

Ictericia neonatal: ¿existe un nivel “seguro” de bilirrubina?

Dr. Jorge C. Martínez*

El estudio realizado en Holanda por Soorani, Lunsing y colaboradores publicado en el *Pediatric Research*,¹ nos plantea un tema extremadamente importante: ¿existe un nivel “seguro” de bilirrubina? Esa investigación y sus observaciones presentan una vez más el problema de la presencia de mínimas disfunciones cerebrales en el período neonatal y su impacto en el futuro del niño.

El síndrome transitorio de la hiperbilirrubinemia neonatal, que afecta al 60 o 70% de los recién nacidos de término y prácticamente al 100% de los recién nacidos pretérmino, es una vez más un motivo de preocupación y, si bien no justifica el cambio de nuestras conductas terapéuticas actuales, nos plantea el desafío de encarar más racionalmente su enfoque de acuerdo a:

- 1) una más prolija evaluación de la ecuación de equilibrio del metabolismo de la bilirrubina (producción/eliminación); y,
- 2) un seguimiento cuidadoso, individualizado y suficientemente prolongado de cada niño.

El manejo “óptimo” de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de término sano, sigue siendo controvertido. El aparente incremento de la incidencia de kernicterus entre recién nacidos sanos en EE.UU.²⁻⁴ y en Europa puede deberse a un número desconocido de factores que incluyen desde un mejor registro hasta que las normas propuestas por la Asociación Americana de Pediatría (AAP) no son bien seguidas.^{5,6}

El estudio de Soorani y colaboradores ha sido objeto de numerosas críticas metodológicas por el tamaño de la muestra, sesgos, etc., pero la pregunta de su autor sobre la peligrosidad de los aumentos moderados de la bilirrubina es muy importante y necesita una urgente

respuesta con estudios mejor diseñados, debido a la potencialmente grave situación planteada.

El adecuado y prolongado seguimiento de estos pacientes, en especial con respecto a la evaluación auditiva, podría responder algunos de estos interrogantes, como así también la búsqueda sistemática de mínimos problemas de disfunción motora.

En el estudio de Holanda, encontraron que niveles aun inferiores a 20 mg% de bilirrubina se asociaban con anomalías de la regulación del tono muscular en combinación con hallazgos de disfunción postural y de los reflejos a los 12 meses, considerados por el autor como formas menores de encefalopatía bilirrubínica. Finalmente, concluyen recomendando mantener los niveles de bilirrubina por debajo de 20 mg%.

El hallazgo de que la fototerapia no garantiza protección en niveles altos o sostenidos de bilirrubina, aunque los disminuya, además de corroborar los hallazgos del estudio colaborativo perinatal, complica aun más el problema terapéutico.⁷⁻⁸

Definitivamente, estamos ingresando a una nueva era del diagnóstico y de la terapéutica del síndrome de hiperbilirrubinemia neonatal, en el que su evaluación sea realmente dinámica, que dependa de la consideración de la ecuación de la depuración de la bilirrubina (producción/eliminación), de los hallazgos neurofisiológicos concomitantes (BAER) y de la adecuada comprensión y manejo de la ictericia por leche materna.

¿Por qué se produce la ictericia neonatal?

La presentación del síndrome de hiperbilirrubinemia neonatal depende de la pérdida del equilibrio entre la pro-

* Unidad Neonatología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Cátedra de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador. Ciudad de Buenos Aires.

ducción y la eliminación del pigmento (la bilirrubina), tras lo cual se incrementa su nivel en la circulación y en el cuerpo.⁹

Durante el período neonatal ocurre la necesaria transición de las características intrauterinas a extrauterinas del catabolismo del hem y de la fisiología de la bilirrubina. La sobrecarga del aporte de bilirrubina a la ecuación de equilibrio producción/eliminación es 2 a 3 veces superior a la del adulto en relación con su masa corporal. En el recién nacido pretérmino, la sobrecarga es aun mayor por la menor vida media del eritrocito. Si bien se incrementa la captación y conjugación de la bilirrubina después del nacimiento, al mismo tiempo hay una abrupta interrupción del flujo de bilirrubina no conjugada que se realizaba a través de la placenta desde el niño a la madre, lo que produce una acumulación aun mayor de la bilirrubina circulante en el niño.

Un porcentaje de bilirrubina, aunque pequeño, metabolizado y excretado por el niño en su vida prenatal, es acumulado en el intestino formando parte del meconio.

El sistema enzimático β -glucuronidasa intestinal cumple un papel importante en la vida intrauterina al transformar la bilirrubina conjugándola en monoglucoronida, permitiendo así su pasaje a través de la placenta y la excreción posterior por la madre.

La persistencia de estas características prenatales de la depuración de bilirrubina (β -glucuronidasa) y la alimentación a pecho son factores que tienen un papel muy importante en el establecimiento del síndrome.

La ecuación de la bilirrubinemia

Producción

La bilirrubina se forma en su gran proporción por la degradación del hem proveniente de la hemoglobina, por la senescencia normal del glóbulo rojo, su destrucción aumentada (hemólisis) o por eritropoyesis inefectiva.

El primer paso en la degradación del hem se produce a través de una enzima microsomal: la hemoxigenasa, dando como resultado final la producción equimolar de CO y biliverdina. Por esta razón, la medición de la producción de CO es un factor importante para la definición del primer

factor en la ecuación producción/eliminación de la bilirrubina.¹⁰ El CO producido luego de la reacción del sistema hemoxigenasa, se une a la hemoglobina para formar carboxihemoglobina, que constituye la eliminación permanente de CO en la respiración.

La detección de la excreción de CO en la respiración corregida para el ambiente (ETCO) sirve como un índice de la formación total de bilirrubina, método que ha sido validado, transformándose así en un sensible índice de la producción de bilirrubina. Su determinación¹¹ puede ayudar a interpretar las causas de una hiperbilirrubinemia, así como a definir la población con riesgo potencial de presentar el síndrome. Existen numerosas causas que pueden incrementar la producción de bilirrubina.

El síndrome de hiperbilirrubinemia neonatal se ve también muy influido por el déficit en la capacidad del hígado neonatal para eliminar bilirrubina, como en las deficiencias del sistema enzimático^{12,13} que interviene en la eliminación (uridilfosfogluconil transferasa UDPGT), ya sea por mutaciones o predisposiciones génicas o por déficit en la captación y excreción de la bilirrubina.

Factores de riesgo conocidos asociados con la ictericia neonatal

- Equimosis, hematomas
- Policitemia
- Hemólisis
- Incompatibilidad ABO
- Isoinmunización Rh
- Defectos de la membrana del glóbulo rojo
- Defectos de las enzimas del glóbulo rojo
- Hijos de madres con intolerancia a la glucosa durante el embarazo
- Prematurez
- Alimentación a pecho inadecuada/deshidratación
- Raza amarilla
- Síndrome de Gilbert
- Infección
- Síndrome colestáticos
- Síndrome de Crigler-Najjar

La ictericia neonatal es un síndrome cuya presentación dependerá en forma dinámica de la mayor producción de bilirru-

bina, de las dificultades en su eliminación o de una combinación de ambos procesos.

La información respecto a la producción de bilirrubina y su combinación con una determinación de los niveles de bilirrubina con nomogramas específicos en las distintas poblaciones por bilirrubinemia transcutánea, nos podrá ayudar a identificar niños con trastornos en la producción o dificultades en la excreción, con mayor riesgo de desarrollar ictericia por niveles altos o persistentes de bilirrubina (*Tabla*).

Se podrá encarar en una forma más racional y dinámica el síndrome evaluando siempre la ecuación producción/eliminación y no sólo el valor de bilirrubina.

ictericia fisiológica resulta también de un aumento de la circulación enterohepática, pero no por un factor de la leche humana. Algunos casos pueden presentar valores en los percentilos altos de bilirrubina.¹⁷

Es muy probable que los niños en los que se ha diagnosticado encefalopatía bilirrubínica, tengan un factor adicional de hemólisis, infección o alteraciones genéticas en el metabolismo de la bilirrubina, asociado a la alimentación a pecho.

Si bien estas dos entidades son un fenómeno separado en su momento de presentación y fisiopatología, pueden combinarse y el recién nacido presenta una ictericia precoz y significativa durante la primera

Tabla

<i>Producción</i>	<i>Eliminación</i>	<i>Síndrome de hiperbilirrubinemia Posibilidad de presentación</i>
ETCO Valores altos	¬ Nomograma bilirrubina Percentilos altos	
ETCO Valores altos	Nomograma bilirrubina Percentilos bajos	¬
¬ o N ETCO Valores bajos o normales	¬ Nomograma bilirrubina Percentilos altos	¬
¬ o N ETCO Valores bajos o normales	Nomograma bilirrubina Percentilos bajos	¬ ¬

Adaptado de: Bhutani VK, Johnson L.¹⁴

Alimentación a pecho

En los niños alimentados a pecho, la prolongación de la hiperbilirrubinemia indirecta casi hasta el mes de edad en recién nacidos de término sanos se considera una prolongación de la ictericia fisiológica y se conoce como ictericia por leche materna.^{15,16} Un factor presente en la leche incrementaría el círculo enterohepático de la bilirrubina.

Por otra parte, el insuficiente aporte calórico resultante de dificultades en la alimentación a pecho, ya sea del niño o de la madre, en los primeros días de vida puede también ser una causa de incremento de los valores de bilirrubina indirecta. Conocida también como la ictericia por la alimentación a pecho, debería ser conocida como la ictericia por la alimentación a pecho no efectiva.

Este incremento en la severidad de la

semana de vida, prolongándose hasta el mes de edad.

El desarrollo de somnolencia acompañada de dificultades en la alimentación en los niños con hiperbilirrubinemia significativa podría disminuir aún más el aporte calórico y desarrollar así un círculo vicioso en el incremento de los niveles de bilirrubina.

Las prácticas adecuadas de apoyo a la alimentación materna y el control del descenso ponderal dentro de límites fisiológicos (deshidratación, insuficiente aporte) es un enfoque racional para el control de la hiperbilirrubinemia.

Ictericia y alteraciones de la neurofisiología

El sistema auditivo es altamente sensible a la toxicidad por bilirrubina. La disfun-

ción auditiva puede ocurrir en niños con signos del clásico kernicterus o sin ellos.¹⁸

Las pruebas no invasivas de la neurofisiología auditiva (BAER) juegan un papel fundamental en la detección precoz de la disfunción auditiva y del sistema nervioso central del recién nacido.

El sistema auditivo nos aporta una ventana sensible y objetiva del funcionamiento del sistema nervioso central en el recién nacido icterico y puede transformarse en un instrumento útil para prevenir secuelas neurológicas y trastornos del aprendizaje al acompañar decisiones terapéuticas con datos de la neurofisiología neonatal.

Avenidas de futuro (ver Esquema)

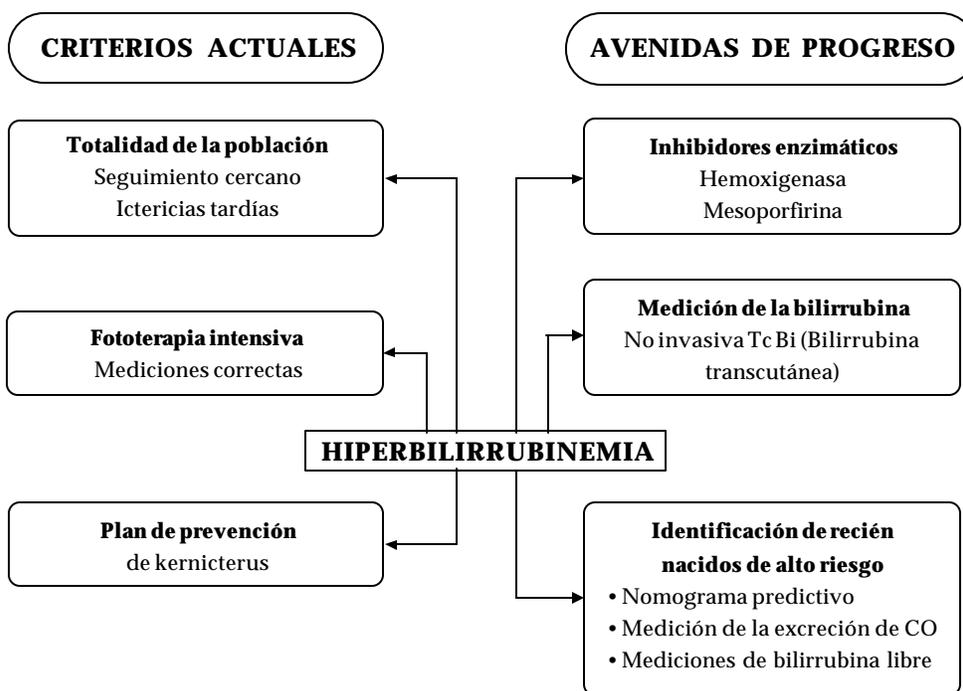
El actual desarrollo de la tecnología no invasiva para el mejor diagnóstico de la producción de la bilirrubina, la medición de la producción de CO y su combinación con el desarrollo de nomogramas de bilirrubinemia específicos de la población tratada mediante la determinación transcutánea de la bilirrubinemia, nos ampliará notablemente el panorama de cómo interpretar, seguir y controlar la ictericia neonatal.

Deberemos estar muy atentos a los progresos de la neurofisiología auditiva y sus interpretaciones de la asociación con el síndrome.¹⁹ Los inhibidores enzimáticos de la hemoxigenasa, como la mesoporfirina, tendrán un papel importante en la disminución de la producción de bilirrubina y en el manejo de la afección.

Mientras tanto, la fototerapia utilizada adecuadamente, es decir, midiendo su eficacia terapéutica mediante el método no invasivo del radionanómetro, sigue siendo una gran arma terapéutica asociada a las guías actuales.

Tenemos que dejar de pensar en la bilirrubina sólo en el compartimiento vascular. La bilirrubina en la sangre nunca causa toxicidad, la bilirrubina que no está en la sangre es la potencialmente tóxica. Estamos utilizando los niveles de bilirrubina sérica para determinar la toxicidad que existe fuera de la sangre; esta medida realmente no es muy confiable, como si se determinara el tamaño de un témpano por la parte superior que vemos flotando. Cuando decimos que hemos estado midiendo niveles durante años, deberíamos decir que

ESQUEMA



hemos estado midiendo "algo" durante años. Un gran desafío nos espera con toda la tecnología no invasiva a nuestra disposición, encontrar las evidencias para las adecuadas interpretaciones y decisiones terapéuticas del más frecuente síndrome de la Neonatología. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Soorani I, Iunsing-Woltil HA, Jadders M, et al. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res* 2001; 50:701-705.
2. Misels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breastfed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730-3.
3. Grimmer I, Befer-Jones, Bühler C. Late neurological sequelae of non-hemolytic hyperbilirubinemia of healthy term neonates. *Acta Paediatr* 1999; 88:661-663.
4. Seidman DS, Stevenson DK, Laor A. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991; 88:828-833.
5. American Academy of Pediatrics. Practice parameters: Management of hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 1994; 94:558-565.
6. Martínez JC, Otheguy L, García H. Manejo del recién nacido con hiperbilirrubinemia. En: Fundación Carlos Gianantonio. Proneo. Buenos Aires: Fund. C. Gianantonio, 2001. Módulo 4:141-193.
7. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome. Another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993; 92:651-657.
8. Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Six year follow-up of NICH. *Pediatrics* 1990; 85:455-563.
9. Stevenson DK, Dennerly PA, Hintz S. Understanding newborn jaundice. *J Perinatol* 2001; 21:S21-S24.
10. Stevenson DK, Ureman HJ, Wong RJ. Carbon monoxide detection and biological investigation. *Am Clin Climatol- Assoc* 2000; 111:61-75.
11. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ. Prediction of hyperbilirubinemia in near term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108:31-9.
12. Akaba K, Kimura T, Sasaki A. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the UDPGT gene. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46:21-6.
13. Maisels J, Chap Y Yeung. Genetics. Biochemistry and physiology of bilirubin. *J Perinatol* 2001; 21:S35-S39.
14. Bhutani VK, Johnson L. Predictive ability of a pre-discharge hour specific bilirubin for subsequent hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14.
15. Gartner L. Breast-feeding and jaundice. *J Perinatol* 2001; S25-S29.
16. Gartner LM. The relationship between breastfeeding and jaundice. *Sem Perinatol* 1994; 18:502-9.
17. Martínez JC, Maisels MJ, Otheguy LE. Hyperbilirubinemia in the breastfed newborn. A controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993; 91: 470-3.
18. Shapiro S, Nakamura H. Bilirubin and the auditory system. *J Perinatol* 2001; 21:S52-S55.
19. Martínez JC, García H, Otheguy L. Treatment of hyperbilirubinemia. Pharmacologic approach SnMP (Tin-Mesoporphyrin). *J Perinatol* 2001; 21:S101-103.

*El que desee alcanzar una meta distante
debe dar muchos pasos cortos.*

HELMUT SCHMIDT