

El síndrome icterico en el recién nacido

Por el Dr.
JOSE JORDAN RODRIGUEZ (*)

El estudio del síndrome icterico en el recién nacido constituye uno de los temas más apasionantes en el momento actual, en clínica pediátrica. Por otra parte, el interés que recientemente se ha despertado por las nuevas adquisiciones en el campo del metabolismo de los pigmentos biliares hacen necesario que antes de entrar de lleno en dicho tópico debamos obligadamente hacer una somera revisión esquemática del metabolismo de la bilirrubina.

Como es sabido, el sistema retículo-endotelial transforma la hemoglobina (particularmente la porción Heme) en bilirrubina indirecta. Esta es transportada por la sangre hasta la célula hepática, quien a su vez la transforma en bilirrubina directa y la excreta hacia el intestino a través de las vías biliares extrahepáticas. De este modo, el metabolismo de la bilirrubina se realiza en dos niveles intracelulares: en el interior de la célula del retículo-endotelio y en el interior de la célula hepática parenquimatosa. Para que exista un nivel constante en la bilirrubina sérica, tendrá que haber un equilibrio entre su formación por el sistema retículo-endotelial

y su excreción por la célula hepática. (Véase diagrama en la página 34)

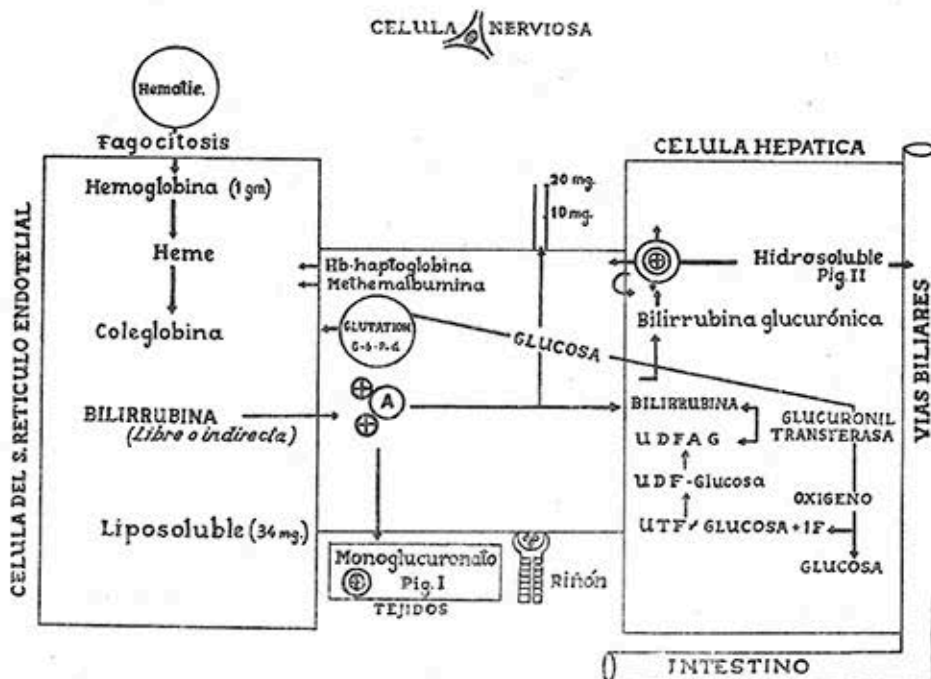
1.—Nivel de la célula retículo-endotelial

La célula del retículo-endotelio engloba por fagocitosis los hematíes caducos o deteriorados y en su interior comienzan las transformaciones. La hemoglobina y particularmente su grupo prostético Heme es transformada en Coleglobina, y después de un paso breve por biliverdina es transformada en bilirrubina indirecta. Esta bilirrubina se conoce con este nombre de indirecta porque todos sabemos que da la reacción indirecta por el método de Van den Bergh. Este método utiliza el reactivo diazoico de Ehrlich que al combinarse con la bilirrubina produce un derivado pigmentado, la azobilirrubina S. Pero cuando se mezcla el suero que contiene bilirrubina indirecta con el reactivo de Ehrlich la reacción no se produce y es necesario un paso previo de añadirle alcohol al suero. Esto es debido a que la bilirrubina indirecta es liposoluble y el vehículo del reactivo de Ehrlich es agua. Como la bilirrubina no se disuelve, la reacción no se produce directamente. Pero cuando se le añade previamente al suero icterico el alcohol, la bilirrubina indirecta o liposoluble se disuelve y entonces sí da la reacción con el reactivo diazoico de Ehrlich. Es por esto que sería mejor por el momento

(*) Profesor del Departamento de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de la Habana.

Tema ofrecido en el ciclo de Conferencias sobre Pediatría para Médicos Generales de la Com. de Perfeccionamiento del Colegio Médico Nacional (1961).

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA



decir bilirrubina liposoluble y no bilirrubina indirecta. Cada gramo de hemoglobina proveniente de los hematíes rinde aproximadamente 34 mg. de bilirrubina liposoluble. La única fuente de hemoglobina no son solamente los hematíes fagocitados: también el plasma contiene la Hemoglobina-haptoglobina en condiciones normales y cuando hay evidencia de hemólisis intravascular se producen cantidades apreciables de Methemalbumina que también es transformada en bilirrubina liposoluble por el S.R.E.

Por otra parte, el hematíe del recién nacido presenta una susceptibilidad particular a la hemólisis debido a la inestabilidad del glutatión reducido. El

glutatión reducido protege a la hemoglobina de los factores oxidantes que tienden a atacarla. A su vez, el glutatión reducido necesita ser protegido por la enzima Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. Afortunadamente, esta enzima está en proporción adecuada en el hematíe del recién nacido, pero depende para su formación y actividad de la glucosa sanguínea. Es conocida la glucólisis acentuada que hay en el recién nacido y los niveles relativamente bajos de la glicemia en el período neonatal. Así, cualquier condición que contribuya a disminuir la cifra de glucosa sanguínea aún más, en el recién nacido es susceptible de desencadenar una serie de eventos que se traducen en una ma-

yor susceptibilidad a la hemólisis. Por ejemplo: la disminución de la glucosa deprime la formación de Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa; ésta deja de proteger al glutatión reducido que a su vez deja sin protección a la hemoglobina, produciéndose entonces su degradación subsiguiente.

En conclusión: la *hipoglicemia* en el período neonatal, producida por múltiples causas: hijos de madres diabéticas, períodos prolongados de ayuno, prematuridad, vómitos, son causas contribuyentes a acentuar la fragilidad del hematíe.

Además, distintos agentes oxidantes, como la vitamina K en forma hidrosoluble (Synkavit, Hykinona, etc) son capaces de deprimir la actividad de la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa del mismo modo que en los sujetos genéticamente susceptibles a la primaquina, llamados "reactores a la primaquina". En el caso de la vitamina K el fenómeno es transitorio y en los reactores a la primaquina permanente y genéticamente determinado, pero el mecanismo es similar, por acción sobre la Glucosa-6-fosfato dehidrogenasa. *Nueva conclusión:* la administración de vitamina K en dosis superiores a 2 mg. en el período neonatal, no solo es innecesaria (pues con dicha dosis es suficiente para prevenir la enfermedad hemorrágica) sino que puede ser perjudicial y acentuar la ictericia. Ya veremos más adelante que la vitamina K también actúa a otro nivel del metabolismo de la bilirrubina.

2.—Nivel plasmático

Una vez sintetizada a nivel del sistema retículo-endotelial la bilirrubina li-

posoluble es liberada en el plasma. Allí como sabemos, da la reacción indirecta al Van den Bergh, por ser liposoluble. Una vez en el plasma, la bilirrubina es transportada por su unión a la albúmina, en esta fracción proteínica. En cierta manera, esta unión a la albúmina es beneficiosa, pues la mantiene en el sistema intravascular sin dejarla escapar a los tejidos. Cuando la cantidad de bilirrubina asciende en el plasma a más de 18 mg. x 100, el pase a los tejidos es mucho mayor y comienza el peligro de la aparición del Kernicterus. Cuando a un recién nacido se le administran sulfamidados del tipo del sulfisoxazole (Gantrisin) y otros, estos cuerpos también son transportados por la albúmina del plasma en modo similar a la bilirrubina, de manera que "compiten con ésta en el medio de transporte". Ello es causa de que en prematuros a los que se les estaba administrando sulfamidados, el kernicterus se presentara con cifras de bilirrubina relativamente bajas. En estos casos la bilirrubina pasa a los tejidos al no ser retenida por la albúmina en virtud de que el espacio para el transporte está ocupado por las moléculas del sulfamidado. Se ha calculado que cada gramo de albúmina transporta unos 12 mg. de bilirrubina y cada mol de albúmina dos moles de bilirrubina. *Nueva conclusión práctica* a adquirir: es peligroso el uso de los sulfamidados en el recién nacido y prematuro ictericos.

Estadísticamente, está comprobado que las cifras de bilirrubina indirecta o liposoluble mayores de 20 mg. x 100 ml. de suero van seguidas, mientras mayor sea la cifra de una mayor incidencia

de kernicterus o ictero nuclear, por impregnación por la bilirrubina de los núcleos grises de la base del cerebro y otras estructuras.

La evidencia del transporte por la albúmina de la bilirrubina liposoluble ha hecho que en la práctica de la ex-sanguíneo transfusión se esté utilizando recientemente la albúmina concentrada en dosis de 12.5 gramos como método coadyuvante al inicio y cuando el volumen que se produce es adecuado se produce un mayor flujo de bilirrubina de los tejidos al plasma y el organismo y muy particularmente los tejidos, son liberados de una mayor cantidad de dicho pigmento.

3.—Nivel de la célula hepática

En el interior de la célula hepática tiene lugar la conversión de la bilirrubina indirecta en bilirrubina directa. Estudios recientes han demostrado que no se trata en propiedad de una conversión sino más bien de una "conjugación". En efecto, a nivel de la célula hepática la bilirrubina liposoluble se conjuga con el ácido glucurónico mediante dos mecanismos: Un cuerpo que actúa como donante del ácido glucurónico, el UDFAG o Uridin-Difosfato-Acido Glucurónico y una enzima que es la encargada de transferir el ácido glucurónico del cuerpo que lo dona, a la bilirrubina.

Son necesarios, pues, dos factores para la conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico: el cuerpo que lo dona y la enzima que lo transfiere a la bilirrubina para convertirla en bilirrubina conjugada, directa o hidrosoluble.

El mecanismo para la formación del cuerpo donante, o UDFAG, es el siguiente: el UTF, o uridin-trifosfato se combina con la Glucosa-1-fosfato y forma UDFG o sea uridin difosfato de glucosa. Véase que en la constitución de este cuerpo también es necesaria la glucosa, y aquí también debemos considerar lo precario que son dichos mecanismos por la rápida glucólisis y la hipoglicemia tan frecuentes en esta etapa de la vida.

En un segundo tiempo, el UDFG o Uridin Difosfato de Glucosa se transforma por oxidación en Uridin Difosfato de Acido Glucurónico o UDFAG y así ya tenemos listo el donante de glucurónico. Véase sin embargo, que estos distintos pasos metabólicos requieren y consumen *oxígeno* en cada uno de sus estadios. Esto es lo que pone de manifiesto que en los casos de *Anoxia* se observe una tendencia posterior a la ictericia en el período neonatal. Todos estos factores unidos, hipoglicemia, anoxia, etc. se suman para la producción y la acentuación del ictero en un recién nacido.

La enzima glucuronil transferasa, que transfiere el ácido glucurónico del donante UDFAG a la bilirrubina, se ha demostrado que es muy poco activa en el hígado del recién nacido. Se estima al momento actual que el llamado ictero fisiológico se debe a este déficit de glucuronil-transferasa del hígado neonatal. La bilirrubina libre, liposoluble, indirecta o no conjugada que recibe la célula hepática es transformada en bilirrubina conjugada, directa o hidrosoluble, mediante su conjugación con *dos* moléculas del ácido glucurónico. Esta

unión transforma a la bilirrubina de liposoluble en hidrosoluble, dando por tanto la reacción directa de Van den Bergh.

Hay una serie de sustancias que participan del mismo mecanismo de conjugación con el ácido glucurónico para ser detoxificadas a nivel de la célula hepática y mediante la enzima glucuronil-transferasa. Entre ellas encontramos de nuevo a los sulfamidados, la vitamina K, el cloranfenicol y la novobiocina, por lo cual deben ser usados con cautela en el recién nacido icterico o susceptible de padecerlo. Del mismo modo actúan algunos tranquilizadores suministrados a la madre en el período previo al parto, como los meprobamatos. Estas drogas también deben ser manipuladas con cuidado en este período. Una cuestión aparte plantea el cloranfenicol, que debe ser utilizado con extremo cuidado y en dosis no mayores de 20 mg. por kilo por 24 horas debido a los trastornos profundos de la respiración tisular que provoca dando lugar a los "niños grises".

Aparte de estos medicamentos competidores de la bilirrubina en su combinación con el glucurónico, existen sujetos que arrastran toda su vida una deficiencia severa de glucuronil-transferasa determinada de modo genético y hereditario: son los casos de ictero congénito no hemolítico acompañados con frecuencia de kernicterus descritos por Gligler y Najjar. Una forma más benigna lo constituye la enfermedad de Gilbert. En ambos casos hay bilirrubina indirecta aumentada en el plasma, de ahí el kernicterus.

A esta combinación del ácido glucurónico con la bilirrubina (una bilirrubina con dos glucurónicos) se la llama *Pigmento II*. Otros tejidos como el riñón y muy particularmente la mucosa gástrica, son capaces de conjugar la bilirrubina con una molécula de ácido glucurónico, constituyendo el *Pigmento I*. Es posible que parte de la bilirrubina excretada por la célula hepática se haga a expensas del *Pigmento I* y que el monoglucuronato de bilirrubina sea así transformado en *Pigmento II* o di-glucuronato de bilirrubina a nivel del hígado.

Parece probable que después que la bilirrubina es conjugada con las dos moléculas de glucurónico hace falta una segunda etapa de la célula hepática para excretar la bilirrubina a los conductos biliares. Normalmente la polaridad excretora de la célula hepática está dirigida hacia el polo biliar. Ocasionalmente en casos de obstrucción de vías biliares o daño hepático celular como en la hepatitis, el polo secretor se invierte hacia la sangre y aparece bilirrubina directa conjugada en el plasma. La aparición de esta bilirrubina directa en el plasma, que antiguamente era explicada por ruptura de los conductillos hepáticos y reabsorción por vía linfática se explica hoy por la inversión de la polaridad secretora de la célula hepática dañada. En ocasiones puede haber una integridad del mecanismo de conjugación y de la glucuronil transferasa y un deterioro aislado de la función de excreción, como ocurre en los casos de síndrome de Dubin-Johnson y de Rotor-Schiff. En estos casos, a diferencia del Crigler-Najjar, hay bilirrubina directa e indirecta aumentadas en el suero.

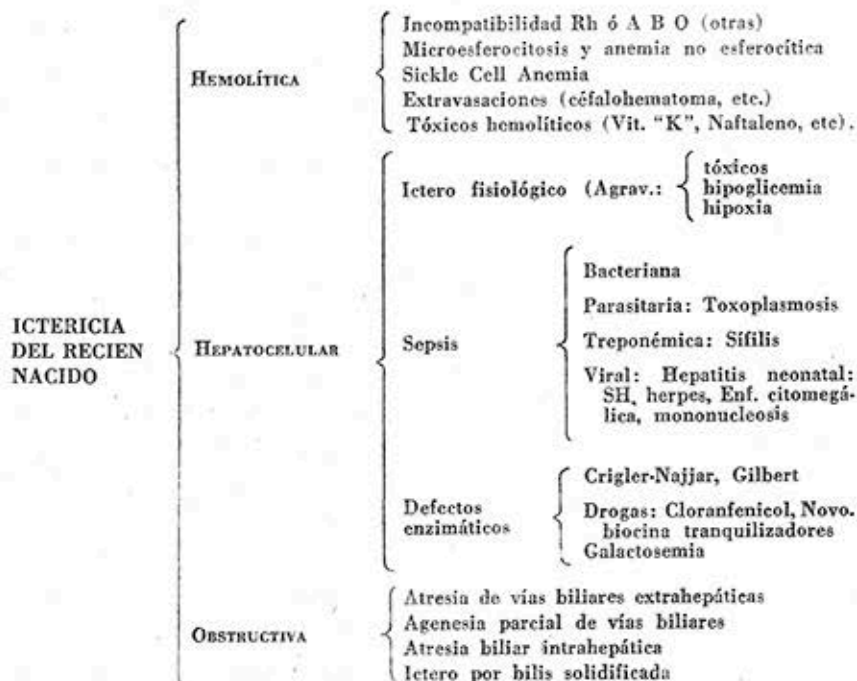
La excreción normal es hacia el polo biliar, donde la bilirrubina directa pasa a las vías biliares extrahepáticas y de ahí al intestino, donde es transformada en urobilinógeno fecal y reabsorbida en parte por la circulación portal para ser re-excretada por el hígado. Esto constituye el ciclo entero-hepático de los pigmentos biliares.

En los ícteros obstructivos, por ejemplo, como en la agenesia de vías biliares puede haber predominantemente un aumento de la bilirrubina directa. Como esta hiperbilirrubinemia es de tipo directo y siempre ocurre tardíamente en el período neonatal, nunca se produce el kernicterus.

Clinica de la ictericia neonatal

En pediatría también podemos adoptar una clasificación patogénica de la

icteria neonatal; pero esta clasificación no pasará de ser meramente esquemática pues a menudo un cuadro de ictericia puede reconocer más de un mecanismo patogénico, ambos simultáneos o subsiguientes. Así, un íctero hemolítico, por incompatibilidad sanguínea puede ser originalmente hemolítico, pero la anoxia anémica determina daño celular hepático que puede complicar el íctero y además el acúmulo de trombos biliares que sigue a una gran hemolisis puede determinar manifestaciones obstructivas. Una sola entidad puede tener, pues, distintos mecanismos patogénicos. Esto ocurre también frecuentemente en la sepsis cuyo agente causal puede determinar ambas: hemolisis y daño celular hepático. Con esa salvedad, puede aceptarse un cuadro de clasificación de las ictericias del recién nacido en la forma siguiente:



El esquema de la derecha nos muestra como quedarían agrupadas las tres categorías de ictericia: hemolíticos, hepatocelulares y obstructivos.

HEMOLITICOS
HEPATOCELULARES
OBSTRUCTIVOS

Si empujándolo de derecha a izquierda hiciéramos caer sobre su lado izquierdo el esquema para llevarlo de una posición vertical a una posición horizontal, obtendríamos lo siguiente:

HEMOLITICOS	HEPATOCELULAR	OBSTRUCTIVO
-------------	---------------	-------------

Días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, y siguientes.

De esta manera mantendríamos la noción de separación en tres categorías patogénicas y añadiríamos una nueva noción de su ocurrencia en el tiempo los ícteros hemolíticos son los más precoces en su aparición en términos generales; le siguen los hepatocelulares y los más tardíos son los obstructivos. Esto conserva desde luego, el valor limitado de un esquema práctico.

Pasando ahora a un tercer esquema definitivo que nos mostrará como debemos ir considerando en el tiempo los distintos tipos patogénicos de ictericia, obtendríamos lo siguiente:

HEMOLITICOS	HEPATOCELULARES	OBSTRUCTIVOS
Incompatibilidad, Rh, ABO, otras. Ictero precoz.	Fisiológico Fisiológico Agr. Hepatitis neonatal, Sepsis bacteriana	Atresia biliar. Inspisación. Hepatitis neonatal.
Enf. citomegálica. Toxoplasmosis Sepsis-sifilis.		

Todo íctero que aparezca en las primeras 24 horas de nacido el niño debe ser considerado como patológico.

Todo íctero que aparezca en las primeras 24 horas debe ser considerado como hemolítico y dentro de ellos debe hacer sospechar siempre una incompatibilidad sanguínea materno-fetal, ya sea por el factor Rh (D) clásico o por el grupo ABO.

El diagnóstico de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh clásica (D) se hará determinando el grupo sanguíneo del niño y la madre, haciendo una prueba de Coombs directa en los glóbulos del niño, investigando los antecedentes anteriores de embarazos en la madre y detectando los signos de anemia en el recién nacido (hemoglobina del cordón inferior a 14 gramos; normal: 18 gramos).

Es necesario aclarar un hecho que ocurre con relativa frecuencia en nuestra práctica. A menudo somos consultados por futuros padres extremadamente ansiosos porque la gestante ha resultado ser Rh negativa y el esposo Rh positivo. Es necesario dejar establecido que de 20 matrimonios en esa situación, solamente, según las estadísticas, en un caso ocurrirá sensibilización al factor Rh por parte de la madre. Y aún en esta situación, serán necesarios varios embarazos para que la sensibilización se produzca. Las transfusiones con sangre Rh positiva son sin embargo altamente sensibilizantes, por lo que deben ser evitadas a toda costa.

Resumiendo: frente a una ictericia que comienza en las primeras 24 horas de nacido será necesario realizar una prueba de Coombs directa en el niño, una determinación de hemoglobina, una bilirrubinemia y un hemograma. Si el Coombs directo es positivo y la madre tiene antecedentes de conflicto anterior, debe realizarse exsanguíneo-transfusión al igual que si la bilirrubina asciende a un 10 mg x 100 en las primeras 12 horas o la hemoglobina desciende a 11.5 en el mismo tiempo. Si el caso es el de una madre con antecedentes anteriores de conflicto y estamos en el salón de partos, está indicado hacer al nacimiento con la sangre del cordón, una prueba de Coombs directa, una bilirrubinemia y una determinación de la hemoglobina del cordón. Si hay Coombs positivo, bilirrubina del cordón mayor de 4 mg. % y una hemoglobina de 13.5 gramos o menos, debe prepararse en seguida la exsanguíneo transfusión.

Este procedimiento de la ex-sanguíneo transfusión está indicado, por otra parte, en todo recién nacido que durante la primera semana tenga una cifra en el suero de bilirrubina indirecta superior a 20 miligramos por 100 cc. En casos en que ya se han realizado una o dos ex-sanguíneo transfusiones, esta cifra no luce tan absoluta y será motivo de aplicar distintos criterios a cada caso en particular. Sin embargo, como premisa general se dirá que: todo caso con bilirrubina indirecta superior a 20 mg. por 100 cc. de suero es tributario de una ex-sanguíneo transfusión.

Cuando la ictericia hemolítica por incompatibilidad sanguínea materno fetal se debe a un conflicto ABO, el diagnóstico de certeza y por el laboratorio es más difícil.

En estos casos lo más frecuente es que la madre sea grupo O y el feto grupo A o grupo B. Se produce una sensibilización anormal de la madre al aglutinógeno A o B y en consecuencia, aumenta el tenor de aglutininas anti-A o anti-B en la madre. Estas aglutininas, al pasar de nuevo al feto, a través de la placenta, determinan la aglutinación y hemólisis de los glóbulos del niño y dan lugar al cuadro de enfermedad hemolítica.

En casos de enfermedad hemolítica por incompatibilidad al grupo ABO, ésta puede ocurrir frecuentemente (50% de los casos) en el primer embarazo, lo que es raro en la incompatibilidad al Rh. Además en el ABO el proceso hemolítico es de corta duración si se compara con el Rh. Esto es debido a que las aglutininas anti A o anti-B son también acepta-

das por las células tisulares que contienen el aglutinógeno.

También en los casos ABO los hematíes del niño presentan con frecuencia mayor fragilidad osmótica y tendencia a la microsferocitosis. La prueba de Coombs directa es usualmente negativa en el ABO. La prueba indirecta tiene más valor y da con frecuencia positiva, así como el Coombs doble y otras pruebas usadas con menor frecuencia. El título de aglutininas anti-A o anti-B es muy variable en la madre. Se han encontrado casos de madres con título muy elevado y no ha sido acompañado de trastorno ninguno en el feto; por el contrario, casos evidentes de conflicto hemolítico ABO no han mostrado apenas aumento del título materno de aglutininas anti-A o B. Aunque el título es por lo tanto muy variable, se considera como signo de valor diagnóstico un título superior a 1:1024 o mejor 1:2048. También nos valdremos de los signos indirectos de hemolisis, como hiperbilirrubinemia, hemozlobina baja, reticulocitosis superior a un 5% etc. Muchas veces el diagnóstico se afirmará sobre base clínica y de laboratorio conjuntamente.

Los conflictos Rh (D) y ABO son los más frecuentes en el período neonatal como causa de incompatibilidad sanguínea. No obstante habrá casos más raros (menos de un 1%) a otros factores del grupo Rh (C, c, D, E, e) o a otros grupos menos conocidos: Kell-Cellano, Kid, Lewis, Duffy, etc. Su rareza nos exime de tratarlos en una lección práctica.

También dentro de los icteros hemolíticos del recién nacido es necesario citar los raros casos de microsferocitosis congénita y de anemia no-esferocítica

congénita. Estas alteraciones globulares generalmente no hacen manifestaciones clínicas en una etapa tan precoz de la vida. Lo mismo puede decirse de la Sickle cell anemia.

Por último, la inmadurez en la excreción y conjugación de la bilirrubina indirecta por el hígado del recién nacido que da lugar al ictero fisiológico puede determinar mayores hiperbilirrubinemias cuando existe un factor complicante hemolítico. Esto es lo que ocurre en las extravasaciones de sangre en el período neonatal como en el cefalohematoma, hematoma subdural, grandes equimosis traumáticas, etc. El sistema retículo-endotelial, actuando sobre la sangre extravasada, transforma la hemoglobina en bilirrubina indirecta y añade una nueva carga de este pigmento para ser excretada por una célula hepática suficiente en glucuronil-transferasa. Lo mismo puede decirse cuando se administra al recién nacido una dosis excesiva de vitamina K, que alterando la glucosa-6-fosfato dehidrogenasa del hematíe por oxidación, determina un aumento de la hemolisis. Además, se cree que la vitamina K compite con la bilirrubina en la conjugación con el ácido glucurónico. Además, y por el mismo mecanismo, se ha podido demostrar la acción del naftaleno. Han sido descritos casos de ictero hemolítico neonatal cuando la madre masticaba o inhalaba "bolzas de naftalina".

Dentro de los icteros del recién nacido de aparición precoz es necesario incluir los causados por la enfermedad citomegálica y la toxoplasmosis.

La enfermedad citomegálica es una infección viral del feto que da lugar a una ictericia con trombocitopenia. El diagnóstico se hace investigando en el sedimento urinario a gran aumento las células descamadas del túbulo que aparecen de gran tamaño (citomegalia), multinucleadas y con cuerpos de inclusión intracitoplásmica. De ahí el nombre de "enfermedad por inclusión citomegálica". No ha sido todavía descrita en nuestro país. Hay formas más benignas de aparición más tardía en el período neonatal.

La toxoplasmosis congénita también da lugar a un cuadro de ictericia acompañado en ocasiones de alteraciones neurológicas, hidrocefalia, etc. El agente causal es un protozoo llamado toxoplasma gondii. El diagnóstico se hace por el hallazgo del agente causal en las lesiones o por cierto tipo de retinitis pigmentaria a que da lugar en el fondo de ojo. También se producen calcificaciones cerebrales. Ha sido descrita en Cuba por vez primera por el Dr. Embil en el Hospital Municipal de Infancia de la Habana.

Las infecciones severas en el prematuro por el virus del Herpes simplex generalizado, también dan lugar a un cuadro de ictericia intensa que termina con la muerte del niño en pocas horas.

En el grupo de los ícteros hepatocelulares es necesario prestar atención en primer lugar al llamado "íctero fisiológico". Casi todos los investigadores están hoy en día de acuerdo en que el íctero fisiológico es causado por un déficit de glucuronil-transferasa transitorio, que tienen lugar en el hígado del recién nacido. El factor hemolítico, que era el que antiguamente se invocaba para explicar su fisiopatología, hoy en día luce relegado a un segundo término. Recientemente, sin embargo, se ha invo-

cado por algunos autores el factor hemolítico, basados en las cifras elevadas de lisolecitina del recién nacido, que actuaría como agente hemolizante liberando colesterol libre del interior del hematíe.

Básicamente, retengamos que es un proceso causado por la inmadurez hepática en glucuronil-transferasa. El íctero fisiológico nunca aparece en las primeras 24 horas del nacimiento. Ocurre generalmente al segundo o tercer día del nacimiento y alcanza su máxima intensidad en el recién nacido normal alrededor del cuarto día, para disminuir enseguida, de modo que al sexto o séptimo día ha desaparecido por completo. Se acepta que la mayor cifra que alcanza la bilirrubina indirecta en un íctero fisiológico es de 12 mg. por 100 cc. En el prematuro la cifra puede llegar a 15 mg.% y la duración del íctero puede llegar al décimo día. Nunca hay anemia ni signos indirectos de hemolisis acentuada. El máximo aumento diario que se observa en un íctero por inmadurez hepática es de unos 5 mg.% de bilirrubina. Cifras mayores deben hacer sospechar un proceso hemolítico complicante.

Esos factores agravantes dan lugar al íctero fisiológico exagerado, como el que se observa en los casos ya señalados de cefalohematoma, hematoma subdural, grandes equimosis, anoxia, ayuno prolongado, hijos de madres diabéticas, vómitos y obstrucciones intestinales, drogas administradas a la madre en las últimas horas antes del parto (vitamina K a altas dosis, tranquilizadores), etc. También se ha demostrado que los casos de hipotiroidismo pueden tener un íctero fisiológico intenso y prolongado. Se cree que la hormona tiroidea tenga algún papel en la activación de la glucuronil transferasa y en esos casos falta.

También el íctero puede ser agravado por la administración de medicamentos que compiten con la bilirrubina indirecta en su conjugación mediante la glucuronil transferasa, como ocurre con: cloranfenicol, vitamina K, Novobiocina, sulfamidados, etc.

En la mayoría de los casos se observará que alrededor del quinto día, las cifras de bilirrubina tienden a bajar espontáneamente. Esta observación frecuente sugiere que a partir de esa fecha el funcionamiento de la glucuronil-transferasa mejora notablemente. Sin embargo, cualquiera que sea su etiología debe indicarse siempre una exsanguíneo transfusión cuando la bilirrubina sea mayor de 20 mg.% durante la primera semana de la vida, por el peligro de kernicterus.

Entre los ícteros hepatocelulares, de aparición más tardía que los hemolíticos en el período neonatal, es necesario citar en primer lugar las sepsis del recién nacido. Considerada en su sentido más amplio, la sepsis incluirá: infecciones bacterianas, virales, parasitarias y treponémicas.

La septicemia bacteriana del recién nacido y prematuro da lugar con frecuencia a síndrome icterico. El agente causal es variado: estafilococo, *Escherichia coli*, proteus, piocianico, etc. Tiene interés particular por su frecuencia y por el daño hepático que produce, la sepsis a bacilo coli, generalmente asociada a pielonefritis.

Las infecciones virales sistémicas son responsables también con frecuencia de ícteros graves en el recién nacido y prematuro, particularmente por las lesiones parenquimatosas hepáticas que producen. A veces son infecciones fulminantes, como del herpes simplex generalizado o la enfermedad por inclu-

sión citomegálica. En otras ocasiones el proceso es más lento y de aparición más tardía, como ocurre en la llamada hepatitis neonatal (frecuente) o los casos más raros de mononucleosis infecciosa del recién nacido.

La hepatitis neonatal se cree es debida al virus de la hepatitis sérica, pero a pesar de las experiencias sugestivas de Stokes, esto no está completamente probado. En estos casos, el íctero puede aparecer en cualquier momento del período neonatal, pero frecuentemente es tardío. La ictericia se instala de modo progresivo y llega con el tiempo a tener acolia y coluria, como si se tratara de un íctero obstructivo. Al contrario de lo que pudiera suponerse, las pruebas hepáticas de floculación como el Hanger, timol, acetato de cobre, etc., dan usualmente negativas y no se hacen positivas hasta un período más avanzado de la enfermedad. Las pruebas enzimáticas como las transaminasas glutámico-pirúvicas y glutámico-oxalacéticas pueden dar cifras altas, pero no siempre. La más útil es la glutámico-oxalacética. Hay que recordar que en el recién nacido, las cifras *normales* de ambas pueden llegar hasta 100 unidades, para no cometer errores. Al inicio de la afección, una transaminasa glutámico-oxalacética tiene valor si está elevada. Más tardíamente su valor es menor. La biopsia hepática por punción con el trócar de Vim-Silverman revela la presencia de gran cantidad de células balonadas, de gran diámetro, multinucleadas. Su presencia en gran número tiene valor diagnóstico. Sin embargo, en casos de ícteros por agenesia de vías biliares se encuentran en un 15 a 20% de los casos, por lo que su valor no es patognomónico.

En cuanto a infección protozoárica, ya hemos hablado de la forma fulminante de la toxoplasmosis congénita. En el

diagnóstico de ella está indicado realizar en el niño fondo de ojo, radiografía de cráneo y el test con azul de metileno o dye test en el niño y la madre.

Las infecciones por el treponema de la sífilis siempre deben ser tenidas en cuenta en los niños con íctero neonatal y hepato-esplenomegalia. Aunque hoy en día la sífilis congénita es mucho menos frecuente que en épocas anteriores, ocasionalmente vemos casos de esta entidad. El diagnóstico se hará por la historia, la concurrencia de lesiones cutánea-mucosas, la serología (que tiene un valor relativo) y sobre todo por la radiografía de huesos largos que muestra las lesiones características de osteocondritis y periostitis sifilíticas. La monilia-sis generalizada secundaria puede dar ocasionalmente un cuadro de ictericia.

Por último, entre los ícteros hepatocelulares del período neonatal es necesario mencionar la *Galactosemia* en el grupo de los defectos enzimáticos o metabólicos. En estos pacientes hay genéticamente un déficit en una enzima que transforma la galactosa en glucosa. Normalmente, cuando el niño ingiere su alimento básico, la leche, ésta contiene el azúcar de leche o lactosa. La lactosa es desdoblada en sus dos monoglúcidos correspondientes: glucosa y galactosa. La galactosa es transformada en glucosa mediante una enzima y entra así en el metabolismo de dicho azúcar. En estos niños, la ausencia de la enzima que transforma la galactosa en glucosa, hace que aquella se acumule en el organismo. En la orina da la reacción positiva de Benedict, produciendo una galactosuria. Además se acumula en distintos tejidos, en el hígado y en el cristalino dando lugar a cirrosis y a opacidades del cristalino. Lo importante de hacer el diagnóstico de esta afección reside en que si se elimina la leche de la dieta del niño precozmente,

antes de que se hayan producido lesiones irreversibles, se puede lograr la curación.

En el grupo de los ícteros obstructivos ocupan el lugar más importante las malformaciones congénitas de vías biliares. Las agencias completas de vías biliares extrahepáticas, las atresias totales o parciales de vías biliares extrahepáticas y las atresias intrahepáticas son las más importantes. Además es necesario mencionar las dilataciones quísticas idiopáticas del colédoco. El tipo más frecuente es la agenesia de vía biliares extrahepáticas. La característica clínica más importante es la cronicidad y el aumento progresivo de la ictericia, que dan al niño un tinte verdínico. Hay hepato esplenomegalia consecutiva a la cirrosis biliar. Inicialmente estos pacientes no muestran alteración de las pruebas hepáticas de floculación, pero al cabo de algunas semanas, cuando se instala la cirrosis, las pruebas de Hanger, timol, acetato de cobre, etc., se hacen positivas. El nivel de las transaminasas también es variable y no ofrecen un elemento de diagnóstico importante. En ocasiones se hace extraordinariamente difícil el diagnóstico diferencial entre atresia de vías biliares y hepatitis neonatal. Las pruebas de laboratorio no son concluyentes y en ambos casos existe un íctero prolongado con acolia y coluria. La biopsia hepática por punción mostrará en la hepatitis las células sinciciales multinucleadas de gran tamaño, pero en un 15 a un 20% de los casos de atresia de vías biliares dichas células también pueden encontrarse. La disyuntiva que se plantea en estos casos es si se somete al niño a una exploración quirúrgica de vías biliares mediante laparatomía. Los niños portadores de hepatitis neonatal soportan muy mal las intervenciones quirúrgicas y la exploración de las vías biliares con su elaborada manipulación, así como la anestesia. Por otra parte,

si se trata de un caso de atresia parcial del colédoco susceptible de ser corregido quirúrgicamente con curación completa, la espera en realizar la exploración quirúrgica puede dar lugar a cambios cirróticos irreversibles en el parénquima hepático. Una solución en estos casos, podría ser la práctica de una laparoscopia que nos informaría de la presencia o no de vías biliares extrahepáticas y de vesícula biliar. La conducta más recomendada, sin embargo, es la de realizar una laparatomía con toma de una biopsia para obtener información inmediata. Mientras ello ocurre, si se observa la presencia de vesícula biliar, a través de ella se practica una permeabilidad del sistema biliar extrahepático, evitando siempre la manipulación directa de dicho sistema. Es más, se recomienda que ni siquiera se intente la exposición del árbol biliar extrahepático. Si el corte por congelación revela la presencia de una hepatitis neonatal o cualquier entidad nosológica no-quirúrgica, la intervención se da por terminada rápidamente.

Si por el contrario, hay evidencia de cirrosis biliar con fibrosis y proliferación de los conductillos biliares, que haga sospechar más bien una obstrucción

biliar extrahepática, se procederá a realizar una exploración directa más exhaustiva. La información previa de la colangiografía tiene mucho valor en este momento para completar la exploración. Cuando de entrada no se encuentra vesícula presente, se puede proceder a la exploración completa sin necesidad de los pasos anteriores.

Recientemente, se ha señalado la utilidad de investigar en estos casos una enzima, la L.A.P. o leucina-amino-peptidasa. Se reporta como muy significativamente elevada en los casos de atresia de vías biliares en oposición a sus valores menores o normales en los casos de hepatitis neonatal. Es necesario hacer una mejor evaluación de estas determinaciones para sacar conclusiones definitivas. En caso afirmativo, no hay duda que contribuiría grandemente al diagnóstico diferencial de estas entidades.

Desgraciadamente, la mayoría de los casos de malformaciones de vías biliares no pueden ser corregidos por procedimientos quirúrgicos. Solamente un 16% pueden ser solucionados por estos procedimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—ZUELZER, W. W. and BROWN, A. K.—Neonatal Jaundice, A. M. A. J. Dis Child 101: 113, Enero, 1961.
- 2.—TALAFANT, E.—On the nature of direct and indirect bilirubin: The presence of glucuronic acid the direct bile pigment. Chem. Listy. 50: 817, 1956.
- 3.—BILLING, B. H. and LATHE, G. H.—The Excretion of Bilirubin as an Esther Glucuronide, giving the Direct Van den Bergh Reaction. (Abst.) Biochem. J. 63: 6P, Mayo 1956.
- 4.—CROSBY, W. H.—The Metabolism of Hemoglobin and Bile Pigment in Hemolytic Disease. Am. J. Med. 18: 112-122. Enero, 1956.
- 5.—BROWN, A. K.—Peculiarities of Erythrocytes of the Newborn. Transactions of the panel on Kernicterus 9th International Congress of Pediatrics, Montreal Canadá; July 19-25, 1959.
- 6.—BILLING, B. H., and LATHE, G. H.—Bilirubin Metabolism in Jaundice. Am. J. Med. 24: 111-121, Enero, 1958.
- 7.—BROWN, A. K. y Zuelzer, W. W.—Studies on the Neonatal Development of the Glucuronide Conjugating System. J. Clin. Invest. 37: 322-340, Marzo, 1958.
- 8.—VEST, M.—Insufficient Glucuronide Formation in the Newborn an its Relationship to the Pathogenesis of Icterus Neonatorum. Arch. Dis. Childhood. 33: 473-476, Octubre, 1958.

- 9.—WEISS, C. F. y Glazko, A. J.—Chloranfenicol in the Newborn Infant: A Physiologic Explanation on its Toxicity When given in Excessive Doses. *New England J. Med.* 262:787-794, Abril, 1960.
- 10.—HSIA, D. Y. Y., ALLEN, F. H., Jr.—Diamond, L. K. y Gellis, S. S.: Serum bilirubin levels in the Newborn Infant. *J. Pediat.* 42: 277-285, Marzo, 1953.
- 11.—DUBIN, I. F. y JOHNSON, F. B.—Chronic Idiopathic Jaundice with Unidentified Pigment in liver Cells. *Medicine* 33: 155-197, Septiembre 1954.
- 12.—ROTOR, A. B., et al.—Familial Nonhemolytic Jaundice with Direct Van den Bergh Reaction. *Acta Med. Philip.* 5: 37, 1948.
- 13.—SCHIFF, L.; BILLING, B. H., OIKAWA, Y.—Familial Nonhemolytic Jaundice with conjugated Bilirubin in the Serum. *New England J. Med.* 260: 1315-1318, Junio, 1959.
- 14.—ODELL, G. B.—The Dissociation of Bilirubin from albumin and its Clinical Implications. *J. Pediat.* 55: 268-279 Septiembre, 1959.
- 15.—BARNETT, H. L.—Discussion on Specific Defects in Enzyme Systems in the Newborn. Report on the 32nd Ross Conference on Pediatric. S. J., Fomon, Editor. Ross Laboratories Columbus, 1959, pág. 42.
- 16.—CRIGLER, J. F. y NAJJAR, V. A.—Congenital Familial Nonhemolytic Jaundice with Kernicterus. *Pediatrics*, 10: 169-179 Agosto, 1952.
- 17.—MEYER, T. C. y ANGUS, J.—The effect of Large Doses of Synkavit in the Newborn. *Arch. Dis. Childhood* 31: 212-215 Junio, 1956.
- 18.—LUCEY, J. F. y DOLAN, R. G.—Hyperbilirubinemia or Newborn Infants associated with the Administration of Vitamin K Analogues to the Mother. *Pediatrics*, 23: 553-560, Marzo 1955.
- 19.—HSIA, D. Y. Y.; PATTERSON P.; Allen, F. H. JR.; Diamond, L. K. y Gellis, S. S.: Prolonged Obstructive Jaundice in Infancy: I. A. General Survey of 156 Cases. *Pediatrics*, 10: 243-251, Septiembre, 1952.
- 20.—HARRIS, R. C. y Anderson, D. H.—Intrahepatic Bile Duct Atresia. *Abst. Am. J. Dis. Child.* 100: 675 Noviembre, 1960.
- 21.—SILVERMAN, W. A. Fate at Age 2 Years, of Premature Infants Treated with Penicillin and Sulfisoxazole During the First Five Days of Life. (Abst), *A. M. A. J. Dis. Child.* 96: 613 Nov, 1958.
- 22.—DWYER, J. H. y MCCUE, C. M.—The Administration of Sodium Glucuronate to Jaundiced Newborn Infants, *P. Pediatrics*, 23: 400-403, Septiembre, 1959.
- 23.—SUTHERLAND J. M. y KELLER, W. H.—Novobiocin and Neonatal Hyperbilirubinemia. *A. M. A. J. Dis. Child.* 101: 447, Abril 1961.
- 24.—OPPE T. E. y FRASER, I. D.—Fetal Hemoglobin in Hemolytic Disease of the Newborn. *Arch. Dis. Childhood* 36: 507, Octubre, 1961.
- 25.—RUTENBURG, A. M. et al.—Serum Leucine Aminopeptidase. *A. M. A. J. Dis. Child.* 103: 47, 1962.