



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**

**ÁREA DE LA SALUD HUMANA**

**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**“FACTORES CAUSALES DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y SU MANEJO EN LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA DURANTE EL PERIODO MAYO 2012 A OCTUBRE 2012”**

TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO GENERAL

**AUTOR:**

Johann Sebastian Urdiales Herrera

**1859**

**DIRECTORA:**

Dra. Marcia Mendoza

Loja- Ecuador

2013

Loja, 18 de octubre de 2013

Dra. Marcia Mendoza

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA HUMANA

ÁREA DE LA SALUD HUMANA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA

CERTIFICO:

Haber revisado el trabajo de investigación sobre el tema **FACTORES CAUSALES DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y SU MANEJO EN LOS RECIEN NACIDOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA DURANTE EL PERIODO MAYO 2012 A OCTUBRE 2012**. El mismo que cumple con los requisitos establecidos en la Universidad Nacional de Loja, por lo tanto autorizo su presentación para la sustentación y defensa en el Tribunal de Grado.



Dra. Marcia Mendoza

DIRECTORA

## AUTORÍA

Yo, Johann Sebastian Urdiales Herrera, declaro ser autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de la tesis en el Repositorio Institucional – Biblioteca Virtual.

**Autor:** Johann Sebastian Urdiales Herrera

**Firma:**



**Cédula:** 110419340-2

**Fecha:** 28 Octubre del 2013

## CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo Johann Sebastian Urdiales Herrera declaro ser autor de la presente tesis titulada "FACTORES CAUSALES DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y SU MANEJO EN LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA DURANTE EL PERIODO MAYO 2012 A OCTUBRE 2012", como requisito para optar al grado de Médico General, autorizo al sistema bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los 29 días del mes de octubre del dos mil trece, firma el autor.

FIRMA

AUTOR: Johann Sebastian Urdiales Herrera

CÉDULA: 110419340-2

Dirección: Mexico 16-14 y Brasil esq. Correo Electrónico: johann\_s9@hotmail.com

Teléfono: 2585275

Celular: 0981650950

Datos Complementarios:

Director de Tesis:

Dra. Marcia Mendoza

Tribunal de Grado:

Dr. Jorge Cabrera

Dra. Rosemary Guamán

Dra. Margarita Sotomayor

# DEDICATORIA

Para quien yo vivo, por quien me encuentro en el lugar que estoy, por su gran fortaleza y su espíritu vencedor. Por cada lagrima caída, por cada reto que enfrento. Agradezco a Dios día a día por tenerla a mi lado, por permitir recibir su amor, por perdonarme mis errores, por alentarme en mis decepciones. A ti Mamita bella, te dedico esta investigación.

*L* libre me siento cuando estas a mi lado

*O* h Madre esplendorosa, risueña y generosa

*U* nidos hoy estamos, tus hijos a tus pies

*R* rindiéndote tributo a ti venerable ser

*D* doquier que estemos, por muy lejanos que parezca

*E* eres tu Madre, la guía a nuestro bien

*S* iempre valerosa y dispuesta a la tormenta

*J* juro tus lágrimas, no dejar caer y

*U* na sonrisa y mil alegrías te daré

*D* Dios nos bendijo con tu presencia, eh

*I* nextinguible es la llama que te ilumina

*T* todo a mi haber te diera, pues soy tú

*H* ijo quien te admira

A ti mi querido Padre, donde quiera que te encuentres, quien sabe acompañándome desde el cielo.

# AGRADECIMIENTO

A Dios y mi Virgencita del Cisne, por su infinita piedad, por darme cada día la oportunidad de conocer el significado de la vida, el aprendizaje y la sabiduría.

A mí querida Universidad Nacional de Loja, al Área de la Salud Humana, en donde me forme y crecí como persona, a cada uno de sus catedráticos quienes me guiaron en este largo camino de altos y bajos, de gratitudes y reproches, cuyo único fin es el bienestar de la gente.

A mis hermanos Jonathan y Joseph, a mi abuela Judith, mi querido Abuelo Manuel que en paz descanse, a todos mis tíos, primos y amigos, que nunca dudaron de mí y que de una a otra forma intervinieron y alentaron durante todos estos años.

Un sincero e infinito agradecimiento a la *Dra. Marcia Mendoza* Directora de mi Tesis, con quien tuve la grata oportunidad de ser su estudiante, por su dedicación, su voluntad y sus siempre sabios consejos, supieron guiarme para la realización del presente trabajo de investigación.

A todos y cada uno de los que de una u otra manera intervinieron y colaboraron para la realización de la presente investigación.

Johann Sebastian Urdiales Herrera

## **I. TÍTULO:**

“FACTORES CAUSALES DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA Y SU MANEJO EN  
LOS RECIÉN NACIDOS QUE INGRESAN AL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA  
DEL HOSPITAL REGIONAL ISIDRO AYORA DE LA CIUDAD DE LOJA  
DURANTE EL PERIODO MAYO 2012 A OCTUBRE 2012”

## II. RESUMEN

La Hiperbilirrubinemia Neonatal es una entidad clínica caracterizada por la aparición de ictericia en la piel y mucosas provocada por un aumento de la bilirrubina sérica sobre los niveles considerados normales para la edad y el peso del neonato. Constituyendo tanto a nivel mundial como nacional uno de los fenómenos clínicos más frecuentes durante el periodo neonatal y es la causa más común de re internación durante las primeras dos semanas de vida, para fototerapia y en pocas oportunidades para exsanguineotransfusión. Es por esto que el objetivo de esta investigación fue determinar los factores causales de la Hiperbilirrubinemia en el Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, así como la aparición de Kernicterus en dichos neonatos durante su estancia hospitalaria y el manejo de los mismos.

El presente trabajo fue de tipo prospectivo, descriptivo, cuali- cuantitativo y de corte transversal. Encontrándose que del total de neonatos hospitalizados durante el periodo de estudio equivalentes a 206, 111 de ellos presentaron Hiperbilirrubinemia constituyendo el 53%, donde el sexo predominante fue el masculino con el 55,85% (62), de los cuales el 34% (38) el principal factor causal fue la Incompatibilidad Sanguínea, seguida de la de Origen Fisiológico con el 27% (30), igualmente se pudo conocer que ninguno de los neonatos estudiados presentaron Kernicterus durante su estancia hospitalaria y finalmente el tratamiento más utilizado fue la Fototerapia que constituyó el 72% (82), seguida del uso combinado de la Fototerapia y Fenobarbital con el 14% (15). Por lo antes mencionado cabe recalcar la importancia de la realización de la tipificación sanguínea en las madres y padres durante los controles prenatales con el fin de evitar la incompatibilidad de sangre en los recién nacidos, así como exigir al personal de salud el cumplimiento de los protocolos ya establecidos por el MSP.

**Palabras Clave:** Hiperbilirrubinemia, Incompatibilidad Sanguínea, Fototerapia, Kernicterus.



# SUMMARY

The Neonatal hyperbilirubinemia is a clinical entity characterized by the appearance of jaundice in the skin and mucous membranes caused by increased serum bilirubin over normal levels for age and birth weight . Constituting both globally and nationally one of the most common clinical phenomena during the neonatal period and is the most common cause of re hospitalization during the first two weeks of life, for phototherapy and exchange transfusion little chance. This is why the aim of this research was to determine the causal factors of hyperbilirubinemia in the Regional Hospital Isidro Ayora city of Loja, and the emergence of kernicterus in these neonates during their hospital stay and their management.

This study was prospective, descriptive, qualitative and quantitative, cross sectional. Finding that the total number of newborns hospitalized during the study period, equivalent to 206 , 111 of them had hyperbilirubinemia constituting 53 % , where sex was male predominate with 55.85 % (62 ) of which 34 % ( 38 ) the primary causal factor was the blood Incompatibility , followed Physiological Origin with 27% ( 30 ) , also it was learned that none of the infants studied had Kernicterus during their hospital stay and finally was the most used treatment Phototherapy which constituted 72% ( 82 ) , followed by the combined use of phototherapy and phenobarbital with 14% ( 15 ) . By the above it should be emphasized the importance of performing blood typing in mothers and fathers during prenatal checkups in order to avoid blood incompatibility in newborns and health personnel require compliance with the protocols already established by the MSP

**Keywords:** Hyperbilirubinemia, Blood Incompatibility, phototherapy, kernicterus.

### III. INTRODUCCIÓN

En general la Atención del Recién Nacido está representada por el conjunto de actividades, intervenciones y procedimientos médicos, dirigidos desde el comienzo del embarazo, su nacimiento y sus días posteriores, con el propósito de lograr disminuir riesgos potenciales de morbilidades que impidan su normal desarrollo, y así mismo disminuir su tasa de mortalidad.

A partir de la Cumbre del Milenio de las Naciones Unidas llevada a cabo en el año 2000, la comunidad internacional ha elevado a niveles sin precedentes su compromiso con el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) a través del apoyo a iniciativas internacionales, nacionales y locales, entre ellas, los esfuerzos hacia la reducción de la morbilidad y la mortalidad en los niños menores de 5 años en dos tercios hacia el 2015, según la línea basal del año 1990<sup>1</sup>.

La Hiperbilirrubinemia Neonatal es una entidad clínica caracterizada por la aparición de ictericia en la piel y mucosas provocada por aumento de la bilirrubina sérica sobre los niveles considerados normales para la edad y el peso del neonato<sup>2</sup>.

Constituye uno de los fenómenos clínicos más frecuentes durante el periodo neonatal y es la causa más común de re internación en salas de cuidados de RN durante las primeras dos semanas de vida, para fototerapia y en no pocas oportunidades, para exanguinotransfusión<sup>3</sup>. Aproximadamente el 85% de los recién nacidos a término y un porcentaje mayor de prematuros desarrollan ictericia clínicamente significativa. Además, el 6.1% de los recién nacidos a término sanos presentan una cifra de bilirrubina sérica máxima superior a 12.9 mg/dl. En el 3% de los neonatos a término sanos se observan concentraciones de bilirrubina sérica de más de 15 mg/dl<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Cumbre del Milenio sobre los objetivos de la nueva salud. [www.who.int/es/](http://www.who.int/es/)

<sup>2</sup> Guías Nacionales de Neonatología. Ministerio de Salud Pública de Chile. <http://www.prematuros.cl/guiasneo/hiperbilirrubinemia.htm> (8 de 9)09-05-2006.

<sup>3</sup> Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 151 - Noviembre 2005. [http://med.unne.edu.ar/revista/revista151/3\\_151.pdf](http://med.unne.edu.ar/revista/revista151/3_151.pdf)

<sup>4</sup> Mary Lucia P. Gregory, Camilia R. Martin, y John P. Cloherty; Hiperbilirrubinemia Neonatal; Manual de Neonatología; 7ma Edición; 2012; pág. 304.

En los países pobres, 20-33% de los ingresos de recién nacidos en los hospitales nacionales se deben a la ictericia neonatal<sup>5</sup>.

En un artículo publicado por la revista Española, menciona que la ictericia fisiológica es una situación muy frecuente (60% de recién nacidos) en el neonato a término, y se caracteriza por ser monosintomática, fugaz (2º a 7º día), leve (bilirrubinemia inferior a 12,9 mg/dL si recibe lactancia artificial o a 15 mg/dL si recibe lactancia materna), y de predominio indirecto (6). Igualmente una ictericia será patológica (6% de recién nacidos) cuando se inicie en las primeras 24 horas, se acompañe de otros síntomas, la bilirrubina aumente más de 5 mg/dL diarios, sobrepase los límites definidos para ictericia fisiológica, la fracción directa sea superior a 2 mg/dL o dure más de una semana en el RN a término (excepto si recibe lactancia materna, en cuyo caso puede durar tres semanas o más) o más de dos semanas en el pretérmino<sup>6</sup>.

Se ha calculado que en Estados Unidos 2´400.000 recién nacidos presentan ictericia cada año<sup>7</sup>.

En el Ecuador no existen cifras claras actuales sobre su incidencia. En el caso del Hospital Vicente Corral Moscoso, las diez causas de morbilidad neonatal durante el año 2009, nombran en primer lugar a la neumonía organismo no especificado con un total de 307 casos (26%); la enfermedad hemolítica del feto y recién nacido en 3er lugar con 134 casos (11.3%); y la ictericia neonatal por otras causas y por las no especificadas en 4to lugar con 96 casos (8.1%)<sup>8</sup>.

En Loja, una tesis de pregrado realizada en el Hospital Regional Isidro Ayora en el año 2008 indica que de un total de 1002 neonatos, 360 que constituyeron el 35,92% presentaron ictericia durante su estadía<sup>9</sup>.

Por lo anteriormente citado, y teniendo en cuenta que son pocos los estudios realizados con respecto a esta importante entidad clínica tanto a nivel local

---

<sup>5</sup> En el Tercer Mundo, los hospitales están superpoblados y escasos de recursos; blogspot; martes, 12 de febrero de 2013; html; <http://neoheguito.blogspot.com/2013/02/en-el-tercer-mundo-los-hospitales-estan.html>

<sup>6</sup> Asociación Española de Pediatría; Protocolos actualizados al año 2008; pdf; [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/)

<sup>7</sup> Dr. Carlos López Candiani; Ictericia Neonatal; Neonatología Clínica; Mc Grow Hill; 2003; cap. 34; pág. 327.

<sup>8</sup> Departamento de Estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso; 2009; pdf; [http://www.investigacionosalud.com/cmorbilidad/HVCM\\_MorbilidadNeonatal.pdf](http://www.investigacionosalud.com/cmorbilidad/HVCM_MorbilidadNeonatal.pdf)

<sup>9</sup> Leticia Chalaco, Jorge Zúñiga; "Determinación de la etiología y factores de riesgo de ictericia neonatal en los RN ingresados en el área de neonatología del HRIA durante el periodo enero 2005 a junio 2008"; UNL; 2008; pág.: 77

como nacional, me vi en el deber como estudiante de esta prestigiosa universidad de realizar dicha investigación, teniendo como objetivos determinar los factores causales de la hiperbilirrubinemia, establecer el número de neonatos que durante su estancia presentaron kernicterus y conocer sobre el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal en el Hospital Regional Isidro Ayora de Loja.

Los resultados obtenidos con esta investigación me permitieron brindar una información correcta y adecuada acerca de esta entidad, los factores prevenibles y el cómo actuar frente a ella.

En fin, he aquí mi trabajo expuesto a ustedes amigos lectores, habidos de aprendizaje y quienes acepto emitan sus juicios, con respecto al desarrollo y culminación de dicha investigación.

# **IV. REVISIÓN DE LITERATURA**

# Hiperbilirrubinemia Neonatal

## 1 DEFINICIÓN

La Hiperbilirrubinemia Neonatal es una entidad clínica caracterizada por la aparición de ictericia en la piel y mucosas provocada por aumento de la bilirrubina sérica sobre los niveles considerados normales para la edad y el peso del neonato(2).

## 2 GENERALIDADES

### 2.1 Formación de la bilirrubina

La bilirrubina procede de la degradación de las proteínas que contiene el grupo hemo en el sistema reticuloendotelial. El recién nacido sano produce de 6 (mg/kg)/día a 10 (mg/kg)/día de bilirrubina en comparación con la producción del adulto, que es de 3 (mg/kg)/día a 4 (mg/kg)/día.

### 2.2 Degradación del HEMO

La principal proteína que contiene el grupo hemo es la **hemoglobina de los hematíes**. La hemoglobina liberada de los hematíes senescentes en el sistema reticuloendotelial es el origen del 75% de la producción de la bilirrubina. Un gramo de hemoglobina produce 34 mg de bilirrubina. La liberación acelerada de la hemoglobina desde los hematíes es la causa de la hiperbilirrubinemia que aparece en la isoimmunización (p. ej., incompatibilidad Rh y ABO), en las anomalías bioquímicas de los hematíes (p. ej., déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD] y de piruvatocinasa), en los procesos con morfología anómala de los hematíes (p. ej., esferocitosis hereditaria [EH]), cuando se produce un secuestro de sangre (p. ej., equimosis y cefalohematoma) y en la policitemia.

El restante 25% de la bilirrubina se denomina bilirrubina marcada precoz y deriva de la hemoglobina liberada por la eritropoyesis ineficaz en la médula ósea, procedente de otras proteínas tisulares que contienen el grupo hemo (p. ej., mioglobina, citocromos, catalasa y peroxidasa) y del hemo libre.

### 2.3 Metabolismo de la bilirrubina

El anillo hemo de las proteínas se oxida en las células del sistema reticuloendotelial a **biliverdina** por la acción de la enzima microsomalhemooxigenasa. Esta reacción libera **monóxido de carbono** (CO) (eliminado a través de los pulmones) y hierro(que se reutiliza). Después la biliverdina es reducida a bilirrubina por la enzima **biliverdina reductasa**. El catabolismo de 1 mol de hemoglobina produce 1 mol de CO y 1 mol de bilirrubina. La mayor producción de bilirrubina, determinada mediante los índices de excreción de CO, es responsable de las mayores concentraciones de bilirrubina observadas en los recién nacidos asiáticos, indios americanos y griegos.

### 2.4 Transporte

La bilirrubina es una sustancia no polar e insoluble en agua, que se transporta a las células hepáticas unida a la **albúmina** sérica. La bilirrubina unida a la albúmina no penetra en el sistema nervioso central y se cree que no es tóxica. La toxicidad de la bilirrubina aumenta cuando es desplazada de la albúmina por diversos fármacos, como las sulfonamidas, o por los ácidos grasos libres (AGL) cuando existe un cociente mola elevado de AGL/albúmina.

### 2.5 Captación de la bilirrubina en el hepatocito

La bilirrubina no polar, liposoluble (disociada de la albumina) atraviesa la membrana plasmática del hepatocito y se une predominantemente a la **ligandina** citoplasmática (proteína Y), que la transporta hasta el retículo endoplasmático liso. El fenobarbital aumenta la concentración de ligandina.

### 2.6 Conjugación de la Bilirrubina

En el retículo endoplasmático liso, la bilirrubina no conjugada (indirecta) (BNC) se transforma en bilirrubina en bilirrubina conjugada hidrosoluble (directa) (BC) por acción de la **uridín-difosfogluconatogluconosiltransferasa**(UDPG-T), enzima inducible por el fenobarbital y que cataliza la formación de monoglucorónido de bilirrubina. El monoglucorónido puede volver a conjugarse posteriormente hasta diglucorónido bilirrubina. Ambas formas de BC, monoglucorónido y diglucorónido, pueden excretarse en los conductos biliares en contra del gradiente de concentración.

## 2.7 Excreción de la Bilirrubina

La BC penetra en el tracto gastrointestinal tras atravesar las vías biliares y después es eliminada por las heces, que contienen grandes cantidades de bilirrubina. En condiciones normales, la BC no se reabsorbe en el intestino excepto si se transforma de nuevo en BNC por acción de la enzima intestinal *B*-glucuronidasa. La reabsorción de bilirrubina desde el tracto gastrointestinal y su nuevo paso por el hígado para una nueva conjugación se denomina **circulación enterohepática**. La flora intestinal puede impedir la circulación enterohepática convirtiendo la BC en **urobilinoides** sobre los que no puede actuar la *B*-glucuronidasa. Los procesos patológicos que provocan un aumento de la circulación enterohepática son la reducción de la ingesta enteral, la atresia intestinal, el íleo meconial y la enfermedad de Hirschsprung.

## 2.8 Metabolismo de la bilirrubina fetal

La mayor parte de la BNC formada por el feto es eliminada por la placenta hacia la circulación materna. En el feto la formación de BC es limitada debido al menor flujo sanguíneo hepático, a la menor ligandina hepática y a la menor actividad de la UGT. La pequeña cantidad de BC excretada en el intestino fetal suele experimentar hidrólisis por la *B*-glucuronidasa y a continuación es reabsorbida. Normalmente puede encontrarse en el líquido amniótico a las 12 semanas de embarazo, que suele desaparecer las 37 semanas. La bilirrubina aumenta en el líquido amniótico en la enfermedad hemolítica del recién y en la obstrucción intestinal fetal distal a la desembocadura de los conductos biliares(4).

## 3 ICTERICIA FISIOLÓGICA

La hiperbilirrubinemia química, definida como una concentración sérica total de bilirrubina de 2 mg/dl o superior, es prácticamente universal en los recién nacidos durante la primera semana de vida. En los prematuros, las concentraciones son aún mayores, más persistentes, con mayores probabilidades de asociarse a lesiones neurológicas que en los recién nacidos a término. Los intentos de definir los valores normales o fisiológicos de la concentración sérica de bilirrubina en los recién nacidos siguen plagados de



debate y controversia, ya que los datos recogidos al respecto dependen de variables tales como la duración de la gestación, el peso al nacimiento, el estado nutricional, el tipo de alimentación, la raza e incluso la localización geográfica. Además, dentro de un mismo grupo racial, las variaciones genéticas pueden influir en la intensidad y la duración de la ictericia fisiológica. Son aspectos debatidos si los límites normales deben determinarse según la velocidad de ascenso de la concentración sérica de bilirrubina, si existe un nivel para una edad postnatal determinada o cual es el máximo nivel alcanzable.

Tradicionalmente, esta ictericia fisiológica se ha venido diferenciando de la hiperbilirrubinemia, que es de origen patológico o lo suficientemente grave como para hacer necesarios un estudio más profundo y una posible intervención. Si la concentración sérica de bilirrubina total supera 5 mg/dl en el primer día de vida de un recién nacido a término, 10 mg/dl en el 2do día o 12 o 13 mg/dl a partir de entonces, se considera que la cifra no es ya fisiológica.

### 3.1 Aumento de la síntesis de Bilirrubina

En el recién nacido, la degradación de la hemoglobina es dos veces más rápida que en el adulto e incluso antes de su liberación la velocidad de la degradación de los hematíes en la médula ósea es también mayor. Por otra parte, la síntesis de bilirrubina en los recién nacidos sanos aumenta debido a su mayor masa eritrocitaria en el momento del nacimiento y a la semivida más corta de los hematíes neonatales. El nivel de hemoglobina de los recién nacidos a término normales es de alrededor de 19 g/dl, con un hematocrito de aproximadamente el 50-55%. El 1,4-1.8% de los lactantes nacidos al nivel del mar y el 4% de los nacidos en altitudes tienen policitemia, definida como un hematocrito superior al 65%.

En los prematuros, la esperanza de vida de los eritrocitos es menor de 70 días y se calcula que en los recién nacidos a término sanos es de unos 70 a 90 días, en lugar de los 120 días del adulto.

### 3.2 Fijación y Transporte

Las concentraciones plasmáticas de albúmina de los recién nacidos a término es significativamente menor que la del adulto, por lo que dispone de menos

lugares de unión a la bilirrubina. Esta concentración de albúmina depende de la edad gestacional y es menor cuando más prematuro es el niño. La concentración de albumina aumenta rápidamente durante los primeros días de vida, con un ascenso medio del 30% en los 7 primeros días. Hacia los 5 meses de edad sus valores son similares a los del adulto.

### 3.3 Conjugación y Excreción

Durante la vida intrauterina, la eliminación de la bilirrubina fetal se efectúa a través de la placenta y la circulación materna y la bilirrubina existente en la sangre del cordón es prácticamente no conjugada en su totalidad. Al nacimiento, la irrigación sanguínea del lóbulo del hígado, que era una sangre procedente de la vena umbilical y rica en oxígeno, a la sangre poco oxigenada de la vena porta. El flujo sanguíneo a través de las arterias hepáticas sólo se desarrolla a partir de la 1ra semana de vida extrauterina. Además, el conducto venoso puede permanecer permeable en parte durante varios días, permitiendo que una parte de la sangre evite el hígado. Todos estos factores pueden contribuir al retraso de la eliminación de la bilirrubina del plasma.

La capacidad de conjugación de los recién nacidos normales es muy variable; en algunos casos, el retraso de la conjugación y excreción puede estar relacionado con la inmadurez de los hepatocitos. La actividad del sistema glucoronil transferasa en el hígado del recién nacido ha de ser inducida. Se ha visto que esta inducción puede tener lugar antes del parto en casos de hemólisis fetal grave y ello indica que para inducir las enzimas que intervienen en la conjugación puede ser necesaria la elevación de los niveles de bilirrubina.

### 3.4 Aumento de Circulación Enterohepática

La bilirrubina conjugada, tanto en forma de monoglucorónido como de diglucorónido, es inestable y puede hidrolizarse espontáneamente o por acción enzimática, pasando a bilirrubina no conjugada, sustancia que se absorbe con facilidad a través de la mucosa. Además, la esterilidad del contenido intestinal potencia la absorción; los niños mayores y los adultos tienen una flora intestinal capaz de metabolizar a la bilirrubina conjugada y producir productos de degradación, como la urobilina y la estercobilina, hidrosolubles y relativamente fáciles de excretar. Los recién nacidos no disponen de este sistema y, además,

la concentración de beta-glucuronidasa de su mucosa intestinal es mayor que la del adulto. Esta enzima puede desconjugar la bilirrubina, proporcionando una mayor cantidad de bilirrubina no conjugada que se absorbe a través de la circulación enterohepática y contribuye a incrementar la carga de bilirrubina no conjugada(10).

### 3.5 Ictericia de la Lactancia Materna

Los neonatos que reciben lactancia materna presentan una concentración más elevada de bilirrubina después del tercer día de vida frente a los lactantes que reciben fórmula. Las diferencias en la concentración máxima de bilirrubina no suele tener significación clínica. La incidencia de un pico de bilirrubina mayor de 12 mg/dl en los neonatos a término que reciben lactancia materna es del 12% al 13%. Se cree que el principal factor causal responsable de la ictericia por lactancia materna es la menor ingesta de leche, que produce una eliminación de bilirrubina más lenta y un aumento de la circulación enterohepática.

### 3.6 Ictericia por Leche Materna

Es de inicio tardío y en recién nacidos a término tienen una incidencia del 2% al 4%. En lugar de la disminución de la concentración sérica que habitualmente se produce el cuarto día de vida, la concentración de bilirrubina continúa aumentando y puede alcanzar de 20 mg/dl a 30 mg/dl a los 14 días después del nacimiento en ausencia de tratamiento. Si la madre sigue amamantando a su hijo, la concentración de bilirrubina se mantiene elevada y comienza a disminuir lentamente en la segunda semana de vida, normalizándose entre las 4 y las 12 semanas de vida. Si se interrumpe la lactancia materna, la concentración de bilirrubina disminuye rápidamente al cabo de 48 h. Si se reanuda posteriormente la lactancia, la bilirrubina puede aumentar de 2 mg/dl a 4 mg/dl, aunque no suele alcanzar los valores anteriores. Los lactantes presentan un aumento adecuado de peso, los resultados de las pruebas de función hepática son normales y no existen signos de hemólisis. Las madres de niños con síndrome de ictericia por leche materna tienen una tasa de recidiva del 70% en futuros embarazos. El mecanismo de la ictericia por leche materna se desconoce, pero se considera que la causa es la presencia de un factor (o

factores) no identificados en la leche materna que interfieren con el metabolismo de la bilirrubina. Por otra parte, en comparación con lactantes alimentados con fórmula, es más probable, que los niños alimentados al pecho presenten una disminución de la circulación enterohepática debido a que ingieren la *B*-glucuronidasa presente en la leche materna; además, la colonización por bacterias intestinales que transforman la BC en urobilinoídes es más lenta y eliminan un menor volumen de heces **(4)**.

## 4 ICTERICIA PATOLÓGICA

### 4.1 Hiperbilirrubinemia indirecta

#### 4.1.1 Aumento de la producción

##### 4.1.1.1 Hemólisis intravascular

###### 4.1.1.1.1 Isoinmunización Materno-Fetal

Considerada hace unas décadas una enfermedad frecuente y grave que influía considerablemente en la morbimortalidad peri-natal, ha pasado a ser en la actualidad una patología de aparición ocasional cuya incidencia puede estimarse en uno por cada mil nacidos vivos. Recientemente se está observando un incremento notable en el número de casos debido a la inmigración.

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones feto maternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Cuando los eritrocitos fetales que contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre, acceden a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos; a este fenómeno se denomina isoinmunización. Estos anticuerpos que corresponden a la clase IgG atraviesan la placenta y se unen a los hematíes fetales, los cuales son destruidos fundamentalmente en el bazo (macrófagos y linfocitos k y Nk). La hemólisis consiguiente llevará a la anemia, acontecimiento fisiopatológico clave en esta enfermedad.

El antígeno D del sistema Rh es la causa más común de isoinmunización, pero se han descrito más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad

hemolítica. Los más importantes en el sistema Rh son el D, C, c, E, e. Otros sistemas como el Kell, Duffy o Kidd tienen también importancia clínica. Dado que los hechos fisiopatológicos son los mismos, nos referiremos a la enfermedad Rh. La incompatibilidad del sistema ABO representa unos dos tercios de los casos de incompatibilidad pero no tiene afectación prenatal y la postnatal es leve-moderada, de aquí que su interés sea relativo y suela incluirse en el diagnóstico y manejo de las hiperbilirrubinemias.

A todas las mujeres embarazadas, en la primera visita prenatal, se les debe realizar grupo sanguíneo, Rh y "screening" de anticuerpos mediante el test de Coombs indirecto, deben ser todas y no solo las Rh negativo, ya que existen otros sistemas de interés clínico como ya ha sido comentado. Lamentablemente este error se sigue cometiendo con mucha frecuencia.

La casi totalidad de las isoimmunizaciones se producen por transfusiones feto maternas, las cuales pueden producirse anteparto (sobre todo en el tercer trimestre) o en el parto. Existen también procesos patológicos como el aborto, embarazo ectópico, abrupcio placentae o el trauma abdominal que la favorecen. Lo mismo ocurre con algunos procedimientos obstétricos como la biopsia corial, amniocentesis, funiculocentesis, extracción manual de placenta etc. Es muy rara la inmunización por recibir sangre incompatible.

#### *Determinación de la Severidad de la Enfermedad Fetal*

En toda madre inmunizada (título > 1:32) se debe proceder a evaluar la severidad o gravedad de la enfermedad. Si el padre es homocigoto, todos los fetos serán Rh positivos, en los heterocigotos solo el 50%. Hasta hace poco tiempo la única posibilidad que existía para conocer el Rh fetal era la obtención de células fetales mediante funiculocentesis y su determinación, posteriormente se pudo determinar el gen en las células obtenidas por amniocentesis. Hoy día la práctica habitual es determinar genéticamente el Rh fetal mediante amplificación por PCR en partículas de ADN fetal extraídas del plasma materno, lo que facilita enormemente la prueba evitando los procedimientos invasivos.

Una vez conocido que el feto es Rh + deben evaluarse:

*Historia de embarazos anteriores* con especial atención a hidrops fetal, RN con exanguinotransfusiones, fototerapia, prematuridad, anemia etc.

*Titulación de anticuerpos maternos* . En los casos de títulos iguales o menores de 1:32 no deben tomarse medidas salvo controles sucesivos durante el embarazo. Con títulos > 1: 32 deben valorarse y tratarse en centros con experiencia sobre esta enfermedad. La cuantificación del anticuerpo mediante técnica de ELAT (Enzyme-LinkedAntiglobulin Test) en microgramos/ ml tiene una buena correlación con la gravedad de la enfermedad y ayuda en gran manera a su manejo, valores superiores a 1 mcgr./ml presuponen una afectación fetal y por consiguiente debe hacerse una valoración del feto.

*Evaluación fetal.* Hemólisis, anemia, eritropoyesis extramedular fundamentalmente en el hígado, hipertensión portal y ascitis, esta es la secuencia fisiopatológica inicial. También puede aparecer insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia e hipoxia sobre todo a nivel del endotelio vascular que favorece la salida de líquido al espacio extravascular. Todo ello determinará un cúmulo de agua en el feto denominado hidropesía. El hidrops en sus diversos grados es característico de las formas graves de la enfermedad.

La toma de sangre fetal mediante funiculocentesis (punción en el lugar de implantación de la vena umbilical en la placenta), es el método de elección cuando es imprescindible conocer el grado de anemia fetal. La técnica es rutinaria en los centros en que se manejan estos pacientes y sirve tanto de diagnóstico como para el tratamiento.

La medida de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media del feto mediante Doppler permite averiguar la anemia fetal sin emplear métodos invasivos. La evolución de este parámetro y el encontrar una velocidad mayor de 1.5 veces la media establecida es útil para sospechar la anemia fetal incluso para indicar una transfusión intrauterina.

*Momento de terminar el embarazo*

En los casos severos la administración de corticoides para conseguir la maduración pulmonar debe iniciarse a la 28 semana. Una vez que la maduración pulmonar se ha conseguido y dependiendo de la gravedad y problemas que el caso plantee se procederá a la terminación mediante cesárea con todo el equipo perinatal preparado (obstetras, neonatólogos y hematólogos), si es posible en una semana igual o superior a la 34.

#### *Manejo del Recién Nacido*

La gravedad de la enfermedad hemolítica del RN por isoinmunización Rh varía pudiéndose considerar que el 40% no precisa tratamiento, el 10% necesita transfusiones intrauterinas(TIU), otro 10% TIU y adelantar el momento del nacimiento, una cifra similar necesitan adelantar el parto y exanguinotransfusiones posteriores y el 30 % restante llegan al final de la gestación pero necesitarán tratamiento postnatal.

La evaluación de la historia perinatal, será el primer paso a considerar por parte del pediatra encargado de atender al hijo de una madre inmunizada.

Una vez conseguida la estabilización del niño en paritorio (puede ser necesaria la ventilación asistida, evacuación de líquido pleural o la ascitis o la resucitación cardiovascular) debe hacerse una valoración clínica en la Unidad de Cuidados Intensivos. Además del grado de hidropesía es preciso valorar la anemia, la hepatoesplenomegalia, púrpura, grado de prematuridad, adaptación cardiopulmonar etc.

En sangre de cordón se deberá realizar: grupo, Rh y Coombs directo, Hto, Hb, plaquetas, bilirrubina, proteínas totales, albumina. Debe estar preparada la sangre, de las mismas características que las descritas para el feto y cruzada con la madre.

De acuerdo con los datos clínicos y analíticos, se realizará la primera exanguinotransfusión por vena umbilical, entre una y dos veces la volemia y con sangre CPD y parcialmente desplasmatizada. Está indicada cuando los valores de Hb en sangre de cordón son < de 12 gr/l o la bilirrubina > 5 mg/dl y

en las formas muy graves independiente de los datos de cordón. Se realizarán más exanguinotransfusiones de acuerdo con la evolución clínica y analítica.

Otras medidas frente a la hiperbilirrubinemia será la fototerapia que en los casos graves debe hacerse (fototerapia intensiva) no solo con la luz convencional (luz azul) sino también con luz fría (fibra óptica) que se complementan. Se han usado con diferente éxito el fenobarbital y más recientemente las metaloporfirinas.

En los últimos 20 años en el Hospital La Paz se han tratado más de 200 casos graves de EHRN mediante el uso de gammaglobulina inespecífica a altas dosis con o sin plasmaféresis durante el embarazo y administración de gammaglobulina inespecífica I.V. al RN los primeros días de vida. En los casos muy graves se inicia el tratamiento con plasmaféresis y/o gammaglobulina desde la semana 16, se controla la anemia fetal y se realizan transfusiones fetales si la situación lo requiere. En el RN hemos modificado las dosis de gammaglobulina a administrar: 1 g/k/día lo más precozmente posible una vez sentada la indicación y valorar según evolución y respuesta una segunda dosis de 0.5 g/k/día. El fundamento de esta terapia es entre otros, el frenar la hemólisis bloqueando los receptores Fc de los macrófagos fetales y del RN, junto con la disminución del título de anticuerpos maternos mediante la plasmaféresis. La enfermedad no desaparece pero disminuye la gravedad permitiendo continuar con éxito la gestación hasta la 37 semana. El niño suele necesitar una exanguinotransfusión, fototerapia, estancia media de unos 7 días y muy ocasionalmente una transfusión tardía **(11)**.

#### 4.1.1.1.2 Deficiencias enzimáticas de los eritrocitos

##### Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

En virtud de que los glóbulos rojos carecen de núcleo y pierden sus mitocondrias en la medida que maduran, los eritrocitos maduros no poseen una maquinaria celular que les permita obtener energía, sintetizar proteínas y ácidos nucleicos como el resto de las células del organismo. Es por eso que utilizan vías alternativas para mantener estables los niveles de ATP y de poder



reductor necesarios para cumplir sus funciones vitales. Para eso se sirven de la energía proveniente de la degradación de la glucosa.

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) interviene en la primera reacción de la ruta de las pentosas, catalizando la conversión de glucosa-6-fosfato (G6P) proveniente de la glucólisis anaerobia en 6-fosfogluconato (6PG) y obteniendo NADPH a partir de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Esta vía es la principal fuente de obtención de la forma reducida del NADP en los eritrocitos humanos; en esta por cada mol de glucosa que se metaboliza se producen 2 mol de NADPH.

La deficiencia de (G6PD) eritrocitaria es un desorden hereditario ligado al cromosoma X, en el cual la disminución de la actividad de la enzima da por resultado una anemia hemolítica.

La deficiencia de esta enzima se considera un error latente, que no se manifiesta a menos que se produzcan determinadas alteraciones en el ambiente, generalmente la ingestión de sustancias o infecciones que hacen que se ponga de manifiesto la existencia del efecto enzimático.

La deficiencia se expresa por completo en los varones, y las hembras heterocigóticas son en apariencia normales. En estas últimas la actividad enzimática media de la G6PD puede ser normal, moderadamente reducida o muy deficiente, según la distribución de la población celular. Las células deficientes en estas mujeres son tan susceptibles a lesiones oxidantes como las células deficientes en varones; sin embargo, la magnitud total de la hemólisis es menos porque la población de células vulnerables es pequeña.

#### *Ictericia Neonatal*

Ha sido reportado que la ictericia en los recién nacidos, está asociada con la deficiencia de la G6PD. Muchos de los reportes provienen de la región mediterránea, aunque de manera esporádica, ha sido reportados casos en otras partes del mundo. La causa del icterico neonatal no está clara. Generalmente, la variante enzimática de G6PD encontrada en estos infantes es del tipo B- (variante deficiente con actividad enzimática muy disminuida), lo que

implica una relación directa con la presencia de un estrés oxidativo, provocado por una disminución en la defensa antioxidante del eritrocito. Los infantes con ictericia neonatal no tienen antecedentes de exposición a fármacos, aunque la presencia en el ambiente de un producto químico capaz de causar hemólisis no puede ser excluida. La transferencia a través de la placenta de fármacos y compuestos químicos tomados por la madre ha estado implicado, en ocasiones, como la causa de la ictericia neonatal.

#### *Anemia Hemolítica inducida por Infección*

La infección es otra de las causas de hemólisis en individuos deficientes de G6PD. La severidad del proceso hemolítico está igualmente influenciada por un número de factores, entre estos la administración de drogas oxidantes, cifra inicial de hemoglobina, función hepática y la edad. Muchas infecciones por bacterias y virus son mencionadas como desencadenantes; particularmente importante son la hepatitis tipo viral, la neumonía y la fiebre tifoidea.

El mecanismo de hemólisis inducida por infecciones no es bien conocido; una explicación puede ser que la generación de peróxido de hidrógeno por los neutrófilos polimorfonucleares puede provocar una disminución en la cantidad de glutatión reducido, cuya función es eliminar del glóbulo rojo la acumulación de metabolitos que oxidan a los grupos sulfhidrilos formados por el estrés oxidativo, por lo que disminuye la capacidad protectora de la célula. Por otra parte, la activación de los neutrófilos intervienen en la peroxidación de los lípidos de la membrana y provoca de forma directa la destrucción de la célula. Ambos mecanismos influyen en la destrucción de los eritrocitos, pero posiblemente no son los únicos.(12).

#### *Deficiencia de Piruvato Cinasa*

La deficiencia de Piruvato cinasa (PK) es un trastorno autosómico recesivo que ocurre infrecuentemente en todos los grupos étnicos. La PK es una enzima clave en la producción de adenosina trifosfato en los eritrocitos. Su deficiencia conduce a una supervivencia acortada de los eritrocitos, produciéndose hemólisis en exceso. Una ictericia inexplicada en un recién nacido, sin

isoimmunización y sin sepsis ni administración de fármacos, pero con evidencia de hemólisis (producción excesiva de CO, anemia, reticulocitosis) suscita la posibilidad de este trastorno. Aunque ocurre mucho menos frecuente que la deficiencia de G6PD, esta enfermedad representa un ejemplo clásico de deficiencia de una enzima específica que lleva a una serie de acontecimientos, resultando en un efecto importante sobre la salud global del individuo **(13)**.

#### 4.1.1.1.3 Anormalidades de Eritrocitos

Esferocito. Hematíes maduros de un diámetro entre 6.1 y 7 mm, esféricos y uniformemente coloreados. Tienen un volumen algo más pequeño que las células normales y una concentración mayor de hemoglobina. Se presentan en las siguientes condiciones:

- Esferocitosis hereditaria (Enfermedad de Minkowsky-Chauffard)- Anemias inmuno-hemolíticas- Hiperesplenismo - Quemaduras graves- Hipofosfatemia- Septicemia por Clostridium Welchii

Eliptocito u ovalocito. Es básicamente un disco bicóncavo oval con extremos redondeados, su forma varía desde una simple distorsión ligeramente oval hasta casi cilíndrica elongada con polarización de la hemoglobina. En los extendidos de sangre de individuos normales, las células elípticas u ovals usualmente constituyen menos del 1% de los eritrocitos. Proporciones un poco más altas se observan en pacientes con anemias, particularmente megaloblásticas y microcíticas hipocrómicas. La presencia de un número significativo de células elípticas (20% - 75%) en sangre periférica se asocia con un desorden clínico y genéticamente heterogéneo conocido como ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA (EH). El defecto bioquímico de los eliptocitos hereditarios involucra las proteínas de esqueleto de membrana. Se encuentran las siguientes condiciones:

- eliptocitosis hereditaria- anemia ferropénica-anemia mieloptísica- anemia megaloblástica- talasemia - anemia sideroblástica - anemia congénita diseritropoyética. **(14)**.

#### 4.1.1.1.4 Porfiria Eritropoyética Congénita

La PEC o enfermedad de Günther se hereda de forma auto-sómica recesiva. Es una enfermedad realmente infrecuente, con aproximadamente 150 casos descritos en la literatura. Se debe a una deficiencia en la actividad de la enzima uroporfirinógeno-III sintetasa (UROS), codificada por el gen UROS que se localiza en el cromosoma 10q25.3→q26.3.

Las manifestaciones clínicas de la PEC son heterogéneas y muy variables. Pueden ir desde la aparición de un *hydropsfaetalis*, que ocurre como consecuencia de una anemia hemolítica grave intraútero, hasta formas muy leves con apenas afectación cutánea en adultos. La emisión de orinas oscuras (rojizas) en un neonato puede ser la primera clave para el diagnóstico, aunque también puede verse en otras formas de porfiria (porfiria hepatoeritropoyética, formas recesivas de porfiria aguda intermitente, etc.).

En general, los pacientes con PEC muestran una importante fotosensibilidad cutánea ya desde la primera infancia. La aparición recurrente de ampollas y la sobreinfección secundaria llevan a la aparición de cicatrices, mutilaciones y deformidades. La hipertrichosis facial y generalizada es a menudo importante. Los depósitos de porfirinas en la córnea y en los dientes en formación pueden producir defectos visuales y eritrodoncia respectivamente.

La presencia de anemia hemolítica es muy frecuente. Los pacientes suelen mostrar anisocitosis, poiquilocitosis, reticulocitosis, ausencia de haptoglobina, hiperbilirrubinemia y aumento del urobilinógeno fecal. El hiperesplenismo secundario que se produce por eritropoyesis ineficaz contribuye a la anemia y puede también producir leucopenia y trombocitopenia. La anemia puede ser tan grave que se requieran transfusiones periódicas.

La PEC es la única porfiria que produce porfirinas de isómero I (uroporfirina I y coproporfirina I) en exceso y que pueden ser detectadas en orina o heces, respectivamente. Los hematíes contienen grandes cantidades de uroporfirina I y, en menor cantidad, coproporfirina I y protoporfirina-Zn (unida a cinc).

Finalmente, cabe recordar la existencia de casos adquiridos de PEC, presentándose en la edad adulta. Se han publicado alrededor de 15 casos de PEC con comienzo en mayores de 18 años, normalmente mostrando una clínica más leve, y frecuentemente asociados con trombocitopenia y mielodisplasia, de forma análoga a la PPE adquirida.

### *Tratamiento*

Los tres pilares básicos en el manejo terapéutico de los pacientes con PEC son: a) evitar la foto exposición; b) un cuidado meticuloso de las heridas cutáneas; y c) transfusiones sanguíneas y otras medidas de soporte hematológico(15).

#### **4.1.1.2 Hemólisis Extravascular**

##### 4.1.1.2.1 Deglución de Sangre

Aunque su frecuencia es relativamente inferior, la deglución de sangre materna durante el alumbramiento y la coronación, es una patología a considerar dentro de los diagnósticos diferenciales de la hiperbilirrubinemia, que puede manifestarse, por la anorexia, irritabilidad y distensión abdominal, los mismo que al laboratorio indican sangre oculta en heces. El manejo se basa en la observación, eh hidratación parenteral(16).

##### 4.1.1.2.2 Cefalohematoma

Tumoración blanda y de gran volumen, que se aprecia al 2do a 3er día del nacimiento, casi siempre única. De etiología traumática múltiple. Puede acompañarse de fractura (25% según Kendall y Woloshin).

La incidencia es de 0.4 a 2.5% de NV; más en varones y en hijos de primíparas. Subperióstico circunscrito siempre a la superficie de un solo hueso craneal. El *hematoma difuso* del cuero cabelludo, el subaponeurótico, y el *higroma subgaleal*, es la acumulación subaponeurótica de LCR, por fractura craneal y ruptura meníngea.

*Pronóstico.* Puede provocar anemia, se calcula 35 ml de hemorragia por cada cm de aumento del PC. Se reduce en 2-8 semanas, formando un anillo duro en su periferia.

*Tratamiento.* Observación, control de hematocrito y bilirrubinas. Rx de Cráneo. Vendaje y transfusión en caso necesario(17).

#### 4.1.2 Alteraciones del transporte

##### 4.1.2.1 Desplazamiento de Albumina

Dentro de las funciones se encuentran: el transporte de compuestos endógenos/exógenos poco solubles en agua; la regulación de la presión oncótica y el balance intra/ extravasal de agua; en la respuesta inflamatoria y control de la infección.; y en el transporte de la bilirrubina a las células hepáticas.

Dentro de las causas de dicho desplazamiento de albumina en el recién nacido, están los prematuros extremos con desnutrición severa, en aquellos que cursen con sepsis y nefropatías que aumente la eliminación de las mismas.

El manejo se basara en la corrección de los mismos factores que la provocan, junto con una nutrición parenteral adecuada y la corrección de la función renal. En lo casos extremos se deberá usar la plasmaféresis como tratamiento de la hipoalbuminemia (18).

#### 4.1.3 Alteraciones de la Conjugación

##### 4.1.3.1 Síndrome de Gilbert

Se han descrito tres trastornos hereditarios familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. El más frecuente es el síndrome de Gilbert, cuya prevalencia se estima entre el 3% en unas series y el 8% en otras. Desde la comunicación original de Gilbert en 1907, ha ido en aumento la frecuencia con que se identifica este trastorno, benigno pero crónico, caracterizado por hiperbilirrubinemia no conjugada persistente.

Este síndrome se caracteriza por una hiperbilirrubinemia no conjugada leve, valores normales del resto de las pruebas hepáticas e histología hepática normal, además de un ligero incremento del pigmento de lipofuscina en

algunos pacientes. Las concentraciones de bilirrubina sérica suelen ser menos de 3 mg/dl, aunque son frecuentes valores más elevados o también más bajos**(19)**.

Se ordenan pruebas de función hepática. Se encuentra principalmente un aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre.

Si los otros parámetros como bilirrubina conjugada y niveles de enzimas hepáticas (AST-aminotransferasa de aspartato, ALT – transaminasa alanina y lactato deshidrogenasa) son normales y no hay elevación de la bilirrubina no conjugada, se sospecha de síndrome de Gilbert.

Síndrome de Gilbert, los pacientes tienden a tener niveles de bilirrubina sérica total de 17-100  $\mu\text{mol/L}$ . significa que los valores son inferiores en mujeres que en hombres.

Los niveles de bilirrubina pueden, sin embargo, fluctúan en síndrome de Gilbert y es posible que pueda estar dentro del rango normal durante un largo período de tiempo, dificultando el diagnóstico.

*Biopsia hepática.* Implica tomar un pañuelo de muestra del hígado mediante una aguja larga y hueca. Esta prueba no es necesaria para diagnosticar el síndrome de Gilbert.

Sin embargo, si los hallazgos clínicos son insuficientes y hay una confusión en cuanto a diagnóstico, esta prueba puede prescribirse para excluir otras enfermedades del hígado.

Si un hígado normal es teñido con colorantes específicos se señala que UGT está presente en todas las partes del hígado y especialmente alta concentración en una zona especial 3 del hígado. Esta zona se considera que desempeñan un papel en la excreción de ácidos biliares.

En pacientes con síndrome de Gilbert se ve que la tinción de UGT es baja todo el hígado y un fait Mancha es detectado en la zona 3 confirmando UGT baja o insuficiente.

*Exámenes de orina.* Orina contiene niveles más bajos de urobilinógeno. No hay ningún bilirrubina en la orina.

*Pruebas genéticas.* Aunque la enfermedad es causada por un gen defectuoso que codifica para la enzima de la UGT, no hay específicas prescritas pruebas genéticas para diagnosticar el síndrome de Gilbert.

Pruebas genéticas en el gen UGT1A1 sin embargo pueden ser utilizados en el laboratorio para confirmar el diagnóstico. No se recomienda rutinariamente.

*Ensayo de inmunohistoquímica.* Otra herramienta experimental es un ensayo de inmunohistoquímica. Aquí un conjunto de anticuerpos policlonales contra la enzima UDP-glucuronosyltransferase se hicieron reaccionar con la muestra de sangre.

Un anticuerpo se une a la proteína de su destino (en esta enzima caso la UGT). Si los niveles de la enzima son bajos, puede detectarse mediante el análisis de la cantidad de enlace a los anticuerpos(20).

#### **4.1.3.2 Síndrome de Crigler- Najjar I y II**

El síndrome de Crigler-Najjar es una forma de ictericia familiar, de transmisión autosómica recesiva, producida por un déficit congénito de la bilirrubina-uridinadifosfato glucuronosiltransferasa (B-UGT). Esta rara enfermedad, descrita por Crigler y Najjar en 1952, se produce por un trastorno de la conjugación de la bilirrubina debido a mutaciones en el gen *UGT1A1*, situado en el cromosoma 2 y que codifica la B-UGT. Afecta a uno de cada millón de recién nacidos. Existen 2 tipos con diferente pronóstico: el síndrome de Crigler-Najjar tipo I, debido a una mutación homocigota del gen *UGT1A1*, en el que se produce una ausencia total de B-UGT y que tiene muy mal pronóstico, y el tipo II, debido a una mutación distinta de ambos alelos del gen *UGT1A1* (heterocigotos compuestos), en el que existe un déficit casi absoluto de B-UGT y que goza de mejor pronóstico.

##### *Síndrome de Crigler-Najjar tipo I*

Se caracteriza por una gran elevación de la bilirrubina no conjugada del suero, hasta concentraciones superiores a 20 mg/dl, que aparece en el período



neonatal y que persiste de por vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas como las transaminasas y las fosfatasa alcalinas son normales y no existe evidencia de hemólisis. No se acompaña de coluria. La biopsia hepática muestra una histología esencialmente normal. No se detecta actividad enzimática B-UGT en el tejido hepático. La falta de respuesta a inductores enzimáticos como el fenobarbital o la difenilhidantoína hace que la bilirrubina se acumule en el plasma. Sin tratamiento se origina querníctero y el fallecimiento en el primer año de vida.

#### *Síndrome de Crigler-Najjar tipo II*

También se manifiesta por una ictericia secundaria a hiperbilirrubinemia no conjugada, de inicio neonatal, sin otras alteraciones bioquímicas. La ictericia es de menor intensidad que en el tipo I, con cifras de bilirrubina que oscilan entre 10 y 25 mg/dl. Suele ser poco sintomática y la mayoría de pacientes alcanza la edad adulta, pero la ictericia persistente puede ocasionarles problemas en sus relaciones sociales.

Es infrecuente que se produzca querníctero, aunque se han descrito episodios de encefalopatía reversibles o reagudizaciones hiperbilirrubinémicas coincidiendo con enfermedades intercurrentes. En ocasiones, pacientes con síndrome de Crigler-Najjar tipo II leves son clínicamente difíciles de distinguir de casos de síndrome de Gilbert.

El diagnóstico de seguridad del síndrome de Crigler-Najjar debería establecerse mediante la detección de las mutaciones del gen *UGT1A1*, que codifica la B-UGT, por aislamiento de ADN de leucocitos del paciente, pero esta prueba está sólo al alcance de centros especializados. En la práctica se utilizan criterios clínicos(21).

#### *4.1.3.3 Síndrome de Lucey-Discroll*

El síndrome fue descrito originalmente en 24 lactantes nacidos de 8 madres. Se desarrolló la ictericia nuclear en 4 de los lactantes en el informe original como consecuencia de su intensa hiperbilirrubinemia. El suero de las madres de esos lactantes contenía una sustancia que inhibía intensamente la conjugación in vitro de agluconas como el O-aminofenol. Este material inhibidor

se detectó también en el suero de los lactantes y se postuló que había sido adquirido por vía transplacentaria. Con el tiempo, la sustancia desaparece de la circulación de la madre y del lactante, y se cree que es una hormona gestacional. Este síndrome debería tenerse en cuenta en aquellas circunstancias en las que los hermanos experimentan una hiperbilirrubinemia intensa y transitoria de causa inexplicada **(13)**.

#### **4.1.4 Aumento de la Circulación Enterohepática**

##### **4.1.4.1 Ayuno**

Como se mencionó en anteriores párrafos, el ayuno prolongado debido a la falta de leche por parte de la madre, hace que la excreción de bilirrubina se vuelva más lento y se reabsorba hacia la circulación enterohepática, lo que incrementa los valores de bilirrubina. Esta elevación debe considerarse ya que se acompaña de hipoactividad del neonato por falta de nutrientes. Su manejo se basa principalmente en la alimentación complementaria.

##### **4.1.4.2 Otros**

En los lactantes jóvenes, la hiperbilirrubinemia no conjugada se ha documentado en la obstrucción intestinal alta, especialmente con estenosis pilórica hipertrófica. La ictericia desaparece rápidamente con la operación. Hace tiempo se pensaba que esto representaba uno de los trastornos en los cuales el aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina, conduce a hiperbilirrubinemia no conjugada. Los estudios han demostrado que una característica etiológica esencial de la ictericia con estenosis pilórica es una reducción intensa de actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa en el momento de la cirugía correctora. En lactantes no ictericos con estenosis pilórica se observa una actividad enzimática normal. En consecuencia se ha despertado la preocupación de que la ictericia con estenosis pilórica puede representar una manifestación temprana del síndrome de Gilbert dispuestas con factores relacionados con la hiponutrición. Otros investigadores han señalado que esta ictericia es el resultado de un flujo sanguíneo portal o de la arteria hepática reducido o, sencillamente, de un retraso en la maduración de las enzimas necesarias para la conjugación. Hasta que se haya valorado la

presencia y la actividad prolongada de la enzima tras el tratamiento de la obstrucción intestinal superior, la causa de esta ictericia puede no ser clara.

Otros trastornos intestinales que se creen causantes de hiperbilirrubinemia, debido al aumento de la circulación enterohepática, son la obstrucción intestinal inferior, el hipoperistaltismo, el íleo paralítico de cualquier etiología (p.ej. inducido por fármacos) y los tapones de meconio. En todos estos trastornos no existe virtualmente ninguna eliminación de la bilirrubina secretada hacia los intestinos, y la reabsorción esta potenciada por la estasis y la esterilidad de la luz intestinal **(13)**.

## 4.2 Hiperbilirrubinemia Directa

### 4.2.1 Alteraciones de la eliminación

#### 4.2.1.1 *Atresia de Vías biliares*

La atresia de vías biliares se caracteriza por una esclerosis fibrosa progresiva y completa de todas las partes del árbol biliar extrahepático, y que ocurre dentro de los tres primeros meses de vida.

Se acepta en que no hay diferencias raciales, pero sí hay una ligera preponderancia por el sexo femenino (1:0,64). Las anomalías asociadas son raras; la más frecuente, la poliesplenia, también puede asociarse a enfermedad cardíaca congénita, así como a malrotación intestinal y a situs inversus.

Todo neonato con ictericia prolongada que sugiera ser patológica debe ser investigado lo más pronto posible, para descartar patología hepato-biliar que sea susceptible de tratamiento quirúrgico como es el caso de la atresia de las vías biliares, en donde el pronóstico mejora si se hace un diagnóstico y tratamiento temprano antes de las 8 semanas de vida. No obstante el 70% a 80% de los niños con atresia de las vías biliares, después de la cirugía correctiva requerirán un trasplante hepático más adelante.

Se ha encontrado una asociación alta con factores inmunológicos como antígenos H.L.A. y A.V.B no asociado con otras anomalías, lo que sugiere que estos factores juegan un papel muy importante en determinar la susceptibilidad para la AVB como es el caso del virus HLA-B12, *haplotypes* A9-B5 y A28-B35.

*Patología.* Los hallazgos microscópicos se caracterizan por varios grados de inflamación que llevan a destrucción progresiva de los conductos biliares, el parénquima hepático se encuentra fibrótico y muestra signos de colestasis, hay proliferación de neoconductos biliares y estasis biliar. Estos conductos biliares son muy importantes para el drenaje biliar y actúan como fístula biliar en el porta hepatis en caso de que se practique cirugía derivativa biliar como la portoenteroanastomosis (operación de Kasai). La fibrosis portal y la proliferación ductular son signos histopatológicos patognomónicos de la enfermedad; en la hepatitis neonatal hay presencia de células gigantes y áreas de necrosis focal.

*Clínica.* La presentación clínica de la hepatitis neonatal idiopática y de la atresia de las vías biliares es muy similar. Los signos y síntomas primarios son ictericia, heces claras y hepatomegalia. La materia fecal puede ser hipopigmentada o variar entre blanca y gris clara. Cerca de un 40% de los pacientes pueden pasar meconio normal al nacer y cerca del 60% pasan materia fecal amarilla por un corto período de tiempo después del nacimiento. La orina es oscura. Posteriormente en la evolución aparece hepatomegalia e incluso esplenomegalia.

Es importante anotar que el neonato con atresia de las vías biliares aparenta estar en buen estado general a diferencia del paciente con hepatitis neonatal que podría tener algún grado de compromiso general lo cual muchas veces contribuye a retrasar el diagnóstico. Inicialmente presentan buen crecimiento y peso, pero con el paso del tiempo gradualmente aparece desnutrición, anemia, falla hepática y mala absorción de vitaminas liposolubles y de grasas. Si no se practica alguna intervención quirúrgica derivativa biliar o de trasplante al neonato, la mayoría muere en promedio a los 19 meses por falla hepática, varices esofágicas sangrantes, o complicaciones infecciosas.

*Diagnóstico.* Todo neonato con ictericia prolongada por más de dos semanas a expensas de la bilirrubina directa y con cifras por encima de 1,5 mg/dL tiene ictericia patológica y es obligación del médico tratante considerar una ictericia de tipo colestásico para iniciar un estudio diagnóstico apropiado siendo la

fracción de bilirrubina el estudio inicial. Son muchas las causas de hiperbilirrubinemia neonatal que deben descartarse; pero la hepatitis neonatal es el principal diagnóstico diferencial de la atresia de las vías biliares.

Todos los estudios que se le realicen a un neonato deben hacerse prontamente para llegar rápido al diagnóstico y no esperar y solicitarlos secuencialmente pues esta táctica retarda el diagnóstico. Se deben realizar pruebas para TORCH para descartar patología infecciosa. Las pruebas de función hepática son de utilidad limitada en la diferenciación entre atresia de las vías biliares y la hepatitis neonatal. Otros análisis sanguíneos pueden ayudar a diferenciar otras causas de colestasis neonatal como son las metabólicas y genéticas.

Estudios bioquímicos como las lipoproteínas X (>300 mg/dL) y la gamma-glutaryl-transpeptidasa (>300 IU/L) se han encontrado muy elevados en el 100% de los pacientes con atresia de las vías biliares. En un 20 a 40% de los pacientes con hepatitis neonatal están elevadas las lipoproteínas X.

El uso de *aspirado duodenal*, la *ecografía del hígado y de las vías biliares* es el estudio de imagen inicial más frecuentemente utilizado en el neonato con ictericia de tipo colestásico; la *gamagrafíahepatobiliar con Tc-99-IDA* y la *biopsia hepática* son recomendados como parte de las herramientas diagnósticas. En la gamagrafíahepatobiliar, la presencia del isótopo en el intestino excluye la presencia de la atresia; la ausencia del mismo en el intestino no la confirma ni la descarta, pues ante una hepatitis severa con compromiso hepatocelular importante puede no haber concentración y excreción biliar y por supuesto no paso al intestino del radiotrazador. Antes de realizar la gamagrafíahepatobiliar con Tc-99-IDA, debe iniciarse fenobarbital durante 3 a 5 días previos a una dosis de 5 mg/kg/día.

La *colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada (C.P.R.E)*, es un estudio invasivo que se puede realizar en pacientes muy pequeños si se dispone del equipo apropiado. Aporta información acerca de la vía biliar y de la unión biliopancreática, con tasas diagnosticas de hasta un 80%.

La *colédoco-resonancia magnética nuclear* es un estudio no invasivo pero costoso, que aporta mucha información cuando se desea estudiar la vía extrahepática y excluir a la atresia de las vías biliares como causa de colestasis neonatal.

Finalmente, el diagnóstico definitivo lo hace la *biopsia hepática* seguida por una *colangiografía intraoperatoria*. Ambos procedimientos pueden realizarse por técnica abierta o de invasión mínima. La colangiografía define finalmente la presencia o ausencia de la vía biliar. Eventualmente la biopsia hepática es el procedimiento inicial en algunos centros, principalmente en neonatos de consulta tardía avanzada.

### *Tratamiento*

Una vez hecho el diagnóstico, y si persiste la duda el neonato se debe programar para biopsia hepática, que se puede realizar percutánea si la consulta es muy temprana y por una laparotomía exploratoria con biopsia hepática y colangiografía intraoperatoria si la edad de la consulta es más tardía.

La técnica quirúrgica descrita en 1.956 por Kasai la hepático-porto-enteroanastomosis es la cirugía de elección empleada actualmente, a pesar de que se le han hecho muchas variantes a la misma.

Definitivamente el pronóstico mejora si la cirugía se hace dentro de las primeras 8 a 10 semanas de vida, aunque hay reportes estadísticos de cirugías hechas por encima de los 120 días con tasas de éxito de hasta un 83%, aunque en este punto hay controversia pues hay quienes prefieren derivar al paciente para un trasplante hepático definitivo.

Las complicaciones postoperatorias pueden incluir colangitis, cirrosis progresiva con hipertensión portal y eventualmente varices esofágicas, ascitis, hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitaminas liposolubles, deficiencia de micronutrientes y malaabsorción de triglicéridos de cadena larga **(22)**.

#### **4.2.1.2 Quiste de Colédoco**

El quiste de colédoco es una malformación congénita rara, y representa un complejo malformativo formado por la dilatación quística del árbol biliar generalmente asociado a un canal biliopancreático anómalo en ausencia de función esfinteriana, que puede afectar a la vía biliar principal intra y extrahepática e incluso al parénquima hepático.

La incidencia en los países occidentales varía entre 1 en 100.000 a 150.000, siendo tres veces más alta en países asiáticos. Es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación de 3 - 4:1.

Los quistes de colédoco intrahepáticos pertenecen a desordenes fibropoliquísticos. Estas dilataciones, asociadas o no a fibrosis periportal, hacen pensar que son malformaciones de la placa ductal. La etiología congénita se confirma al observar dilataciones quísticas en ecografías prenatales.

La etiología de los quistes extrahepáticos se asocia a anomalías en el conducto biliopancreático en el 92% de los pacientes, siendo un conducto común y anormalmente largo (> 2 cm), que además puede causar otras patologías como estenosis de la papila de Vater o pancreatitis. Se piensa que el aumento del reflujo de jugo pancreático dentro del árbol biliar, lleva a la exposición de la pared del conducto común a las enzimas pancreáticas y a un aumento de presión en el colédoco que resulta en la formación de quistes.

La presentación clínica de las malformaciones quísticas de la vía biliar es muy variable. Sólo un 20% de los pacientes afectados desarrolla la tríada clásica de ictericia, dolor abdominal y masa en hipocondrio derecho, mientras que la mayoría presenta alguno de estos síntomas de forma aislada y, en muchos casos, se inician con alguna de sus posibles complicaciones: colangitis, pancreatitis, hemorragias digestivas, varices esofágicas, hipertensión portal y peritonitis biliar por rotura del quiste.

Otra sintomatología que se ha descrito, aunque sin diferencias significativas entre estas formas son: fiebre, náuseas, vómitos, masa palpable, hepatomegalia, pancreatitis, colangitis y baja de peso.

La mayoría de los casos son diagnosticados en la infancia, y sólo el 20-30% de los casos son diagnosticados en la vida adulta

La técnica diagnóstica de elección ante la sospecha clínica de malformaciones quísticas de la vía biliar es la ecografía abdominal, diagnosticando más del 92% de los casos. Por otra parte, el establecimiento rutinario de la ecografía prenatal ha producido un significativo aumento del diagnóstico prenatal de esta entidad, si bien es imposible de diferenciar con la atresia biliar tipo I.

Tradicionalmente se ha considerado la CPRE como la técnica de elección para el estudio preoperatorio, siendo una prueba fiable y segura. Sin embargo, con el progreso de las técnicas de imagen, se ha desarrollado la colangiopancreatografía-RM. Numerosas publicaciones han demostrado una eficacia similar en la visualización de la anatomía de las malformaciones de la vía biliar y de la unión pancreatobiliar entre la colangiopancreatografía-RM y la CPRE, así como estudios mediante colangiopancreatografía intraoperatoria que confirma los hallazgos encontrados en la colangiopancreatografía-RM. Es por esto que, para el diagnóstico preoperatorio de las dilataciones quísticas de la vía biliar se propone actualmente la realización de colangiopancreatografía-RM frente a CPRE, debido a que se obtienen resultados similares y se trata de una técnica menos invasiva.

El tratamiento quirúrgico de elección, es la resección del quiste y la anastomosis biliodigestiva. Las derivaciones del quiste como opción quirúrgica no se recomiendan actualmente por su asociación con cáncer de vía biliar y vesicular y con episodios de colangitis y pancreatitis.

El tiempo quirúrgico debe ser a los 6 meses de edad en los pacientes asintomáticos, y antes de los 2 meses en pacientes sintomáticos especialmente cuando el diagnóstico diferencial con atresia biliar es dudoso. Sin embargo, en algunos casos sintomáticos el colangiodrenajetranshepático percutáneo parece ser una solución transitoria en espera de mejorar las condiciones generales del paciente para luego realizar una cirugía definitiva diferida lo antes posible**(23)**.



#### 4.2.1.3 Síndrome de Bilis Espesa

El síndrome de bilis espesa o tapón de bilis (*bileplugsyndrome*), fue descrito por Lightwood y Bodian en 1946 y fue definido como una obstrucción parcial o completa de los conductos biliares extrahepáticos en recién nacidos, causada por un tapón de materia biliar espesa, que precipita la bilis y moco dentro de la luz de los conductos, sin anomalías anatómicas, defectos bioquímicos congénitos o lesiones hepatocelulares.

Esta patología rara vez se observa en neonatos, la incidencia del síndrome de bilis espesa es aproximadamente 1 caso por cada 175.000 nacidos vivos y aproximadamente representa el 8% del total de la ictericia quirúrgica durante la infancia. Es más frecuente en niños con enfermedades hemolíticas severas, hemorragias, cardiopatías congénitas, fibrosis quística, resección ileal, anomalías congénitas del árbol biliar, errores innatos del metabolismo, prematuridad, ayuno prolongado, nutrición parenteral, deshidratación, medicamentos (ceftriaxona) y hasta el 43% de los casos son idiopáticos.

La ictericia persistente mayor a los 14 días de vida en neonatos a término es un desafío para el pediatra, ya que debe considerar una multitud de causas probables tanto por hiperbilirrubinemia indirecta o más frecuente directa.

Varios autores, encontraron una prevalencia de barro biliar de 1,46% en la población pediátrica, sobre todo en casos de nutrición parenteral, resecciones del íleon, hemólisis masiva secundaria a incompatibilidad de grupos ABO o Rh, enfermos con fibrosis quística, infecciones sistémicas o por administración de antibióticos.

El pronóstico es bueno en los casos secundarios a sepsis ya que en la mayoría de ellos se resuelven completamente y se aprecia la reversión completa del cuadro clínico después del tratamiento.

Un nivel de bilirrubina directa de más de 1 mg/dL (si el nivel de bilirrubina total es <5 mg/dL) o mayor de 20% del nivel de bilirrubina total (si el total de bilirrubina es superior a 5 mg/dL) es diagnóstico de hiperbilirrubinemia conjugada y un nivel de GGT elevada sugieren la presencia de ictericia obstructiva.

Hacemos hincapié en el uso y ayuda de la ecografía en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los recién nacidos con síndrome de bilis espesa, que en muchos casos evita la necesidad de alta tecnología en estudios de imagen, como endoscópica retrógrada, colangiopancreatografía, etc. y así obviar procedimientos innecesarios de intervención invasiva o cirugía.

Ecográficamente el barro biliar aparece como imágenes "eco", material hiperecogénico sin sombras acústicas asociadas.

En la mayoría de los pacientes, la eliminación del exceso de bilirrubina, conduce a la resolución espontánea del tapón o barro vía biliar(24).

#### *4.2.1.4 Otros procesos obstructivos*

Dentro de este, encontramos los tumores y las linfadenopatías los cuales son muy raras su presentación, sus manifestaciones clínicas se pueden presentar en edades pediátricas mayores y su resolución por lo general son quirúrgicas (25).

### **4.3 Hiperbilirrubinemia Mixta**

#### **4.3.1 Infecciones**

##### *4.3.1.1 Virus*

#### ***Rubeola***

**La rubéola congénita** se debe a la infección crónica del embrión y persistencia del virus en diversos tejidos del feto, hasta varios meses después del nacimiento; se produce durante la primoinfección de la madre, aunque de manera excepcional se ha descrito algún caso de infección congénita en casos de reinfección. La severidad de la enfermedad fetal depende del momento de la infección.

En el caso de rubéola congénita las manifestaciones clínicas son usualmente severas, las anomalías más comunes son de tipo oftalmológico (catarata, microftalmia, glaucoma, coriorretinitis), cardíaco (conducto arterioso persistente, estenosis de las arterias pulmonares periféricas, defectos de los tabiques auriculares o ventriculares), auditivo (sordera neurosensorial) y neurológico (microcefalia, meningoencefalitis, retraso mental).

La gama de manifestaciones que pueden presentar los lactantes con rubéola congénita es amplia; además de lo mencionado, se han reportado: retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, miocarditis necrosante, neumonía intersticial, panencefalitisesclerosante subaguda, diabetes mellitus, osteopatía radiolúcida, criptorquidia, hipospadias y lesiones cutáneas tipo púrpura.

Los niños con rubéola congénita eliminan virus en secreciones respiratorias, intestinales y orina hasta la edad de uno o dos años, a pesar de tener altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes(26).

### ***Citomegalovirus***

El CMV es un virus ubicuo. En la India, hay una gran seroendemicidad con casi 99 % de los adultos que muestran anticuerpos IgG. Infección o reactivación que se convierte en importante en pacientes inmunocomprometidos (trasplantados, pacientes de la terapia del cáncer y pacientes con VIH / SIDA). Los neonatos forman una población distintiva de alto riesgo para la infección por CMV congénita y sufren secuelas desastrosas de la misma. El resultado adverso de la infección por CMV neonatal congénita incluye - microcefalia (70 %), deterioro intelectual (60 %) , pérdida de la audición sensorial (35 %) , corioretinitis (22 %), hepatoesplenomegalia (70 %), ictericia (68 %), trombocitopenia (65 %), bajo peso al nacer (65 %), neumonitis (2-5 %) y la enfermedad cardíaca congénita (< 5 %) . Sobre el 5-10% de los lactantes asintomáticos con infección congénita puede tener problemas neurológicos más tarde en la vida del más común de los cuales es hipoacusia unilateral o neurosensorial bilateral.

Todos los huéspedes inmunocomprometidos, incluyendo los recién nacidos prematuros, muestran débiles respuestas de anticuerpos (IgM), por lo que la detección serológica de la infección por CMV en ellos, es fallona. Por lo tanto, es imperativo el uso de métodos de detección de antígenos, tales como PCR cuantitativa o PP65 antigenemia ensayos para detectar la infección por CMV en el huésped inmunocomprometido(27).

### ***Infección Neonatal por Herpes Simple***

Una infección materna primaria durante la gestación o la infección genital activa en el momento del parto pueden tener como consecuencia la infección intrauterina o intrapartum del feto, por el virus del herpes simple (VHS). La infección intrauterina, ya sea transmitida por vía transplacentaria o por infección ascendente en relación a la rotura prematura y prolongada de las membranas fetales, resulta mucho menos frecuente que la infección intrapartum debida al contacto directo del feto con las secreciones vaginales infectadas durante el parto.

Entre las complicaciones tenemos:

Un bebé muy enfermo puede presentar signos de shock, hemorragia, convulsiones; una infección bacteriana o micótica sobreañadida de las lesiones cutáneas, problemas pulmonares que comprenden neumonía o neumonitis, Hepatitis e Insuficiencia hepática, Hemorragia excesiva, Coagulación intravascular diseminada, problemas oculares (Coriorretinitis, Queratitis), problemas gastrointestinales, que incluyen diarrea y síndrome de mala absorción intestinal, convulsiones, retardo en el desarrollo y muerte.

El diagnóstico definitivo es por medio del cultivo, pero pueden emplearse como pruebas preventivas la búsqueda de células de Tzanck en un frotis a partir de las lesiones, inmunofluorescencia directa y ELISA.

Son de bajo valor las determinaciones de anticuerpos séricos a menos que se logren obtener títulos significativos de IgM anti-VHS.

El tratamiento se basa en antivirales como el Aciclovir, foscarnet, cidofovir o vidarabina(28).

### ***Coxsackie***

El papel que juegan estos virus en la infección transplacentaria y su asociación con morbilidad y mortalidad no ha sido muy bien documentado. A pesar de que un estudio sugiere que la infección materna durante el tercer trimestre de la gestación no incrementó la morbilidad en el neonato, existen varios más, en los

que se ha documentado la infección transplacentaria, teniendo como consecuencia una significativa morbilidad y mortalidad neonatal, señalándose incluso que puede producir la muerte o secuelas neurológicas a largo plazo secundarios a la amplitud de la necrosis cortical. Muertes fetales tempranas durante el inicio de la gestación han sido diagnosticadas en mujeres sintomáticas con elevados títulos del virus en sangre. También Coxsackie se ha aislado del líquido amniótico obtenido durante amniocentesis efectuadas en el último trimestre de la gestación, lo que apoya que éste sea el mecanismo de la transmisión.

En contraste con cuadros clínicos leves en el adulto, los neonatos afectados pueden tener enfermedad grave, ya sea por neumonía, miocarditis y/o meningoencefalitis. El recién nacido puede manifestar la enfermedad como un cuadro que simula septicemia con presencia de hipotensión, leucopenia o leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada. Las lesiones en sistema nervioso central se presentan en todos los niveles de la sustancia gris, pero son más comunes en el cerebro y consisten en áreas diseminadas de necrosis de licuefacción en las que se encuentran mínimos cambios inflamatorios(29).

### ***Hepatitis B***

Es causada por un virus DNA básicamente bicatenario. Tiene un periodo de incubación prolongado (45-160 días) después de la exposición.

Transmisión natal por exposición al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en el líquido amniótico, secreciones vaginales o sangre materna.

Transmisión postnatal por propagación fecal-oral, transfusión de sangre u otros mecanismos.

Los lactantes pocas veces están enfermos y suelen estar asintomáticos. Las distintas presentaciones clínicas incluyen las siguientes:

- Infección aguda transitoria leve
- Hepatitis crónica activa con cirrosis o sin ella

- Hepatitis crónica persistente
- Portador asintomático crónico de HBsAg
- Hepatitis B fatal fulminante (rara).

El diagnóstico diferencial se toma en cuenta enfermedades que incluyen la atresia biliar y hepatitis aguda secundaria a otros virus (p.ej., hepatitis A, CMV, rubéola y HSV).

La elevación de las transaminasas se eleva mucho antes que la bilirrubina. En ocasiones está indicada la biopsia hepática para diferenciar de la atresia biliar **(30)**.

#### 4.3.1.2 Bacterias

##### Sífilis

- La infección en el 3° trimestre puede resultar en un neonato asintomático o incubando la infección.
- Los neonatos generalmente no tienen signos de sífilis primaria cuando la infección fue adquirida *in útero* o por diseminación hematogena a través de la placenta. Con sífilis secundaria, las manifestaciones son sistémicas con un 40% a 60% de posibilidad de afección al SNC.

Se pueden evidenciar lesiones como chancro en párpados, iritis aguda, iridociclitis crónica, glaucoma, cataratas, vitritis, corioretinitis, vasculitis retiniana. Rinitis, nariz en “silla de montar”. Ictericia, Hepatoesplenomegalia. Cambios ectodérmicos cutáneos (principalmente en manos y pies).

El diagnóstico se basa en pruebas como el VDRL. Prueba rápida para reaginina en plasma (RPR) que mide Ac anticardiolipina. Microhemaglutinación de Ac para *treponema Pallidum* (MHA-TP) y de absorción de Ac fluorescentes para *treponema* (FTA-ABS). Examen de campo oscuro e histopatología del cordón umbilical, placenta y lesiones de piel. Espiroquetas detectadas con técnicas de colorante plata o inmunofluorescencia en tejido fetal**(31)**.

##### Listeriosis

*Listeria monocytogenes* es una bacteria intracelular que causa enfermedad invasiva, la listeriosis, una zoonosis que en humanos tiene grupos de riesgo bien definidos: mayores de 65 años, inmunodeprimidos, gestantes y neonatos. Este microorganismo posee la habilidad excepcional de cruzar barreras biológicas: intestinal, hemato-encefálica y placentaria, causando generalmente aborto, septicemia o infección del sistema nervioso central, su mortalidad es cercana al 30%.

La listeriosis neonatal ocurre en la mayoría de casos durante el tercer trimestre de gestación, posiblemente por una menor efectividad de la inmunidad mediada por células T.

Las manifestaciones clínicas de la listeriosis en el neonato son similares a las producidas por *Streptococcusagalactiae*, siendo su mortalidad mas alta que en población general (20-60%). Existen por tanto, dos formas clínicas de presentación neonatal: la listeriosis de comienzo temprano (en los dos días posteriores al parto) una enfermedad septicémica con transmisión vertical desde la madre al feto y la enfermedad tardía (cinco o mas días del parto) generalmente meningítica. Las formas de transmisión en la enfermedad de inicio tardío son poco conocidas, pudiendo ser el resultado de una transmisión durante el paso por el canal del parto, contacto con la madre durante el parto o el resultado de una transmisión nosocomial indirecta con casos de enfermedad de comienzo temprano a través de personas o equipo hospitalario(32).

El periodo de incubación de la listeriosis es en promedio de 3-4 semanas, con extremos de 3 a 90 días.

En el neonato puede provocar granulomatosis, sepsis, meningoencefalitis, e infecciones focales.

Las muestras para aislamiento incluyen, sangre, LCR, líquido amniótico, placenta, materia fecal.

El tratamiento se basa en el uso de penicilina y ampicilina parecen ser adecuados, aunque se ha comunicado fracasos. La mayoría de aislamientos

son sensibles a tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, TMP-SMX, vancomicina, y cefalotina **(33)**.

### **Tuberculosis**

*Tb Congénita* es una forma clínica grave, rápidamente progresiva, que se diferencia de la forma neonatal por la aparición de la lesión en las primeras semanas de vida. Puede ser adquirida por dos vías: diseminación hematológica de *mycobacterium tuberculosis* por ruptura de algún tubérculo de la placenta a la circulación fetal, lo cual origina un complejo primario hepático o pulmonar; o por aspiración o deglución de líquido amniótico o sangre materna infectada, ambos en útero o durante el paso a través del canal de parto, lo cual resulta en enfermedad tuberculosa primaria en pulmón o gastrointestinal. Se presenta como Síndrome febril sin foco evidente. Hepatoesplenomegalia, distensión abdominal y dificultad respiratoria. Eco Abdominal: ascitis, hepatoesplenomegalia, hipoecoicas en bazo y adenopatías junto al tronco celíaco e hilio hepático. Rx de tórax: infiltración micronodular. Cultivo positivo de lavado gástrico, hemocultivo y punción esplénica. Antecedente materno de neumonía con derrame durante el embarazo.

Tratamiento empírico con 4 drogas: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Pronóstico: Altamente letal. Mortalidad casi absoluta.

### **Tb Neonatal**

La Tb en el feto y neonato puede ser adquirida por diferentes vías: Hematológica directamente de la placenta infectada. Aspiración de líquido amniótico infectado *in útero*. Aspiración de material infectado al momento del nacimiento. Material infectado de la madre o persona encargada durante el periodo neonatal por inhalación, ingestión o contaminación de piel con laceraciones o membranas mucosas.

Se presentan entre la 2da y 3ra semana de vida con: Dificultad Respiratoria. Fiebre que no responde a terapia de sepsis. Hepatoesplenomegalia, distensión



abdominal. Anorexia, mala ganancia de peso. Irritabilidad. Linfadenopatía en 1/3.

El líquido cefalorraquídeo debe ser examinado y cultivado, aunque su positividad es baja **(34)**.

#### *4.3.1.3 Parásitos*

##### **Toxoplasmosis**

El feto puede quedar infectado con toxoplasmosis si la madre resulta infectada con esta enfermedad durante el embarazo. La infección se le puede propagar al feto durante el embarazo mismo o durante el período de dilatación o el parto.

Hasta la mitad de los fetos que resultan infectados con toxoplasmosis durante el embarazo nacen antes de tiempo (prematamente). La toxoplasmosis congénita puede causar daño a los ojos, el sistema nervioso, la piel y los oídos del bebé.

- Esplenomegalia y hepatomegalia
- Diarrea o vómitos
- Daño ocular a raíz de la inflamación de la retina u otras partes del ojo
- Problemas de alimentación
- Hipoacusia
- Ictericia
- Bajo peso al nacer (restricción del crecimiento intrauterino)
- Erupción cutánea (puntos rojos diminutos o hematomas) en el nacimiento
- Problemas de visión

La infección fetal (diagnosticada durante el embarazo) se puede tratar con pirimetamina y sulfadiazina.

El tratamiento de los niños con toxoplasmosis congénita incluye clásicamente pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina durante un año. En algunas ocasiones, a los bebés también se les suministran esteroides si su visión está amenazada o si el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo es alto(35).

#### 4.3.2 Errores congénitos del metabolismo

La bilirrubina conjugada puede retenerse como consecuencia de un defecto aislado específico en el transporte hepático de bilirrubina, como sucede en los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, o como resultado de una perturbación más generalizada de la secreción biliar hepática. Este efecto más generalizado se denomina *Colestasis*. Una obstrucción de naturaleza mecánica puede producir *Colestasis*, pero no todos los casos de *Colestasis* son consecuencia de ictericia obstructiva.

El síndrome de Dubin-Johnson y el síndrome de Rotor se diagnostican raras veces en el período neonatal, aunque ambos pueden manifestarse inicialmente como tales durante este período por la elevación de la bilirrubina conjugada. Descrito por primera vez en 1954, el síndrome de Dubin-Johnson es causado por una deficiencia en la secreción canalicular de bilirrubina conjugada y otros aniones. El almacenamiento intrahepático es normal, y da lugar al reflujo de bilirrubina conjugada y otros aniones. El almacenamiento intrahepático es normal, y da lugar al reflujo de bilirrubina conjugada nuevamente hacia la circulación. La secreción de sales biliares se produce normalmente, y los pacientes afectados no tienen prurito. El rasgo de laboratorio más característico de esta enfermedad es el notable aumento de la excreción urinaria del isómero tipo I de la coproporfirina. Este error metabólico se hereda como rasgo autosómico recesivo. La biopsia hepática es normal a excepción de la presencia de gránulos pardos negruzcos que tienen muchas de las características de la melanina. La ictericia en mujeres con el síndrome de Dubin-Johnson se hace más intensa durante el último trimestre del embarazo y cuando se han utilizado antes del embarazo anticonceptivos orales que contienen estrógenos. Los niveles de bilirrubina total en pacientes con este trastorno generalmente oscilan entre 1.5 y 6 mg/dl, aunque se han descrito niveles altos como 25 mg/dl.

El síndrome de Rotor fue descrito por primera vez en 1948 y es mucho menos frecuente que el síndrome de Dubin-Johnson. Se hereda también como rasgo autosómico recesivo y se caracteriza por la presencia durante toda la vida de una leve hiperbilirrubinemia conjugada. En el hígado de los pacientes afectados no se acumula pigmento, lo que contrasta con los hallazgos biópsicos en el Síndrome de Dubin-Johnson. Se cree que en este trastorno el defecto es consecuencia de alteraciones en el almacenamiento hepático de aniones.

Existen otros raros defectos metabólicos que pueden dañar los hepatocitos y suelen conducir a retención de bilirrubina conjugada. La deficiencia de alfa1-antitripsina probablemente es la más común de los defectos metabólicos congénitos asociados con hepatopatía en el periodo neonatal y afecta a 1 de cada 1.600 a 2.000 nacidos vivos en Norteamérica y las poblaciones europeas del norte. Este trastorno autosómico recesivo se asocia con un 85-90% de reducción en la concentración sérica de alfa1-antitripsina, y es la causa genética más frecuente de enfermedad hepática por la cual los niños son sometidos a trasplante hepático. Este trastorno, con el tiempo, da lugar al desarrollo prematuro de enfisema, hepatopatía crónica y carcinoma hepatocelular, pero la presentación en el período neonatal puede simular la de hepatitis neonatal con ictericia, pruebas de función hepática anormales y bilirrubinuria. La forma homocigótica de la deficiencia grave, designada como genotipo PiZZ en la electroforesis de las proteínas, es la única forma mutante de la enfermedad asociada con hepatopatía en la niñez. La deficiencia de alfa1-antitripsina, está causada por un defecto en el transporte de alfa1-antitripsina, una proteína secretora, desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi, lo que produce el acúmulo de alfa1-antitripsina en el retículo endoplásmico. Es esta acumulación intracelular de moléculas de alfa1-antitripsina mutantes la que conduce a hepatopatía. El defecto se origina por la sustitución de un solo nucleótido que produce el cambio de un solo aminoácido. Se estima que un 10-20% de los individuos con genotipo PiZZ son vistos con hiperbilirrubinemia conjugada, cirrosis, o ambos, durante la infancia o la niñez temprana. Cuando la enfermedad da síntomas en el período neonatal, suele

conducir a una cirrosis mortal. El hallazgo de alfa1-globulina escasa o nula en la electroforesis de proteínas rutinaria sugiere la presencia de la enfermedad. El diagnóstico puede hacerse mediante la demostración de que el suero es deficiente en actividad inhibitoria de la tripsina y de que el paciente posee un tipo PiZZ en la electroforesis. Es posible detectar variantes de alfa1-antitripsina específicas mediante amplificación del ADN genómico utilizando la reacción de cadena de polimerasa. Esta técnica es rápida y sensible, y puede mostrarse útil para confirmar el diagnóstico o en la evaluación prenatal. La biopsia hepática en los pacientes afectados demuestra hepatocitos que contienen aglomerados amorfos de material teñido de color rosa en el citoplasma de la célula. Estos gránulos son positivos al ácido peryódico de Schiff y resistentes a la digestión con diastasa. No se dispone de ningún tratamiento eficaz, excepto el trasplante hepático, para detener el progreso de la enfermedad.

Galactosemia, tirosinemia, fructosemia, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, glucogenosis tipo IV y fibrosis quística son otros trastornos metabólicos en los cuales también puede observarse hiperbilirrubinemia conjugada en el período del recién nacido. En general, otros rasgos de la enfermedad dominan el cuadro clínico, y los pacientes rara vez tienen un problema sencillo en el diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia conjugada.

Gatzimos y Jowitt (1955) llamaron la atención por primera vez sobre la asociación entre ictericia y fibrosis quística. Muchos de esos lactantes pueden tener una historia de retraso en la eliminación de la primera deposición de meconio. Puede demostrarse de estos lactantes tienen un taponamiento con bilis espesa y tenaz en su árbol biliar. La biopsia hepática con aguja puede demostrar los tapones eosinofílicos característicos en los conductos biliares portales, los cuales pueden ir acompañados de hiperplasia. La ictericia suele resolverse espontáneamente. Se puede establecer el diagnóstico de fibrosis quística en el periodo neonatal demostrando el aumento de concentración de cloruro en el sudor **(13)(36)**.

### 4.3.3 Hepatitis Neonatal Idiopática

Entre una tercera parte y la mitad de los lactantes con ictericia obstructiva persistente no tienen atresia biliar primaria. Aunque, como se indicó antes, la atresia de vías biliares y la hepatitis neonatal pueden ser diferentes comportamientos del mismo proceso de enfermedad, en muchos casos puede identificarse una entidad definida como hepatitis neonatal, por ser una entidad distinta en su cuadro anatomo-patológico y en su curso clínico. El cuadro anatomo-patológico distintivo es la presencia de un proceso inflamatorio colestásico. Se produce transformaciones en células gigantes, pero está ausente una proliferación importante del conducto biliar. Las muestras de biopsia pueden demostrar arquitectura lobulillar desorganizada, fibrosis, infiltraciones de células redondas y hematopoyesis extramedular.

La hepatitis neonatal tiene muchas causas. Los agentes víricos productores de la enfermedad que han sido identificados son los virus de la rubéola, el citomegalovirus, el herpes simple, el virus de Epstein-Barr, el virus Coxsackie y el virus de la hepatitis B. También se observó la hepatitis en lactantes nacidos con infecciones congénitas producidas por toxoplasmosis y sífilis. Además, un cuadro clínico indistinguible del observado con los agentes infecciosos se puede ver en algunos lactantes con enfermedad hemolítica grave o galactosemia. En muchos casos no se ha determinado el agente etiológico. Aparecen casos familiares, y en esos pacientes la enfermedad parece tener un pronóstico mucho peor.

La ictericia es el principal signo de la hepatitis neonatal. Se ha observado al nacimiento, pero suele ser manifiesta días o semanas después del parto. El inicio después de más de 4 semanas del nacimiento (después de las 6 semanas) hace este diagnóstico más probable que el de la atresia biliar. La distensión abdominal y el agrandamiento del hígado se presentan con la ictericia o poco después. Posteriormente, con el avance de la cirrosis, el hígado puede retraerse en tamaño y endurecerse. En esta etapa, la esplenomegalia es notable y puede presentarse ascitis. La fiebre suele estar ausente. Estos lactantes, en contraste con los que padecen atresia biliar, tienen mal aspecto, apenas comen y vomitan. Las heces se hacen acólicas en las primeras

semanas de evolución de la enfermedad, pero este signo puede ser intermitente. Una intermitencia llamativa puede indicar fuertemente, pero no de forma absoluta, la ausencia de atresia intestinal. La orina se oscurece al mismo tiempo que el color desaparece de las deposiciones.

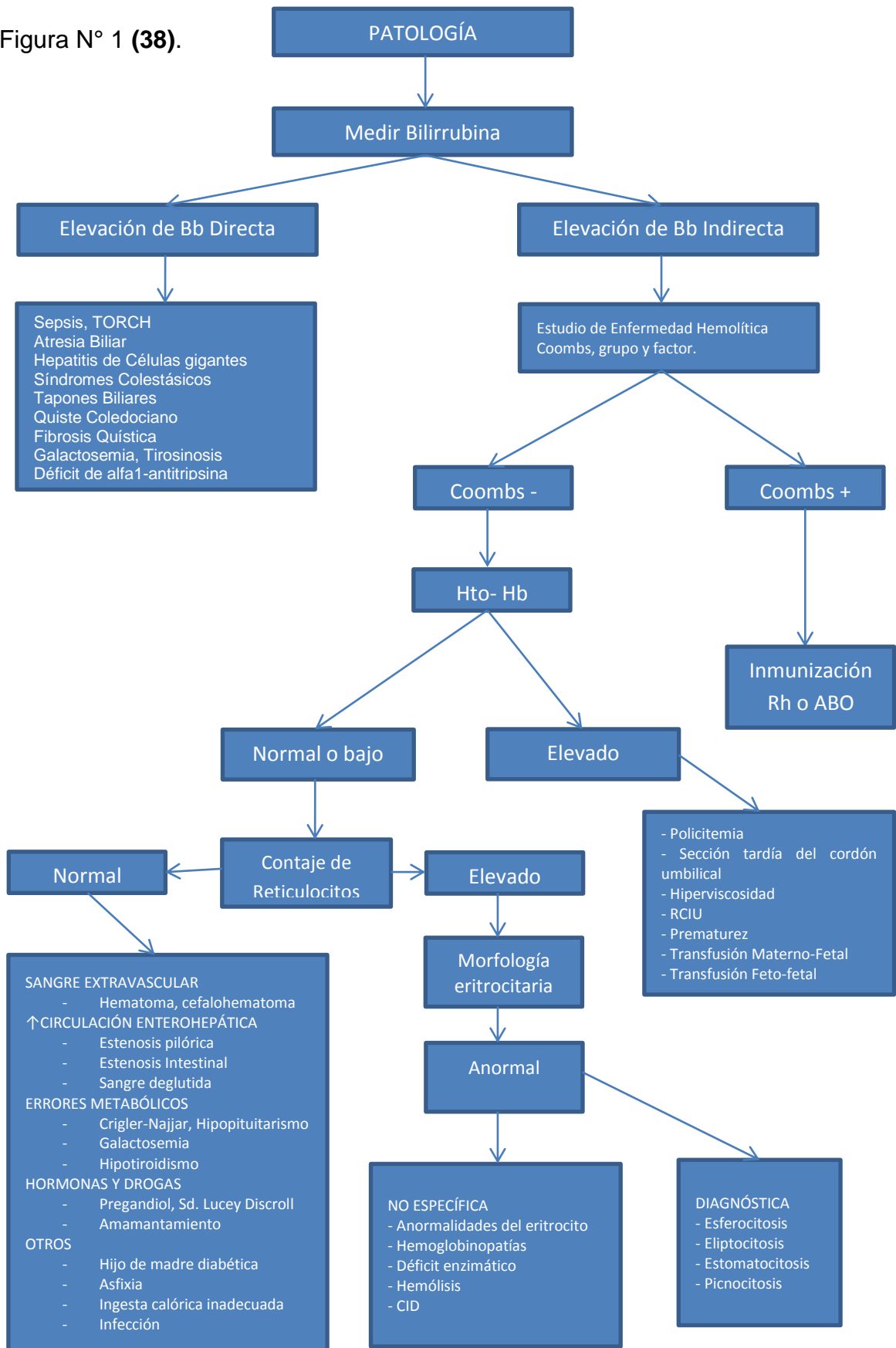
En buena medida, el pronóstico de los lactantes que presentan evidencia de hepatitis depende de la causa de la enfermedad. En general, la mayoría de los lactantes con causas de hepatitis víricas y bacterianas se recuperan sin evidencia de hepatopatía crónica o cirrosis. En los recién nacidos con galactosemia se produce una resolución rápida si el diagnóstico se establece con prontitud y se eliminan de la dieta los alimentos que contienen galactosa. El pronóstico para los lactantes con formas idiopáticas de hepatitis neonatal con células gigantes varía ampliamente. Entre un 20-40% de esos pacientes mueren durante el primer año de vida; la hepatopatía crónica se desarrolla en otro 20-40% y los restantes se recuperan completamente **(13) (36) (37)**.

## **5 Diagnóstico**

Como hemos ido analizando en los capítulos anteriores, cada una de las enfermedades interviene o participan en la aparición de la ictericia neonatal y junto a ello hemos indicado su diagnóstico y manejo. Es por eso amigos lectores que me veo obligado a resumir en inteligentes algoritmos tomados de importantes literaturas, los cuales nos orientaran eficientemente al diagnóstico de esta importante entidad:

### **5.1 Algoritmo Diagnóstico**

Figura N° 1 (38).



## 6 Tratamiento

Frente a décadas pasadas, en las que se recomendaban tratamientos enérgicos por temor a la ictericia nuclear, en la actualidad prefiere adoptarse una actitud menos agresiva en cuanto al tratamiento de esta entidad. Se especula con el papel protector de la bilirrubina como potente antioxidante endógeno, y con la hipótesis de que una reducción excesiva de la misma podría favorecer las lesiones mediadas por radicales libres de oxígeno, especialmente en el prematuro.

Deberá procurarse una hidratación correcta, adecuándose posteriormente la alimentación si se sospecha una enfermedad hepatobiliar o metabolopatía. Cuando se cree debida a lactancia materna se aumentarán la frecuencia de las tomas, pero si a pesar de ello la bilirrubinemia sobrepasa los 18 mg/dL, con tendencia a ascender, se puede considerar su sustitución durante 2-3 días por una fórmula de inicio y si al reintroducirla se presenta hiperbilirrubinemia importante, lo cual es poco probable, se suprimirá definitivamente. No son eficaces los suplementos de agua o suero glucosado **(6)**.

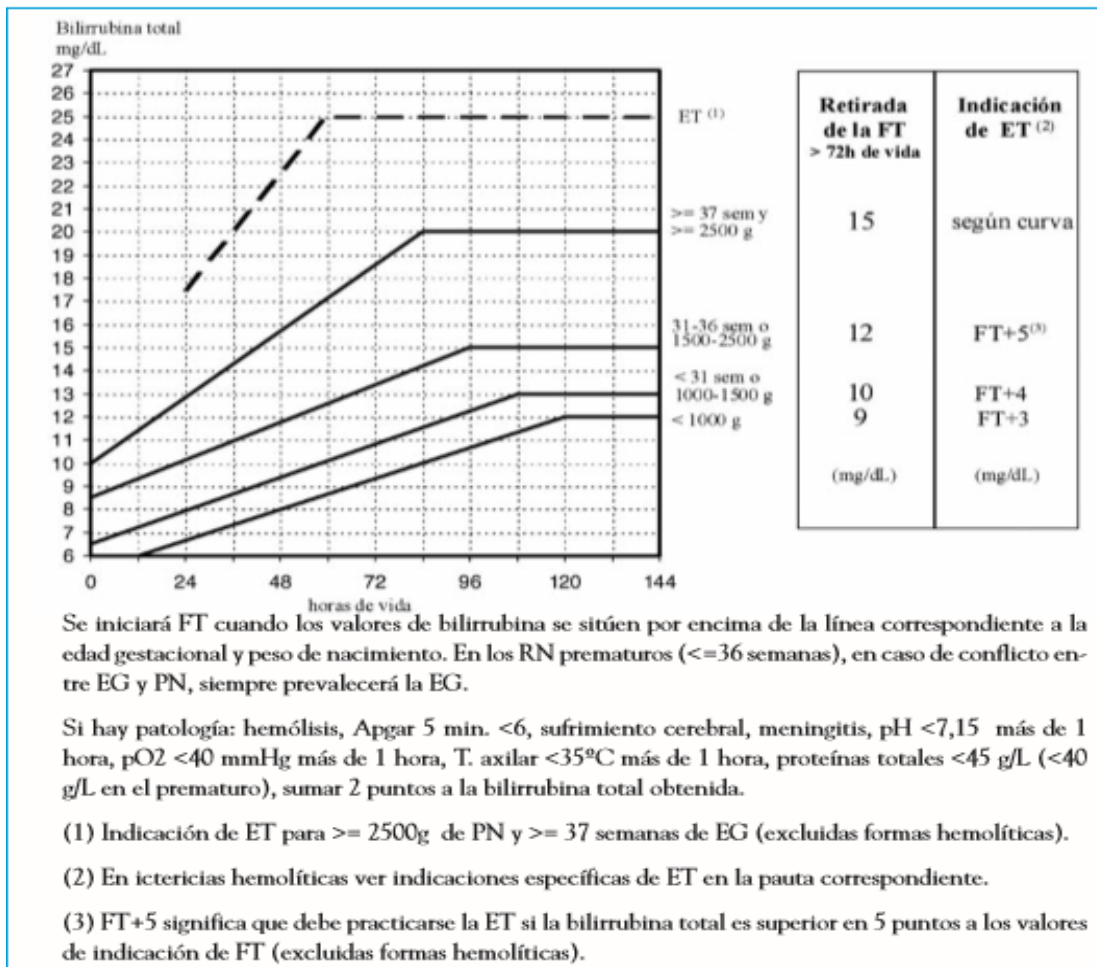
### 6.1 Fototerapia

Es la medida de utilidad indiscutible. Las radiaciones lumínicas dan lugar a la foto isomerización de la bilirrubina, con formación de foto-bilirrubina o lumibilirrubina más hidrosoluble.

La figura N°3 muestra un esquema completo con respecto al uso de la fototerapia en relación del peso y la edad gestacional.

Figura N° 3 **(6)**.





Complicaciones:

- Quemaduras, daño retiniano, deshidratación, alteraciones de la termorregulación, eritema, separación de la madre.

## 6.2 Exsanguineotransfusión

Indicaciones

- Falla de fototerapia: la bilirrubina total no disminuye de 1 a 2 mg/dl en 4 a 6 horas de iniciado el manejo.
- En todo RN con valores iguales o mayores de 20 mg/dl en las primeras 24 horas de vida, iguales o mayores de 25 mg/dl después de la 48 horas de vida.
- Valores para exsanguineotransfusión, de acuerdo a los valores de bilirrubinas.

#### Procedimiento:

- Previa realización del procedimiento solicitar la autorización por escrito por parte de la madre o responsable del RN (consentimiento informado). Si el responsable del RN (madre o familiares) se niega a autorizar la realización del procedimiento y el personal de salud lo considera necesario para preservar la integridad del niño, acudir al Juzgado de la Niñez o a la Junta Cantonal de Protección de los Derechos de la Niñez.
- Realizar procedimiento en ambiente quirúrgico.
- Con normas de asepsia y antisepsia, canalizar la vena umbilical, con catéter umbilical (2.5Fr o 3Fr).
- Realizar el intercambio con sangre total, solicitada previamente a la Cruz Roja y con las debidas pruebas cruzadas. El intercambio de sangre se realizará con volumen de 5 cc/kg (máximo 20 cc): entre 5 y 10 cc para RNPR y entre 10 y 20 cc para RNT.
- Enviar los primeros 5 – 10 cc de sangre del RN para pruebas de laboratorio.
- La bolsa de sangre total se debe mezclar suavemente cada 50 cc de sangre infundidos para evitar la sedimentación de eritrocitos.
- Medir la PVC cada 100 cc de recambio. El valor normal de PVC es de 4-9 cm de agua.
- Con cada 100cc de sangre de recambio, administrar 1 cc de Gluconato de Calcio al 10%. Durante esta administración, vigilar la frecuencia cardíaca por riesgo de bradicardia.
- El volumen final extraído se enviará para realizar pruebas hematológicas.
- Mantener al RN en fototerapia.
- Asegurar hidratación adecuada, tomando en cuenta las pérdidas insensibles asociadas a la fototerapia.

- Mantener en NPO por 4 – 6 horas, con la administración de líquidos intravenosos, para mantener infusión adecuada de glucosa y prevenir hipoglicemia. por el anticoagulante de la sangre de recambio. Luego reiniciar la lactancia materna exclusiva, con la suspensión de los líquidos IV.

#### Complicaciones:

- Pueden presentarse en el 6 a 7% de los neonatos
- Tromboembolismo
- Vasoespasmo
- Infecciones
- Alteraciones electrolíticas
- Arritmia
- Apnea potencialmente fatal.

Mortalidad por exsanguineotransfusión: 3-4 /1000 procedimientos **(39)**.

### 6.3 Fármacos

#### *Fenobarbital*

Actúa como inductor enzimático, favoreciendo a nivel del hepatocito la captación, glucuronoconjugación y excreción de la bilirrubina. Su acción tarda en iniciarse hasta tres días, por lo que se indica en algunos prematuros, síndrome de Crigler-Najjar, y por su efecto colerético en el síndrome de la bilis espesa, tanto de forma profiláctica (hemólisis grave) como terapéutica. La dosis es de 10 mg/kg/día y se vigilará la depresión neurológica y el riesgo de aspiración alimentaria.

#### *Quelantes*

Actúan impidiendo la nueva absorción de bilirrubina al interferir el círculo entero hepático. El más recomendado es el agar al 1%, por vía oral. Los enemas o

supositorios de glicerina facilitan la evacuación del meconio y las heces, interfiriendo en el círculo entero hepático y pueden ser útiles especialmente en los prematuros.

#### *Gammaglobulina endovenosa*

Actúa bloqueando la hemólisis en el sistema reticuloendotelial, especialmente en el bazo. Es muy útil en las ictericias hemolíticas por isoimmunización Rh y ABO. Las dosis e indicaciones precisas están detalladas en el apartado que hace referencia a estas entidades.

#### *Estaño-protoporfirina*

Este compuesto y otras metaloporfirinas (zinc, manganeso, cromo) tienen una potente acción inhibitoria de tipo competitivo con la hemoxigenasa, por lo que disminuyen la síntesis de la bilirrubina. Se han demostrado útiles en las ictericias hemolíticas por isoimmunización ABO y en la enfermedad de Crigler-Najjar. Las metaloporfirinas constituyen una alternativa terapéutica prometedora pero no están aprobadas de forma unánime para su uso en el RN (6).

## **7 Complicaciones**

### **7.1 Kernicterus**

La encefalopatía por bilirrubinas es un síndrome neurológico que resulta del depósito de bilirrubina no conjugada en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en los ganglios basales y núcleos del tallo cerebral. La causa de esta encefalopatía es de origen multifactorial relacionada con niveles elevados de bilirrubina no conjugada libre, cantidad de bilirrubina que se une a la albúmina, alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) por otras enfermedades y susceptibilidad neuronal.

El kernicterus es la secuela más importante de la encefalopatía bilirrubínica. Es una enfermedad devastadora, una entidad previsible cuando la hiperbilirrubinemia es tratada agresivamente y la condición crónica de la encefalopatía por bilirrubinas, la cual se asocia a alta morbimortalidad. Los

pacientes que sobreviven, un gran porcentaje de ellos, presentan característicamente parálisis cerebral coreoatetósica, oftalmoplejía, hipoacusia neurosensorial, displasia del esmalte dental y déficit cognitivo.

En el SNC, la bilirrubina no conjugada inhibe las enzimas mitocondriales y la síntesis de DNA y proteínas; presenta afinidad por las membranas de fosfolípidos e impide la captación de tirosina, necesaria para la transmisión sináptica, lo que altera la conducción y las señales neuroexcitatorias, especialmente en el VIII par.

La bilirrubina tiene predilección en el SNC por los globos pálidos, núcleos subtalámicos y núcleos del tallo cerebral oculomotores y auditivos, manifestándose clínicamente cuando se presentan estas alteraciones patológicas: parálisis cerebral distónico-coreoatetósica, hipoacusia neurosensorial, neuropatía auditiva y compromiso visual de leve a severo hasta pérdida visual total.

Recientes reportes informan que el polimorfismo genético en el gen UDPGT – como una mutación missense– puede estar relacionado con estas diferencias. Estos nuevos datos aumentan los conocimientos en el grupo de infantes que tienen especial susceptibilidad para presentar hiperbilirrubinemia. La nueva información genética será de ayuda para los pacientes que poseen deficiencias hereditarias de bilirrubina UDPGT. Así mismo, se están describiendo variaciones en los grupos étnicos y raciales relacionados con los niveles de bilirrubinas.

En RN sin hemólisis, el nivel de bilirrubinas no es un buen predictor y va a depender de la cantidad de bilirrubina no conjugada unida a la albúmina, integridad de la BHE por inmadurez del prematuro, infección, acidosis, sepsis y prematuridad. El efecto neurotóxico está determinado por la cantidad de bilirrubina unida a la albúmina.

### Presentación Clínica

En los recién nacidos pretérmino, no hay una cifra que pueda considerarse de peligro, y los datos son variables. Crosse y Yar anotan niveles por encima de

18 mg/dl; Crosse y Obste, niveles mayores de 22 mg/dl; para Koch, niveles mayores de 20 mg/dl, y, según los datos de Hugh-Jones y colaboradores, en 1960, los valores de peligro están por encima de 30 mg/dl.

El cuadro clínico es variable y los síntomas son progresivos en el recién nacido a término con pobre succión, tono muscular fluctuante de hipotonía a tono normal y, posteriormente, hipertonía, llanto agudo (tonalidad alta), posición de opistótonos, ojos en sol poniente, convulsiones tónicas o clónicas generalizadas y, en algunos casos, muerte. En el recién nacido a término, la encefalopatía puede iniciarse del segundo al quinto día de nacido, y, en el recién nacido pretérmino, los síntomas se pueden presentar hasta el séptimo día de nacido.

#### Forma Aguda

Fase 1: (dos primeros días) el recién nacido presenta pobre succión, hipotonía variable y cambiante, alteración del estado de conciencia y, en algunas ocasiones, convulsiones.

Fase 2: (mitad de la primera semana) aumento del tono muscular en músculos extensores que conllevan a la postura de opistótonos e incremento de la temperatura.

Fase 3: (después de la primera semana) hipertonía y convulsiones.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de las alteraciones del neurodesarrollo es clínico, lo mismo que el de parálisis cerebral coreoatetósica.

En todo recién nacido con antecedentes de hiperbilirrubinemia, debe realizarse seguimiento, y, ante la presencia de alteraciones en el desarrollo psicomotor, alteraciones del tono muscular y posturas distónicas o movimientos extrapiramidales, independientemente de los niveles de bilirrubinas, se deben efectuar estudios de neuroimágenes y audiológicos.

Cuando hay sospecha de encefalopatía bilirrubínica o antecedentes de hiperbilirrubinemia no conjugada, es importante llevar a cabo estudios

audiológicos con potenciales auditivos automatizados y/o de estado estable, y neuroimágenes.

Las alteraciones en la resonancia magnética cerebral y los potenciales auditivos automatizados y/o de estado estable son de importancia en el recién nacido pretérmino. En la resonancia magnética, se evidencia aumento de la intensidad de la señal en los globos pálidos en el T2 y otras alteraciones, como atrofia cerebral o retardo en la mielinización.

Todos los pacientes con alteraciones de bilirrubinas deben ser valorados por oftalmología pediátrica, quien solicitará los exámenes visuales de acuerdo con la edad y la patología asociada.

Estudios en Japón y los Estados Unidos han demostrado que los potenciales auditivos de tallo cerebral son un mejor predictor para disfunción del SNC que el total de bilirrubina libre que ha presentado el recién nacido durante la época neonatal.

## Manejo

Cuando se diagnostica neuropatía auditiva o hipoacusia neurosensorial, es de importancia el diagnóstico temprano e iniciar el manejo adecuado con audífonos o implante coclear.

Los trastornos del neurodesarrollo se deben emplear en forma integral e interdisciplinaria de acuerdo con la patología que presenta el niño.

Se ha logrado mejorar las condiciones físicas, emocionales y sociales de los pacientes con PC gracias al diagnóstico y comienzo temprano de los programas de rehabilitación y aplicación de antiguas pero renovadas medidas, soportes posturales con manejo integral e interdisciplinario con terapia física, ocupacional, miofuncional, lenguaje, psicología y educación. El uso de medicaciones depende del tipo de alteración semiológica, por ejemplo, en caso de coreoatetosis, utilización de haloperidol; en caso de distonía, trihexifenidil, benzodiazepinas y/o baclofeno.

La parálisis cerebral coreoatetósica representa repercusiones a nivel social e individual, su carga asistencial consume parte del gasto destinado a salud en países desarrollados y, aunque la magnitud del problema se desconoce en algunos países en desarrollo, se puede estimar que este desorden, junto con otras enfermedades crónicas o generadoras de discapacidad, representa un gasto considerable del producto interno bruto (PIB) nacional destinado a salud, por lo cual su prevención es parte de los programas de salud pública**(40)**.

## 8 Prevención

En los recién nacidos, cierto grado de ictericia es normal y probablemente no se pueda prevenir. El riesgo de ictericia significativa a menudo puede reducirse alimentando a los bebés al menos de 8 a 12 veces al día durante los primeros días e identificando cuidadosamente a los bebés en mayor riesgo.

A todas las mujeres embarazadas se les deben practicar pruebas del grupo sanguíneo y anticuerpos inusuales. Si la madre es Rh negativa, se recomienda hacer pruebas de seguimiento en el cordón umbilical del bebé. Esto también puede hacerse si el grupo sanguíneo de la madre es O+, pero no necesariamente se requiere si se lleva a cabo un control cuidadoso.

El control cuidadoso de todos los bebés durante los primeros 5 días de vida puede prevenir la mayoría de las complicaciones de ictericia. En el mejor de los casos, esto incluye:

- Contemplar el riesgo de ictericia de un bebé.
- Verificar los niveles de bilirrubina alrededor del primer día.
- Programar al menos una consulta de control la primera semana de vida para los bebés que salen del hospital en 72 horas.



# V. MATERIALES Y MÉTODOS

### **a) Tipo de estudio**

La presente investigación es de carácter prospectivo, descriptivo, cuali-cuantitativo y de corte transversal.

### **b) Área de Estudio**

Para el desarrollo de la investigación y recopilación de la información se utilizó el Área de Neonatología del “Hospital Regional Isidro Ayora” de la ciudad de Loja.

### **c) Universo y Muestra**

Se tomó como universo y muestra de estudio, todos los Recién Nacidos con presencia de Hiperbilirrubinemia o Ictericia que ingresaron al servicio de Neonatología, los mismos que fueron un total de 111.

### **d) Criterios de Inclusión y Exclusión**

#### a. Criterios de Inclusión:

- i. Todos los RN ingresados en el servicio de Neonatología que presenten Hiperbilirrubinemia  $> 2\text{mg/dl}$  eh Ictericia durante su estancia.

#### b. Criterios de Exclusión:

- i. RN que no presenten dicha entidad durante su estancia en el servicio de Neonatología
- ii. Neonatos atendidos en otras casas de salud e Historias Clínicas incompletas.

### **e) Técnicas y procedimientos de recolección de datos**

La presente investigación fue realizada en base a una problemática muy importante en nuestro medio, con lo cual se procedió a realizar el proyecto de tesis que una vez examinado y aceptado, se continuó a revisar cada una de las historia clínicas de los RN ingresados al servicio de Neonatología y a recopilar dicha información en la hoja elaborada por mi persona, donde constan cada

uno de los parámetros para calificar la hiperbilirrubinemia y su evolución para llegar a un diagnóstico definitivo.

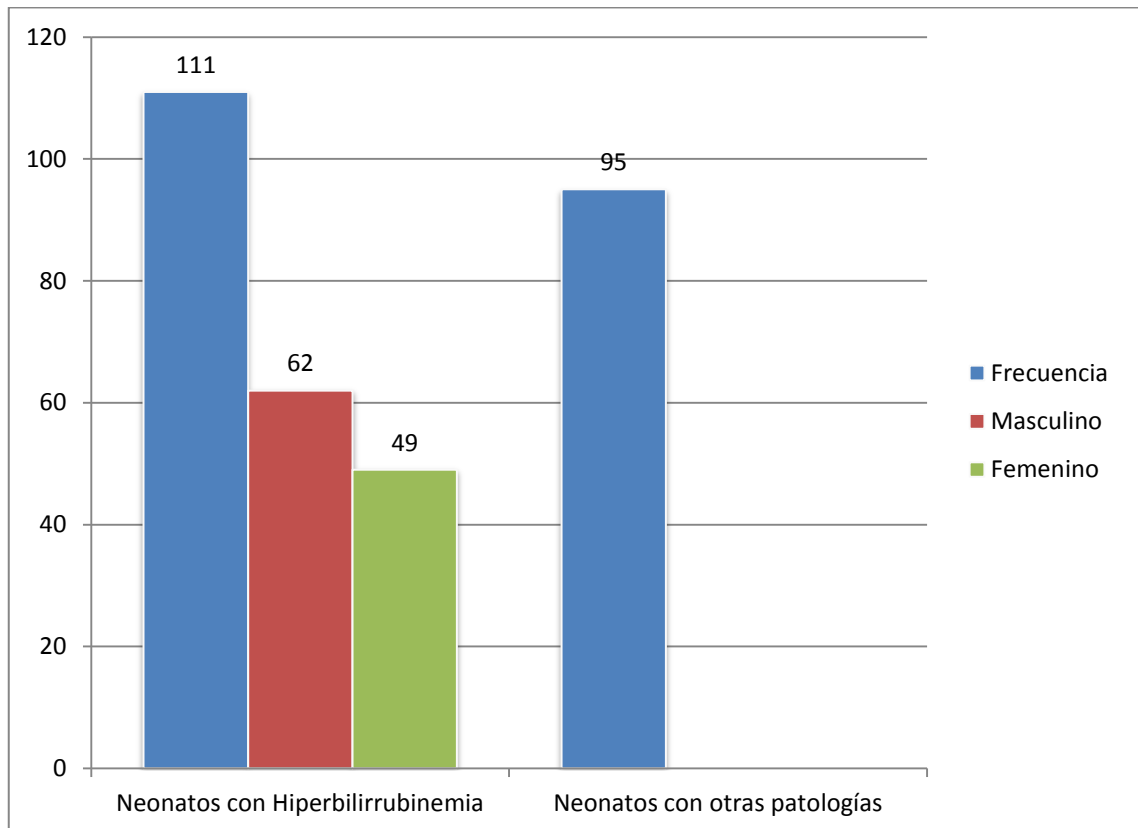
Una vez recopilada la información, agrupada y discutida, esta fue tabulada y presentada en gráficos, junto eso se procedió a realizar el análisis y discusión en base a estudios realizados tanto a nivel local como internacional, con el fin de cumplir con los objetivos antes propuestos.

Finalmente se extrajeron las conclusiones y recomendaciones según los objetivos planteados para el presente.

# **VI. RESULTADOS**

## Gráfico N° 1

### **Población de Neonatos que presentaron Hiperbilirrubinemia y su distribución por género en HRIA durante el periodo Mayo – Octubre 2012**

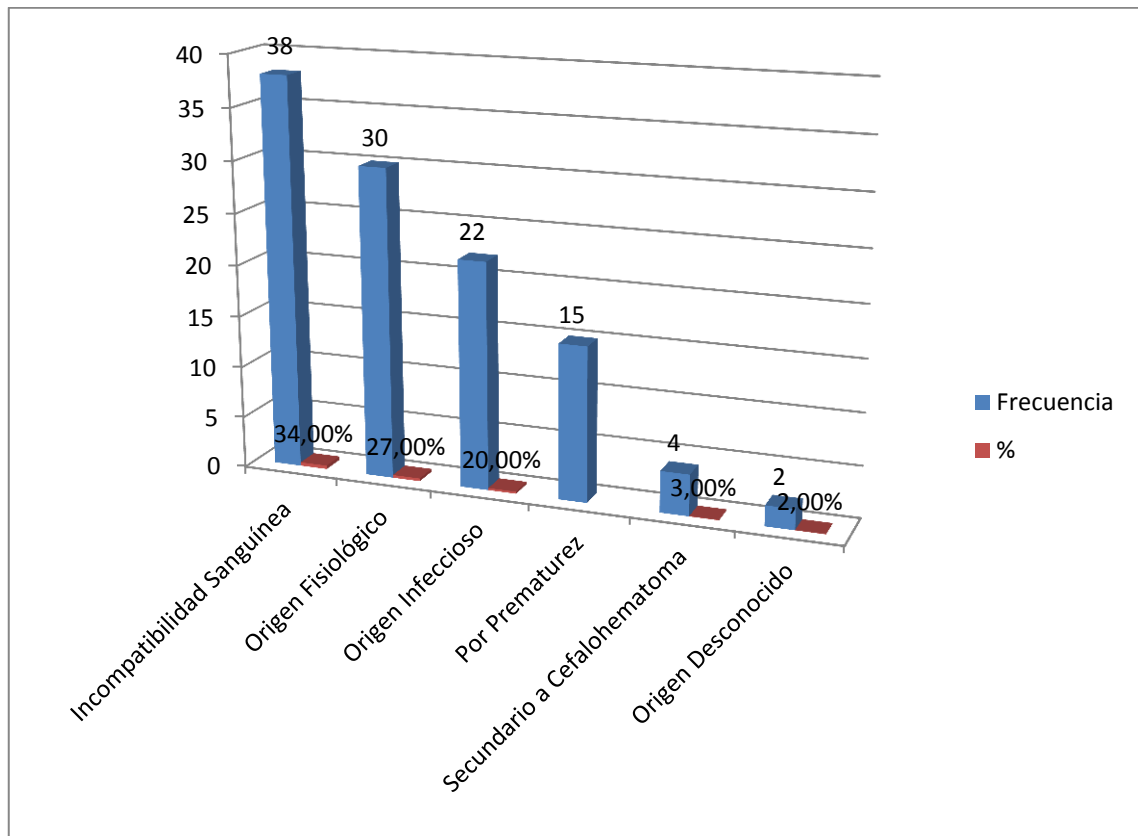


Fuente: Hoja de Recolección de Datos pre elaborada.  
Elaborado por: Johann S. Urdiales H.

Del total de Neonatos hospitalizados durante los 6 meses de estudio, 111 presentaron Hiperbilirrubinemia equivalentes al 54%, en los que el género masculino fue superior con 62 casos equivalentes al 56%.

## Gráfico N° 2

### Neonatos de acuerdo a los Factores Causales de la Hiperbilirrubinemia en el HRIA durante el periodo Mayo – Octubre 2012

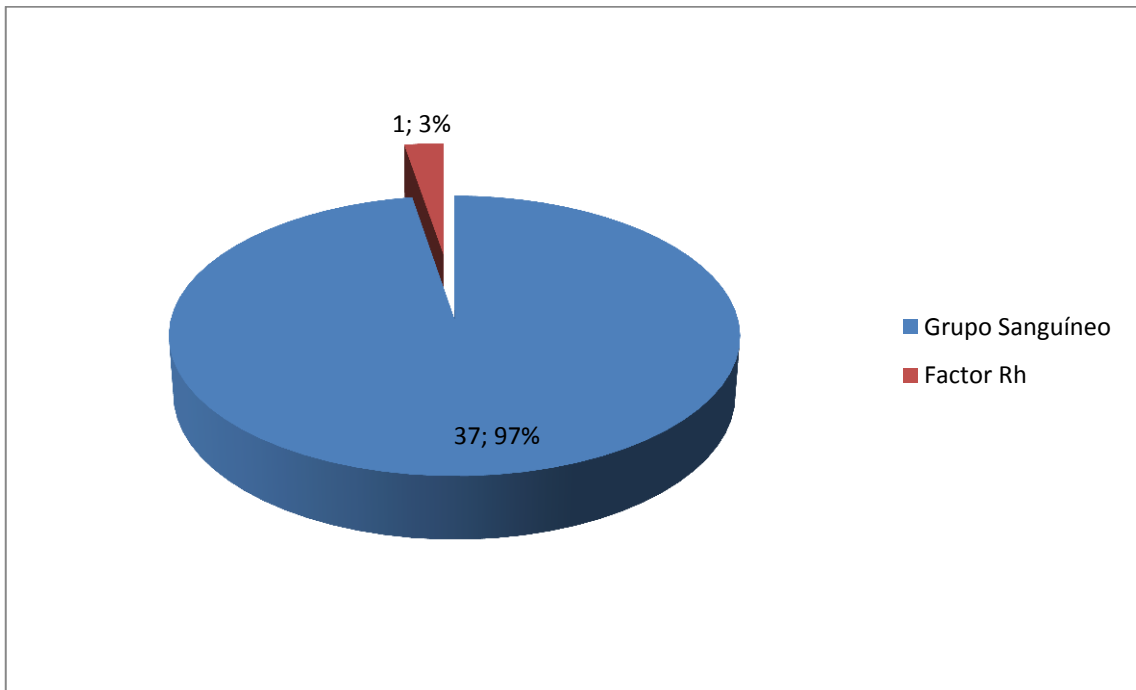


Fuente: Hoja de Recolección de Datos pre elaborada.  
Elaborado por: Johann S. Urdiales H.

El principal factor causal fue la Incompatibilidad Sanguínea con 38 casos equivalentes al 34%; seguido de la Hiperbilirrubinemia de Origen Fisiológico con 30 casos equivalentes al 27%.

**Gráfico N° 3**

**Neonatos con Incompatibilidad Sanguínea en el HRIA durante el periodo  
Mayo – Octubre 2012**

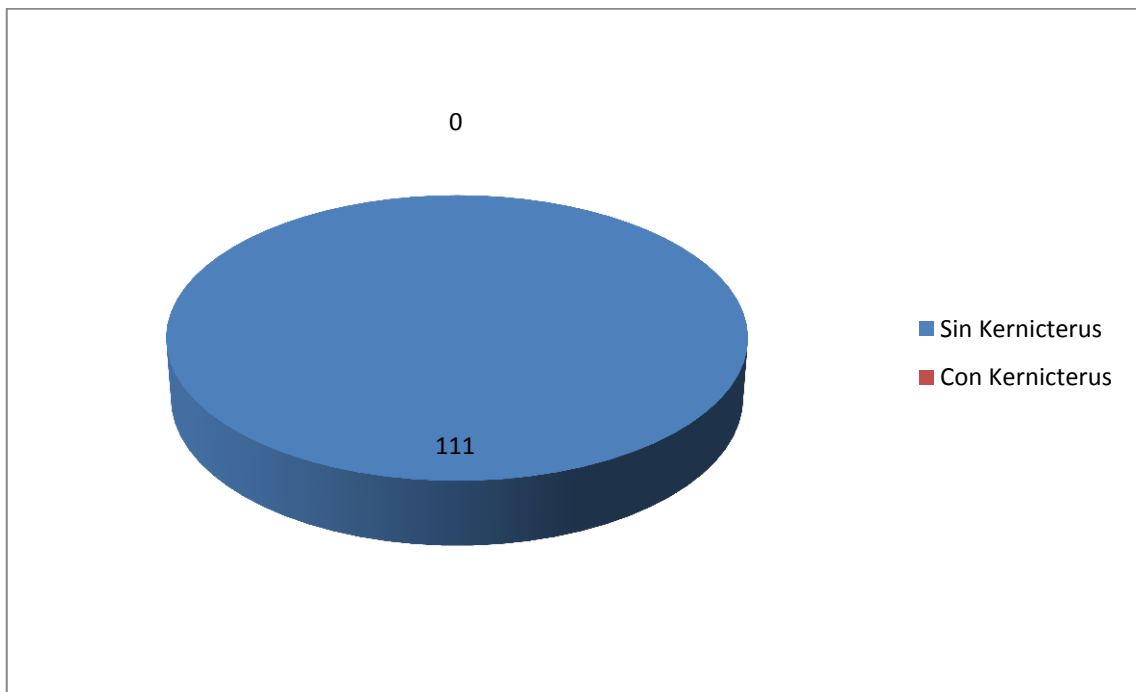


Fuente: Hoja de Recolección de Datos pre elaborada.  
Elaborado por: Johann S. Urdiales H.

Del total de Neonatos con Incompatibilidad Sanguínea, 37 de ellos equivalentes al 97% se debió a la incompatibilidad de Grupo, mientras que con 1 caso equivalente al 3% se debió a incompatibilidad de Factor.

#### Gráfico N° 4

### Neonatos con Hiperbilirrubinemia de acuerdo a la presentación de Kernicterus en el HRIA durante el periodo Mayo – Octubre 2012



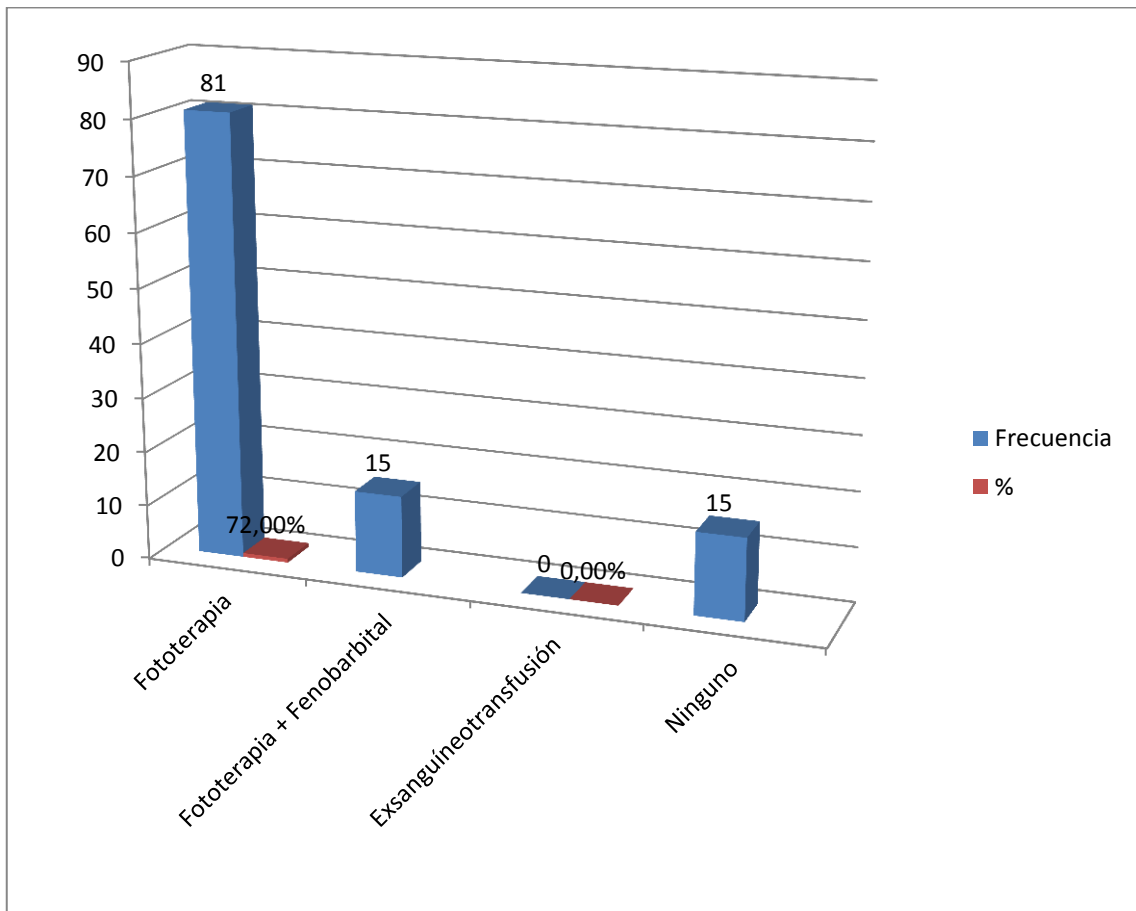
Fuente: Hoja de Recolección de Datos pre elaborada.  
Elaborado por: Johann S. Urdiales H.

Ninguno de los Neonatos ingresados con Hiperbilirrubinemia, equivalentes al 100% presentó Kernicterus durante su estancia hospitalaria.



### Gráfico N° 5

#### **Neonatos con Hiperbilirrubinemia y su Manejo en el HRIA durante el periodo Mayo – Octubre 2012**



Fuente: Hoja de Recolección de Datos pre elaborada.  
Elaborado por: Johann S. Urdiales H.

El 72% equivalente a 81 casos fueron manejados con Fototerapia exclusivamente; mientras que tan solo 15 casos equivalentes al 14% se usó la Fototerapia combinada con Fenobarbital para la Hiperbilirrubinemia. Finalmente ninguno recibió exsanguíneotransfusión.

## **VII. Discusión**

Como se ha mencionado durante el transcurso de la presente investigación, la frecuencia de re ingresos a de Neonatos con Hiperbilirrubinemia a los servicios de Neonatología tanto a nivel local como nacional, siguen en lo alto, lo que implica un gasto elevado para el estado ya sea por la complejidad que lo entraña o por los días de estancia que requieren para su recuperación, sin dejar atrás la saturación de dichos servicios.

En el caso del HRIA de Loja se puede mencionar que del total de ingresos de RN al servicio de Neonatología durante los 6 meses de estudio, la principal patología la constituyo la Hiperbilirrubinemia con el 54% (111) en donde el género predominante fue el masculino con el 56% (62) sobre el femenino con el 44% (49).

Con respecto a los Factores causales de Hiperbilirrubinemia, vemos que la principal causalidad se debió a la Incompatibilidad Sanguínea con 38 casos equivalentes al 34%. Seguido de la Ictericia Fisiológica con 30 casos que equivalieron al 27% y en tercer lugar con 22 casos que equivalieron al 20% fue de origen infeccioso, situación que se asemeja con un estudio a nivel nacional realizado en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2010, donde la Enfermedad Hemolítica del RN se encuentra en primer lugar con 46 casos, mientras que le sigue la ictericia neonatal por otras causas y por las no especificadas con 34 casos**(41)**. Mientras que a nivel Internacional no se asemejan ya que en el estudio denominado “Enfermedad Hemolítica por Incompatibilidad ABO y desarrollo de Ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces” realizado en el Hospital Privado del Sur Bahía Blanca. Argentina, por María del C. Covas y col. En la cual estudiaron 1263 RN con Ictericia de los cuales 172 equivalentes al 13.6% presentaron ictericia por Incompatibilidad ABO**(42)**. En otro estudio denominado “Patologías más frecuentes asociadas a los recién nacidos pre-términos tardíos y a los recién nacidos a término en el periodo 2009-2012” en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Perú, realizado por Patricia Reyes y Col. Donde la morbilidad más frecuente fue la Ictericia con 55% equivalente a 1059 casos de los cuales 24% de ellos con 559 casos fueron de origen fisiológico, mientras que con 500 casos equivalentes al 21,5 fueron de origen patológico**(43)**.

Con respecto a la presentación de Kernicterus en los Neonatos con Hiperbilirrubinemia, vemos que ninguno ellos durante su estancia hospitalaria presento dicha complicación. Los mismos que no se asemejan con el estudio denominado “Determinación de la Etiología y Factores de Riesgo de Ictericia Neonatal” en el HRIA de Loja, realizado por Leticia Chalaco y Jorge Zuñiga en el 2008 donde los 360 casos de ictericia, 15 presentaron Kernicterus. De la misma manera en otra investigación nacional llamada “Ictericia Neonatal: Estudio Comparativo entre Hospital Alcívar y el Hospital Roberto Gilbert E.” Guayaquil. Ecuador. Realizado por Piedad Torre y Cecilia Masache. En el cual de los 715 casos de reingreso con Ictericia Neonatal tan solo 7 casos equivalentes al 11% presentaron encefalopatía. A nivel internacional, la presentación de Kernicterus es muy rara en la actualidad, la mayoría de publicaciones se basa en la aparición de casos clínicos aislados, como en un estudio llamado “Disfunción Neurológica inducida por la bilirrubina” realizado por J. Campistol y col. Barcelona. España. De los cuales se reportaron 7 casos con kernicterus en el Hospital Universitario Sant Joan de Déu en un periodo de estudio de 7 años(44).

Finalmente con respecto al manejo de la Hiperbilirrubinemia vemos que 81 casos equivalentes al 72% recibieron exclusivamente Fototerapia, mientras que 15 casos equivalentes al 14% recibieron Fototerapia + Fenobarbital como tratamiento coadyuvante y ninguno de los neonatos con Hiperbilirrubinemia necesitaron exsanguineotransfusión. El mismo que se asemeja con un estudio realizado a nivel local con respecto a la “Determinación de la Etiología y Factores de Riesgo de Ictericia Neonatal” en el HRIA de Loja, realizado por Leticia Chalaco y Jorge Zuñiga en el 2008 donde los 360 casos de ictericia” donde vemos que de los 276 casos reportados el 88.89% (244) recibieron Fototerapia, el 2,8% (8) terapia farmacológica y el 6,64% (19) recibieron exsanguineotransfusión. Igualmente en un estudio realizado en Portoviejo-Manabi por María Vera y Román Parraga sobre “El Manejo del RN con Ictericia Patológica y su relación con la estancia hospitalaria” el 100% de los neonatos recibieron fototerapia como único tratamiento(45). A nivel Internacional vemos que en Cuba un estudio llamado “Hiperbilirrubinemia Neonatal Agravada”

realizado por Ana Campo González y col. de los 173 casos presentados, el 90.7% recibieron Fototerapia como tratamiento principal. En otro estudio llamado "Tratamiento de la Ictericia Neonatal en recién nacidos a término. Experiencia del Hospital Central de Maracay". Venezuela, realizado por Katherune Koch y col. Donde indican que de los 210 neonatos evaluados, el principal tratamiento fue la Fototerapia con Fenobarbital más Enema Evacuante constituyendo el 48%, mientras que la Fototerapia sola constituyó el 18% del total de los casos(46).

## **VIII. Conclusiones**

1. El principal agente causal de la Hiperbilirrubinemia fue la Incompatibilidad Sanguínea, en donde la incompatibilidad de grupo lidero la misma con el 97% (37).
2. Ninguno de los 111 casos de Neonatos con Hiperbilirrubinemia presentaron Kernicterus durante su estancia hospitalaria.
3. El Tratamiento utilizado con más frecuencia en el Manejo de la Hiperbilirrubinemia fue la Fototerapia con el 72% (81).

# **IX. Recomendaciones**



- En base a los datos recolectados y a las conclusiones antes mencionadas, puedo iniciar reiterando la importancia de la asistencia de las mujeres embarazadas a los controles prenatales, así como el cumplimiento de las recomendaciones dadas por el personal de salud.
  
- Se debe exigir por parte de las autoridades del MSP, a los profesionales que laboran en las diferentes casas de salud y que realizan los controles prenatales a la Mujer Embarazada el cumplimiento de los Protocolos ya establecidos donde consta la tipificación sanguínea de la Madre y el Padre con la finalidad de un diagnóstico oportuno de la Incompatibilidad Sanguínea en el Neonato.
  
- Poner en práctica los protocolos recomendados por el MSP apoyados en literaturas igualmente de importancia con el fin de brindar una mejor atención a cada uno de los Neonatos.
  
- A las autoridades del MSP hagan llegar las respectivas felicitaciones a cada uno de los servicios de Neonatología y Ginecología Obstetricia, puesto que su correcta labor y prevención ha permitido dejar en cero la presentación de casos de Kernicterus en nuestro medio.
  
- Finalmente una recomendación al personal de enfermería, encargadas de la aplicación de Fototerapia, para que la realicen con todos los estándares de calidad, con el fin de evitar reacciones adversas y daños posteriores a la salud de los Neonatos.

## X. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cumbre del Milenio sobre los objetivos de la nueva salud.  
[www.who.int/es/](http://www.who.int/es/)
- 2) Guías Nacionales de Neonatología; Ministerio de Salud Pública de Chile; 09-05-2006; URL disponible:  
<http://www.prematuros.cl/guiasneo/hiperbilirrubinemia.html>
- 3) Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 151 – Noviembre 2005; URL disponible:  
[http://med.unne.edu.ar/revista/revista151/3\\_151.pdf](http://med.unne.edu.ar/revista/revista151/3_151.pdf)
- 4) Mary Lucia P. Gregory, Camilia R. Martin, y John P. Cloherty; Hiperbilirrubinemia Neonatal; Manual de Neonatología; 7ma Edición; 2012; pág. 304-309.
- 5) En el Tercer Mundo, los hospitales están superpoblados y escasos de recursos; blogspot; martes, 12 de febrero de 2013; html; URL disponible en:  
<http://neohegquito.blogspot.com/2013/02/en-el-tercer-mundo-los-hospitales-estan.html>
- 6) Asociación Española de Pediatría; Protocolos actualizados al año 2008; pdf; URL disponible en: [www.aeped.es/protocolos/](http://www.aeped.es/protocolos/).
- 7) Dr. Carlos López Candiani; Ictericia Neonatal; Neonatología Clínica; Mc Grow Hill; 2003; cap. 34; pág. 327.
- 8) Departamento de Estadística del Hospital Vicente Corral Moscoso; 2009; pdf; URL disponible en:  
[http://www.investigacionsalud.com/cmorbilidad/HVCM\\_MorbilidadNeonatal.pdf](http://www.investigacionsalud.com/cmorbilidad/HVCM_MorbilidadNeonatal.pdf).
- 9) Leticia Chalaco, Jorge Zúñiga; “Determinación de la etiología y factores de riesgo de ictericia neonatal en los RN ingresados en el área de neonatología del HRIA durante el periodo enero 2005 a junio 2008”; UNL; 2008; pág.: 77
- 10) Namasivayam Ambalavanan y Wildermar A. Carlo; Ictericia Fisiológica; Compendio de Neonatología de Avery; 7ma Edición; 2008; cap. 96.3; pag: 393-395.
- 11) F. Omeñaca Terés, C. de la Cámara Mendizábal y E. Valverde Núñez; Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido; Servicio de Neonatología y

- Hematología y Hemoterapia; Hospital Infantil de la Paz; Asociación Española de Pediatría; 2008; art. Pdf 39; pag: 384-388; URL disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/39.pdf>
- 12) Dr. Daniel Pedro Núñez, Lic. Tatiana Sanchez, y Lic. Mayelin Suárez Luengo; Anemia Hemolítica por Deficiencia de G6PD y estrés oxidativo; Centro de Investigaciones Biomédicas; Rev. Cubana; 2008:22(3); pág.: 186-191; URL disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22\\_3\\_03/ibi07303.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22_3_03/ibi07303.pdf).
- 13) James R. MacMahon, David K. Stevenson y Frank A. Oski; Hiperbilirrubinemias No Conjugadas; Tratado de Neonatología de Avery; Séptima Edición; cap. 84; pág. 1016.
- 14) Larissa V. Ruiz, Alvaro Medina y col. Anormalidades del Eritrocito; URL disponible en: <http://mesa54d.blogspot.com/2009/04/anormalidades-del-eritrocito.html>
- 15) E. Darwich y C. Herrero; ELSEVIER DOYMA; Actas Dermo-Sifiliográficas; Novedades de las porfirias eritropoyéticas; 2012; AD-635; pág.: 5-8; URL disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0001-7310%2812%2900219-0.pdf>
- 16) D. Lledín Barbancho. Exploraciones clínicas, bioquímicas y técnicas de imagen en la valoración de las patologías digestivas y hepatobiliar. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. Pediatría Integral; XI (1); pág.: 13-28; URL disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Exploraciones\\_clinicas\\_valoracion\\_patologia\\_digestiva\\_hepatobiliar.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Exploraciones_clinicas_valoracion_patologia_digestiva_hepatobiliar.pdf).
- 17) Cefalohematoma; Manual de Prevención y Tratamiento de Riesgos de Discapacidades en Peri-Neonatología; MSP- Ecuador; 2011; pág.: 57-58.
- 18) Dra. M. Eugenia Jeria Moriamez; Utilización de la Albumina; Medicina Interna-Nutrición Clínica; Hospital Base Linares; pdf 2005; URL disponible en: [http://www.achinumet.cl/vii-curso.temuco/ALBUMINA\\_Dra\\_ME\\_Jeria.pdf](http://www.achinumet.cl/vii-curso.temuco/ALBUMINA_Dra_ME_Jeria.pdf).

- 19) Vicente Díez, J.I., y Colb.; Síndrome de Gilbert; Nota Clínica; artículo en pdf; 2002; 37 (6): 316-318; URL disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/124/124v37n06a13045224pdf001.pdf>
- 20) Ananya Manda, MD; Diagnóstico del Síndrome de Gilbert; News Medical; 2010; URL disponible en: <http://www.news-medical.net/health/Gilberte28099s-Syndrome-Diagnosis-%28Spanish%29.aspx>.
- 21) M. Torres, M. Bruguera; Síndrome de Crigler-Najjar; Gastroenterología y Hepatología; Vol. 28. Núm. 10. Diciembre 2005; URL disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/gastroenterologia-hepatologia-14/sindrome-crigler-najjar-13082251-tratamiento-enfermedades-poco-comunes-2005>.
- 22) Carlos Alberto Melo Hernández; El neonato con ictericia persistente y atresia de vías biliares; Gastroenterología; Texto de Cirugía Pediátrica; 2009; URL disponible en: [http://www.sccp.org.co/plantilas/Libro%20SCCP/Lexias/gastro/atresia%20Ovias%20biliares/atresia\\_vias\\_biliares.htm](http://www.sccp.org.co/plantilas/Libro%20SCCP/Lexias/gastro/atresia%20Ovias%20biliares/atresia_vias_biliares.htm).
- 23) Nicolas Pereira y Col; Quiste de Colédoco en Pediatría; Revista de Pediatría Electrónica; html; Vol 4; N°3; Diciembre 2007; URL disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082008000200002&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082008000200002&script=sci_arttext).
- 24) Evelyn Torrico Murillo\*, Ac. Eduardo Mazzi Gonzáles de Prada; Síndrome de Bilis espesa simulando quiste del Coledoco; Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría; v.49 n.3 La Paz 2010; URL disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1024-06752010000300003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1024-06752010000300003&script=sci_arttext).
- 25) Dr. Juan F. Rivera Medina; Colestasis Neonatal; PAEDIATRICA; 2001; 4(1); 41-42; html; URL disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatica/v04\\_n1/colestasis.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatica/v04_n1/colestasis.htm).
- 26) Edith Cruz Ramírez y Baltazar Briceño; Rubeola; Infecciones del Feto y del Neonato; 2007; html; URL disponible en:

<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/infecciones-feto-neonato.html>

- 27) Bhatia Prateek, A. Narang, Ranjana W. Minz; Neonatal cytomegalovirus infection: Diagnostic modalities available for early disease detection; The Indian Journal of Pediatrics; January 2010; Vol. 77; pág: 77-79; URL disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-009-0255-2>.
- 28) P. Sanchez; Infección Neonatal por Herpes Simple; Unidad de Patología Infecciosa de Pediatría; 2008; pdf; URL disponible en: [http://www.upiip.com/files/20090413064810\\_0868\\_a1b42ed9-fbb-4c14-929d-be68f0a9f254.pdf](http://www.upiip.com/files/20090413064810_0868_a1b42ed9-fbb-4c14-929d-be68f0a9f254.pdf)
- 29) Luis Jasso-Gutiérrez; Coxsackie; Infecciones congénitas poco habituales de transmisión vertical; Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. v.63 n.1 México ene./feb. 2006; URL disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462006000100008](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000100008)
- 30) Tricia Lacy Gomella; Hepatitis; Neonatología; 4ta Edición; 2002; pág.: 505-506.
- 31) Sífilis; Manual de Prevención y Tratamiento de Riesgos de Discapacidades en Peri-Neonatología; Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2011; pág.: 48-49.
- 32) José A. Lepe, Francisco Jiménez-Parrilla; Listeriosis Neonatal de transmisión nosocomial; Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Vol. 30. Núm. 03. Marzo 2012; html; URL disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/articulo/listeriosis-neonatal-transmision-nosocomial-90098218>
- 33) Listeriosis; Documento electrónico en pdf; 2008; URL disponible en: <http://www.bvsops.org.uy/pdf/listeria.pdf>
- 34) Tuberculosis Congénita y Neonatal; Manual de Prevención y Tratamiento de Riesgos de Discapacidades en Peri-Neonatología; Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2011; pág.: 37-39.

- 35) Petersen E; Toxoplasmosis; Semin Fetal Neonatal Med; 2007 Jun;12(3):214-23; URL disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001360.htm>
- 36) James R. MacMahon, David K. Stevenson y Frank A. Oski; Otras formas de Hiperbilirrubinemia conjugada; Tratado de Neonatología de Avery; 7ma Edición; capítulo 86; pág.: 1030-1031.
- 37) James R. MacMahon, David K. Stevenson y Frank A. Oski; Ictericia obstructiva debido a atresia biliar y hepatitis neonatal; Tratado de Neonatología de Avery; 7ma Edición; capítulo 85; pág.: 1027-1028.
- 38) Dra. Miriam Abril, Dr. Mario Almeida; Hiperbilirrubinemia Neonatal; Manual del Residente de Pediatría; 5ta Edición; 2007; pág.: 88.
- 39) Hiperbilirrubinemia; Componente Normativo Neonatal; Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2008; pág.: 132-138; URL disponible en: <http://www.iess.gob.ec/documents/10162/51880/A67.PDF>
- 40) Eugenia Espinoza; El Kernicterus: Un Viejo diagnóstico y nuevas preocupaciones; 2011; Artículo en pdf; CCAP, Vol. 10; 1; URL disponible en: [http://www.scp.com.co/precop/precop\\_files/modulo\\_10\\_vin\\_1/Precop\\_Vol\\_10\\_1\\_B.pdf](http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_10_vin_1/Precop_Vol_10_1_B.pdf).
- 41) Diez causas de Morbilidad en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el 2010; según egresos Hospitalarios; URL disponible en: [http://www.investigacionsalud.com/cmorbilidad/HVCM\\_MorbilidadNeonatal.pdf](http://www.investigacionsalud.com/cmorbilidad/HVCM_MorbilidadNeonatal.pdf).
- 42) Dra. María Covas y col.; Enfermedad Hemolítica por Incompatibilidad ABO y desarrollo de Ictericia Grave en RN de término: factores predictivos precoces”; 2009; Arch. Argent. Pediatr.v.107.; URL disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-00752009000100005](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000100005).
- 43) Patricia Reyes y Col.; “Patologías más frecuentes asociadas a los recién nacidos pre-términos tardíos y a los recién nacidos a término en el periodo 2009-2012”; Perú; 2012; URL disponible en: <http://www.pediatriaperu.org/images/stories/vol.%2066%20n%201%20-%20enero%20-%20marzo%202013.pdf#page=25>.

- 44) J. Campistol y col.; “Disfunción Neurológica inducida por bilirrubina”; Elsevier; 2010; URL disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/neurologia-295/disfuncion-neurologica-inducida-bilirrubina-90133393-originales-2012>.
- 45) María Mera y Román Parraga; “Manejo del RN con Ictericia Patológica y su relación con la estancia hospitalaria en el subproceso de Neonatología, Hospital Provincial de Portoviejo”; Tesis de Grado; 2012; pág. 2; URL disponible en: <http://repositorio.utm.edu.ec/bitstream/123456789/652/1/FCSTGLE2013-0081.pdf>.
- 46) Katherine Koch y col. “Tratamiento de la Ictericia Neonatal en recién nacidos a término. Experiencia del Hospital Central de Maracay”; 2011; Venezuela; Artículo académico; pdf.; URL disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_vit/article/view/3559/3408](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vit/article/view/3559/3408)

## XI. ANEXO I

### Hoja de Recopilación de Datos

- Historia Clínica
- Género: Masculino ( ) Femenino ( )
- Antecedentes Patológicos Familiares:
  - Especifique:
- Antecedentes Prenatales:
  - Fármacos: Si ( ) No ( )
    - Especifique:
- Parto
  - Tipo: Eutócico ( )
  - Distócico ( )
    - Especifique:
- Edad Gestacional y Peso: **(39)**
  - RNaTPAEG ( ) RNaTPEEG ( ) RNaTPBEG ( )
  - RNpTPAEG ( ) RNpTPBEG ( ) RNpTPEEG ( )
  - RNPTPAEG ( ) RNPTPBEG ( ) RNPTPEEG ( )
- Tipo de Alimentación
  - Lactancia Exclusiva: ( ) Complementaria: ( ) Suplementaria: ( )
- Grupo Sanguíneo:
  - RN: ( ) Madre: ( ) Padre: ( )
- Factor Rh:
  - RN: ( ) Madre: ( ) Padre: ( )
  - Hto: **(39)**
    - Normal (45-65%):
    - Bajo (< 45%):
    - Alto (> 65%):
  - Hb: **(39)**
    - Normal (15-20 mg/dl):
    - Bajo (>15 mg/dl):
  - Bilirrubina Directa: **(39)**
    - Ingreso:



- Normal (< 1,5mg/dl):
  - Patológica (> 1,5 mg/dl):
  - Pico:
    - < 1, 5 mg/dl:
    - > 1,5 mg/dl:
- Bilirrubina Indirecta:(39)
  - Ingreso :
    - Normal (< 14,9 mg/dl):
    - Patológico ( 15-20 mg/dl):
    - Riesgo de toxicidad (> 20 mg/dl):
  - Pico:
    - < 14,9 mg/dl:
    - 15-20 mg/dl:
    - > 20 mg/dl:
- Examen Físico:
  - Zonas de Kramer:
  - Otros:
- Presentación de Ictericia
  - 1er día: ( )                      2do día: ( )                      3re día o >: ( )
- Duración:
  - 1-2 días: ( )                      3-10 días: ( )                      > 10 días: ( )
- Exámenes Complementarios
  - Especifique:
- Tratamiento:
  - Ninguno:
  - Fototerapia:
  - Exsanguineotransfusión:
  - Fármacos:
- Diagnóstico Definitivo:
  -

## ANEXO II

### Causas Hemolíticas

	Enf. Hemolítica ABO	Incompatibilidad Rh	Defectos de la Membrana Eritrocitaria	Hemoglobinopatías	Deficiencia de G6PD	Sepsis	STORCH
1. APF: étnicos, diabetes materna, hermanos que necesitaron fototerapia							
2. Hto normal o bajo							
3. Hemoglobina baja							
4. Bilirrubina Indirecta 15-20 mg/dl							
5. Inicio de la ictericia < 72 horas							
6. Persistencia de ictericia							
7. Reticulocitos Elevados							
8. Incompatibilidad de grupo sanguíneo							
9. Incompatibilidad de Factor sanguíneo							
10. Exámenes que confirmen infección							
11. STORCH positivo							
12. Examen Físico patológico							
Diagnóstico Final	2 criterios o más: 8-5-4	2 criterios de o más: 8-5-4	4-5—6-7	2-3-4-6	1-4-5-6	2-3-4-10	11-12
TOTAL							

### Causas no hemolíticas

	Extravasación (cefalohematomas, equimosis grandes de origen traumático, hemorragia intraventricular	Policitemia	Aumento de la circulación enterohepática ( fibrosis quística, atresia ileal, estenosis pilórica	Enfermedad de Hirschprung	Ictericia Fisiológica	Ictericia del Prematuro
1. Con o Sin antecedentes perinatales, ni APF						
2. Examen físico patológico (caput, mancha equimotica, trauma obstétrico						
3. Estreñimiento temprano						
4. Ayuno prolongado (glicemia < 70 o bilirrubina indirecta < 14,9						
5. Hematocrito elevado						
6. Aparición de ictérica > 72 horas						
7. Resolución de cuadro < de 10 días						
8. Eco o Rx Abdominal patológico						
9. Respuesta a la fototerapia						
10. Perfil hepático alterado						
Diagnóstico Definitivo	1-2-6-7-9	1-5	1-3-6-8	1-3-6-8	1-4-6-7-9	1-4-6-7-9
TOTAL						

### Causas de Hiperbilirrubinemia Directa

	Hepatitis Neonatal	Síndromes Colestásicos	Galactosemia	Tirosinosis	Déficit de alfa 1- antitripsina	Sepsis
1. Con APF						
2. Examen físico patológico						
3. Intolerancia a la leche materna						
4. Tamizaje Neonatal positivo						
5. Exámenes complementarios que confirmen infección						
6. Eco abdominal patológico						
7. Perfil hepático alterado						
8. Perfil Tiroideo alterado						
9. Persistencia de ictericia						
10. IgM de VHB						
Diagnóstico Definitivo	1-2-5-7-10	2-6-7-9	1-2-3-4-9-	1-2-4-8	1-7-9	2-5-7

## XII. ÍNDICE

### **Contenido**

CARATULA.....	i
CERTIFICACIÓN.....	ii
AUTORÍA.....	iii
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	iv
DEDICATORIA.....	v
AGRADECIMIENTOS.....	vi
TEMA.....	7
RESUMEN/SUMMARY.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
REVISIÓN DE LITERATURA.....	13
Hiperbilirrubinemia Neonatal.....	14
1. Definición.....	14
2. Generalidades.....	14
3. Ictericia Fisiológica.....	16
4. Ictericia Patológica.....	20
4.1 Hiperbilirrubinemia Indirecta.....	20
4.1.1 Aumento de la Producción.....	20
4.1.1.1 Hemolisis intravascular.....	20
4.1.1.2 Hemolisis Extravascular.....	29
4.1.2 Alteración del Transporte.....	30

4.1.3 Alteraciones de la Conjugación.....	30
4.1.4 Aumento de la Circulación Enterohepática.....	34
4.2 Hiperbilirrubinemia Directa.....	35
4.2.1 Alteración de la Eliminación.....	35
4.3 Hiperbilirrubinemia Mixta.....	42
4.3.1 Infecciones.....	42
4.3.2 Errores congénitos del metabolismo.....	50
4.3.3 Hepatitis Neonatal idiopática.....	53
5. Diagnostico.....	54
5.1 Algoritmos Diagnósticos.....	54
6. Tratamiento.....	56
6.1 Fototerapia.....	56
6.2 Exsanguineotransfusión.....	57
6.3 Fármacos.....	59
7. Complicaciones.....	60
7.1 Kernicterus.....	60
8. Prevención.....	64
MATERIALES Y MÉTODOS.....	65
RESULTADOS.....	68
DISCUSIÓN.....	74
CONCLUSIONES.....	78
RECOMENDACIONES.....	80

BIBLIOGRAFÍA.....	82
Anexo I (Hoja de Recolección de Datos).....	88
Anexo II (Diagnóstico Diferencial).....	90
ÍNDICE.....	93