya reabsorción aumenta la oferta de bilirrubina.

Incremento en la reabsorción intestinal: En condiciones patológicas, la mayor actividad del circuito enterohepático produce un aumento de la oferta de bilirrubina al hígado, como sucede en el retraso en la alimentación gástrica en RN enfermos o la presencia de obstrucción intestinal total y parcial.

Policitemia: Por mayor volumen globular, esto ocasiona una destrucción y producción aumentada de bilirrubina que llevaría a una hiperbilirrubinemia, generalmente entre el 3o y 4to día.

2.1.2 Disminución patológica de la eliminación

Defectos Enzimáticos Congénitos: deficiencia de la enzima G-6-PD: Síndrome de Crigler-Najjar:

- Tipo I: déficit total.
- Tipo II: déficit parcial, pronóstico menos severo que responde al tratamiento con Fenobarbital.

Ictericia Acolúrica Familiar Transitoria: (Síndrome de Lucey-Driscoll). Se presentan en RN cuyas madres son portadoras de un factor inhibitorio en el suero que impide la conjugación. Su pronóstico es bueno.

3. Ictericia por incompatibilidad de factor Rh (14)

Es la causa más frecuente de ictericia neonatal no fisiológica y en el 97% de los casos se debe a isosensibilización para el antígeno Rh D. La administración profiláctica de inmunoglobulina Anti-D, ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y como consecuencia disminuyeron los RN ictericos por este motivo. Se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de glóbulos rojos Rh(+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh(-). Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh. Las IgG al atravesar la barrera placentaria, llegan al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh(+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren a él y causan hemólisis extravascular en el bazo.

Los productos de la hemólisis son derivados vía placentaria hacia la circulación materna, para ser metabolizados. Después del nacimiento ese aumento en la producción de bilirrubina, sumado a la inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (Ligandina Y) y de glucuronización, puede producir hiperbilirrubinemia de diversos grados de severidad, con el riesgo de kernicterus. La ictericia suele manifestarse en las primeras 24 horas de vida; a veces lo hace a las cuatro o cinco horas del nacimiento, con un pico máximo al tercero o cuarto día.

3.1 Diagnóstico

Los procedimientos diagnósticos tienden a diferenciar las ictericias fisiológicas de las ictericias no fisiológicas. Este enfoque incluye recabar correctamente los antecedentes familiares, los del embarazo y parto, el estado y características del RN, las horas de aparición de la Ictericia, el ritmo de ascenso, la edad gestacional y la patología agregada. Todo esto nos dará una mayor definición del riesgo a fin de actuar correctamente (18).

Existe controversia sobre las posibles consecuencias de la ictericia neonatal y sobre el momento en que se debe iniciar su tratamiento, el dilema está en definir los niveles de Bb para intervenir, la decisión está influenciada por la edad gestacional del niño, presencia de patologías o factores hematológicos predisponentes. En todo caso la de toma de decisiones en la conducción de un paciente neonatal con ictericia serán más acertadas si cada situación se considerase individualmente, valorando en profundidad toda la información disponible y canalizando la para clínica adecuadamente.

El plan de estudios del RN icterico se basa en un trípode:

- Interrogatorio.
- Examen clínico.
- Laboratorio.

3.2 Interrogatorio

Antecedentes: Ictericia y anemia crónica familiar, drogas tomadas durante el embarazo.

Antecedentes perinatales: Buscar datos correspondientes al embarazo y el parto (parto traumático, fórceps ginecorragia del 3er. trimestre, inducción con oxitocina, etc).

3.3 Examen clínico

La presencia de la coloración icterica de la piel puede ser el único signo clínico. Su aparición sigue, en general, una distribución céfalo-caudal. En el cuadro 2 se aprecia la relación entre la progresión de la ictericia dérmica y los niveles de Bb sérica determinados por Kramer. Si hay hemólisis se puede acompañar de otros signos como palidez de piel y mucosas, hepatoesplenomegalia, edema generalizado (*Hidrops Fetalis*) etc. Otro síntoma

frecuentemente asociado a la hemólisis es la hipoglucemia, como resultado de la hiperplasia pancreática. Se debe buscar la presencia de cefalohematomas y otras hemorragias internas, como causa de hiperbilirrubinemia. La presencia de petequias y púrpuras sugieren la posibilidad de infección intrauterina.

3.4 Laboratorio

Existen exámenes básicos que contribuirán a realizar el diagnóstico fisiopatológico:

- Bilirrubina total y directa.
- Reacción de Coombs directa e indirecta.
- Hematocrito y Hemoglobina: para valorar la presencia de anemia asociada.
- Recuentos de reticulocitos.

La confirmación del diagnóstico se hace mediante el "Test de Coombs directo e indirecto". El Test de Coombs indirecto identifica la presencia de anticuerpos IgG circulantes en la madre, con la reacción indirecta de la antiglobulina en la madre, mientras que la presencia de anticuerpos maternos circulantes en la sangre fetal será identificada con una reacción directa positiva a la antiglobulina en el recién nacido con el Test de Coombs directo.

3.5 Tratamiento (5,19,20,21)

Las alternativas para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia son las siguientes:

- Fototerapia.
- Exanguinotransfusión.
- Terapia farmacológica.

3.5.1 Fototerapia

Es la terapéutica de elección y la más difundida para el tratamiento de la ictericia neonatal. Su administración redujo en gran medida el uso de la exanguinotransfusión y no se demostraron efectos adversos en la evolución a largo plazo de los niños tratados. La longitud de onda 425 y 475 nm ilumina la piel, una infusión de fotones de energía es absorbida por la Bb presente en capilares superficiales y espacio intersticial sufriendo reacciones fotoquímicas de isomerización estructural diferentes del isómero natal (más polares) convirtiéndola así en fotoisómeros hidrosolubles (lumirrubina y fotobilirrubina) que pueden ser excretados del hígado en la bilis sin sufrir la conjugación o requerir transporte especial para su excreción. La eliminación urinaria y gastrointestinal son ambas importantes en reducir la carga de Bb. La acción de la fototerapia se basa en 3 mecanismos foto químicos:

1. **Foto oxidación:** Es la foto activación de la bilirrubina libre al absorber la energía lumínica por la piel, produciendo compuestos incoloros e hidrosolubles más fáciles de excretar. Sin embargo, el proceso es lento y de poca magnitud.
2. **Isomerización configuracional:** A través de la cual los enlaces de la bilirrubina nativa, que es la 4Z 15Z IX (porque procede de la protoporfirina IX), pierde las dobles ligaduras que unen a los anillos externos a los anillos medios, dando una rotación de 180 grados del anillo exterior y la reconversión de la doble ligadura, transformando la molécula a 4Z 15E una forma más fácil de excretar, rápidamente reversible. Sin embargo, es muy lenta y no muy eficaz (20).

3. **Isomerización estructural:** Constituye la reacción más eficaz para la excreción de la bilirrubina que, aunque es lenta, es de fácil excreción. Esta consiste en el arreglo de las moléculas de la bilirrubina, uniendo un anillo pirrólico con otro anillo pirrólico adyacente a través de un grupo vinilo, convirtiéndose de una estructura de 4 a una estructura de 6 miembros: la lumirrubina, la cual es excretada fácilmente y su reacción es irreversible (4,12). La fototerapia intensiva logra disminuir los niveles de bilirrubina a una velocidad de 1 a 2 mg/dL cada 4 a 6 horas.

Espectro de luz:

- *Tubos fluorescentes (caja de luz):* Luz blanca o natural (fototerapia simple) y/o azul especial (fototerapia intensiva).
- *Combinadas:* Luz fluorescente o lámpara de halógeno más colchón de fibra óptica bajo el RN.
- *Sistemas lámparas tungsteno-halógenas:* Igual de eficaces que la fototerapia convencional (RNPT) pero menos eficaces (RNT).
- *Lámparas halógenas:* Compactas pero generan cantidades significativas de calor.
- *Lámparas luz de galio:* Más efectivas, en experimentación, alta irradiación en azul al espectro verde sin generación de calor excesivo.
- *Mantas de fibra óptica:* Entrega luz vía cable dentro de almohadilla plástica que contiene fibras ópticas. Los restos de almohadilla se enfrían y pueden ser colocados directamente bajo el RN para aumentar superficie piel expuesta. Poder espectral bajo, por eso se usa con lámparas de techo para doble fototerapia.

Modo de administración:

- Tanto la administración en forma continua como intermitente han demostrado tener la misma eficacia terapéutica.
- En la actualidad existe la fototerapia de fibra óptica, que es una nueva manera de fototerapia en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal. Probablemente sea una alternativa segura a la fototerapia convencional en recién nacidos a término con ictericia fisiológica.

Factores que influyen la eficacia de la fototerapia:

- *Espectro de energía o irradiación:* 30 -50 μ W/cm²/nm.
- *Espectro de luz:* Ideal combinación tubos azul y blanco (mínimo 3 tubos).
- *Superficie exposición RN:* Incrementar superficie (RN sólo con pañales).
- Los niveles de Bb sérica disminuyen más rápidamente sin cambiar de posición manteniendo decúbito supino, en comparación con aquellos RN que fueron girados en prono-supinación c/2 -3h.
- *Distancia del RN:* Lámpara a 30 cm sobre RN.
- *Tiempo exposición:* Habitualmente no menos de 18-24h, no necesita ser continua (si en casos severos).

Retiro:

- Esperar descenso mínimo de 0.5 -1mg/dL/h durante primeras 4-8h. Se producen decrementos más lentos en la ictericia por hemólisis y cuando hay Bb conjugada. Descenso esperable con fototerapia normal es 10% a 20% de la cifra inicial en primeras 24 h. y con fototerapia intensiva 30% a 40%.
- Interrumpir fototerapia con Bb valor bajo indicación para edad y rebote < 1mg/dL/día.

Complicaciones:

- Pérdida aumentada de deposiciones verdosas.
- Rash en piel.
- Ictericia clínica enmascarada por luz.
- Sobre calentamiento o enfriamiento.
- Aumento pérdidas insensibles: aporte extra de líquidos (soluciones glucosadas sin efecto); el exceso de líquidos no afecta los niveles Bb a excepción de deshidratación. Buena hidratación mantiene diuresis (eliminación de foto productos)
- Síndrome RN bronceado: solo tipo colestásico.
- Daño potencial ocular.

3.5.2 Exanguinotransfusión (17)

Procedimiento que ha sido reemplazado por la utilización adecuada de la fototerapia y el seguimiento clínico cuidadoso del RN.

Mecanismo de acción:

- Se basa en la remoción mecánica de sangre del RN por sangre de un dador.

Principales efectos:

- Remover anticuerpos.
- Corregir la anemia en las enfermedades hemolíticas (especialmente en la incompatibilidad Rh).
- Sustraer bilirrubina del compartimiento intravascular.

Indicaciones:

- Se reserva en especial para el tratamiento de las Enfermedades Hemolíticas Severas, cuando la administración intensiva de la fototerapia no ha resultado eficaz para evitar que la bilirrubina sérica ascienda a valores que actualmente se consideran de riesgo de encefalopatía bilirrubínica.
- En los RN severamente afectados por enfermedad hemolítica, el criterio clínico debe prevalecer sobre datos de laboratorio para decidir si el niño requiere o no exanguinotransfusión inmediata al nacer para ser compensado hemodinámicamente.
- La Exanguíneotransfusión se realizará si llena los siguientes criterios:
 - Bilirrubina indirecta en sangre de cordón mayor de 5 mg/dL.
 - Hemoglobina en sangre de cordón menor de 10 g/dL.
 - Aumento post natal de bilirrubina mayor de 1mg./dL/ hora.
 - Valores de bilirrubina mayores de 20 mg/ dL.
 - Si la fototerapia no consigue reducir el nivel máximo de bilirrubina.
- Se debe utilizar:
 - Células empacadas, 3 veces la volemia por kilo de peso.
 - Catéter en la vena umbilical.
 - Alícuotas retiro /infusión de 5 mL/kg/min.
 - Debe realizarse en no menos de 60 a 90 minutos.
 - Reposición de calcio y control de frecuencia cardiaca.
 - Controles de Hemoglobina, Hematocrito, y Bilirrubinas, antes y después del procedimiento.

Complicaciones:

- Embolia.
- Rotura de bazo y/o hígado.

- Hiperpotasemia, hipocalcemia, hiper ó hipoglucemia.
- Acidosis metabólica.
- Infección.
- Reacción transfusional.

3.5.3 Terapia Farmacológica

Mesoporfirina: Inhibe el catabolismo del hemo, y por lo tanto, la producción de bilirrubina, disminuyendo así sus niveles plasmáticos. Es esencialmente inocua, ya que puede por un lado, moderar los índices de incremento de bilirrubina, y por el otro, disminuir significativamente los requerimientos de fototerapia en los RN prematuros. También, cuando se administra en un tiempo apropiado después del nacimiento puede: suplantar enteramente la necesidad de fototerapia en los RN de términos y cercanos al término ictericos, y en consecuencia, disminuir su tiempo de internación.

Fenobarbital: es un inductor enzimático, que estimula las etapas de captación, conjugación y excreción de la bilirrubina. Por estar asociado a un: potencial desarrollo de adicción, sedación excesiva y efectos metabólicos adversos, han limitado su aplicación a los RN con déficit de G-6-PD. También puede ser útil Crigler- Najjar tipo II del tipo I. La administración a la madre durante el embarazo en el último trimestre se ha asociado con una disminución en los niveles de bilirrubina sérica en el RN, y el riesgo de Kernicterus.

Administración oral de sustancias no absorbibles: Estas al captar bilirrubina en la luz intestinal, reducen la absorción entera y, así se puede disminuir los niveles de bilirrubina sérica. Deben ser administrados en las primeras 24 horas de vida. Ejemplo de ellos son: Agar, Carbón, Colestiramina.

Toxicidad de la Bilirrubina

Si bien no se conoce el mecanismo interno por el cual la bilirrubina es tóxica para el organismo humano, sí se sabe que es tóxica tanto in-vivo como in-vitro y que su toxicidad no solo se reduce al Sistema Nervioso Central (SNC). Hay dos fases en la neurotoxicidad de la bilirrubina, una Temprana y Aguda que es reversible si el pigmento es removido, y una Lenta y Tardía cuyos efectos son irreversibles. Los signos clínicos de toxicidad aguda: son apatía, somnolencia o insomnio, junto con la alteración de los potenciales evocados auditivos, pero que luego revierten, una vez que los valores de bilirrubina descienden.

1. Kernicterus

Se denomina “Kernicterus” a la coloración amarilla de los ganglios basales producida por impregnación con bilirrubina, descrita en autopsias de RN fallecidos con ictericia severa. Constituye la complicación más grave de la ictericia neonatal. Si bien es relativamente infrecuente, su incidencia aumentó con las nuevas políticas sanitarias de alta prematura, esto causa un mayor riesgo de complicaciones debidas a ictericia temprana no detectada, ya que un porcentaje importante de niños no ictericos al momento del alta, posterior a esta, pueden presentarla en niveles que justificarían considerar un tratamiento o aún iniciarlo; y que en última instancia no se realiza porque los padres no cumplen los controles programados.

1.1 Manifestaciones clínicas

El Kernicterus puede ser asintomático en prematuros pequeños. En la forma clásica de presentación se reconocen tres fases:

- **Primera fase:** Caracterizada por inicio con vómitos, letargia, hipotonía, rechazo al alimento, succión débil y llanto agudo.
- **Segunda fase:** Se caracteriza por irritabilidad, hipertonia y opistótonos.
- **Tercera fase:** Observada en sobrevivientes de las dos anteriores y caracterizada por la triada de hipertonia, atetosis u otros movimientos extrapiramidales y retardo psicomotor.

Pueden quedar secuelas alejadas siendo las más frecuentes la sordera, los trastornos motores y los problemas de conducta.

1.2 Factores de riesgo

Hay varias situaciones que alteran la barrera hematoencefálica y facilitan la entrada de bilirrubina al SNC, aumentando notablemente el riesgo de Kernicterus, tales como:

- Peso Bajo al Nacimiento (PBN).
- Hipoglucemia.
- Asfixia perinatal.
- Acidosis metabólica.
- Infecciones.
- Hemólisis.
- Hipotermia – Frío.
- Hipoalbuminemia.
- Drogas que compiten por la unión a albúmina.
- Distrés respiratorio.

Es necesario anotar que se desconocen en forma exacta los niveles de bilirrubina tóxicos para el SNC. Siempre se habían aceptado valores de 20 mg/dL o más para RN a término y sanos. Pero revisiones recientes han sugerido que 25 mg/dL y aún unos puntos más, serían los dañinos en este grupo de pacientes. Estos valores pueden ser sustancialmente inferiores en RN prematuros y/o enfermos.

NOTA: Los autores Dra. Méndez y Dr. Herrera declara que no ha tenido relaciones financieras pertinentes a este artículo. Este artículo no contiene una discusión sobre el uso de investigaciones no aprobadas de algún producto comercial.

Referencias

1. Teusch HW, M.D. Tratado de Neonatología 7ª Edición en español, Harcourt, S. A. Madrid España 2000; 81: 995
2. Gramajo AM., Tesis Morbi-Mortalidad neonatal. Estudio descriptivo retrospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del 1 de Enero de 1,999 al 31 de Diciembre del 2,000.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.
4. Hospital stay for healthy term newborn. *Pediatrics* 1995; 96:788-790. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice Parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term Newborn. *Pediatrics* 1994; 94:558-562.
5. Polin, R.A. Workbook in Practical Neonatology. 2nd Edition. United States of America. Edit. W. B. Saunders. 1993. 480 pages.
6. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full-term infants in the era of managed care. En: Fanaroff AA, Klaus M(editores)Year Book of Perinatal Medicine, Mosby, St Louis ;XVII-XXVIII;1996.
7. Maisels , et al. Evaluación de un nuevo bilirrubinómetro transcutáneo. *Pediatrics* vol. 113 No 6 1 de Junio 2004 pp 1628 -1635.

8. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969;118:454.
9. Jeffrey Maisels. Ictericia. *Neonatal Pediatrics in Review en español*. 2007; vol 28 N° 3:83-93.
10. Ochoas S., et al evaluación de un instrumento de medición de la bilirrubina transcutánea, *España Pediatr*. 2000 Junio; 52 (6): 5610-8.
11. Oski, F.A., et al. *Pediatría Principios y Práctica*. Buenos aires. Edit. Médica Panamericana. 1993. Vol. I.
12. Strauss, J.F., Miller, W.L. Conceptos Recientes en Endocrinología Perinatal. *Clínicas de Perinatología*. Abril, 1998. México. Edit. McGraw-Hill Interamericana. 25 (4): 861-1090.
13. Martinez JC, Garcia H, Otheguy L. Programa de Actualización en Neonatología (PRONEO). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2001: Módulo 4:114-193.
14. Vásquez de Kartzow R, Martínez Orozco MX, Acosta Argoti F, Velasco López D. Ictericia Neonatal. Guías de Práctica Clínica Basada en la Evidencia. *Postgraduate Medicine* 1999, 38 (5): 233-250.
15. Willems WA, van den Berg LM, de Wit H, Molendijk A. Transcutaneous bilirubinometry with the Bilicheck in very premature newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16: 209-14.
16. Bhutani V.K., Johnson L., Karen R. Diagnóstico y tratamiento de la hiperbilirrubinemia en el R.N. a término para una primera semana más segura. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 4 (2004): 791 – 808.
17. Martinez JC. El real problema del recién nacido icterico. Nuevas Guías de la Academia Americana de Pediatría. *Archivos Argentinos de Pediatría*, diciembre 2005; 103 (6):481-576.
18. Pierog, S.H., Ferrara, A. *Medical Care of the Sick Newborn*. 2nd Edition. Saint .Louis. Edit. Mosby. 1976. 368 págs.
19. Teausch HW, M.D. *Tratado de Neonatología* 7^a Edición en español, Harcourt, S. A. Madrid España 2000; 81: 995.
20. Vásquez de Kartzow R, Martínez Orozco MX, Acosta Argoti F, Velasco López D. Ictericia Neonatal. Guías de Práctica Clínica Basada en la Evidencia. *Postgraduate Medicine* 1999, 38 (5): 233-250.
21. Wood, Alastair. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*, Feb 2001 Vol. 344, No.8, 581-590.