

HIPERBILIRRUBINEMIA NO DEBIDA A ISOINMUNIZACION MATERNO-FETAL

ESTUDIO DE 56 CASOS¹

LUIS TORREGROSA^{2, 3} Y ROBERTO ANTONIO UREÑA-OVALLES³

Se estudiaron 56 pacientes con hiperbilirrubinemias no debidas a isoinmunización encontrándose cinco factores: infecciones, hemorragias, prematurez, "apnea y cianosis" neonatal, y drogas como causas coadyuvantes. Hubo una mortalidad alta de 16%, en todos los pacientes. La mortalidad alta pareció deberse a que estos pacientes no provienen de maternidades y a las condiciones desfavorables en que llegan a la institución. Se observó que ocho de los nueve pacientes fallecidos tenían más de cinco días de edad, cinco pesaban menos de 2.5 kg y en cinco la ictericia se había iniciado en el primero o segundo día de edad. Se señala que el número de pacientes a los que se aplicó fototerapia y albúmina humana previa a la exsanguinotransfusión fue muy bajo, lo que se debió a falta de medios suficientes o adecuados.

Finalmente, se puntualiza que el tratamiento oportuno es de vital importancia en estos pacientes, y que en nuestro medio la hiperbilirrubinemia por los factores etiológicos señalados posiblemente sea más frecuente que la debida a isoinmunización materno-fetal. (Gac. Méd. Méx. 100:1243, 1970).

LA GENERALIZACIÓN del empleo de la exsanguinotransfusión para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia debida a isoinmunización materno fetal y la asociación entre la concentración de bilirrubina no conjugada y el desarrollo de kernicterus, llamó la atención hacia el peligro que representan, para el sistema nervioso del recién nacido, las ci-

fras elevadas de bilirrubina no conjugada (indirecta) y condujo al conocimiento de que multitud de factores, además de la isoinmunización, provocan la elevación de la bilirrubina indirecta.

A continuación enumeraremos las causas productoras de hiperbilirrubinemia en el período del recién nacido.¹

I. Sobreproducción de bilirrubina.

A. Hemólisis intravascular.

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 12 de noviembre de 1969.

² Académico numerario.

³ Hospital Infantil de México.

1. Isoinmunización materno-fetal debida a incompatibilidad de grupo.
2. Transfusión materno-fetal o feto-fetal.
3. Hemólisis química o bacteriana.
4. Anomalías estructurales del glóbulo rojo.
5. Hemoglobinopatías.
 - a) Bart.
 - b) Zurich.

B. Hemólisis extravascular.

1. Hematomas encapsulados, tipo cefalohematoma.

II. *Disminución de la secreción de bilirrubina.*

A. Por deficiencia enzimática.

1. Glucuronil transferasa.
2. Dehidrogenasa glucosa difosfato de uridina.

B. Supresión hormonal.

1. Progesterona.
2. Tiroxina.

C. Inhibición de la conjugación.

1. Deficiencia de uridil transferasa.
2. Drogas (Ejem.: Novobiocina).

D. Lesión de la célula hepática.

1. Infecciones.
 - a) Bacterias del tipo Coli.
 - b) Virus citomegálico.
 - c) Toxoplasmosis.
 - d) Sífilis.
 - e) Hepatitis viral.
 - f) Herpes simple.
 - g) Rubéola.

E. Insuficiencia circulatoria.

1. Deshidratación.
2. Anoxia.
3. Estenosis pilórica.

F. Deficiencia de sustrato.

1. Hipoglicemia.

G. Obstrucción mecánica.

1. Mucoviscidosis.
2. Atresia vías biliares.
3. Hepatitis.

H. Recirculación enterohepática.

En recién nacidos sin problema de isoinmunización, varias de las causas anteriormente señaladas pueden operar simultáneamente y causar hiperbilirrubinemia graves, capaces de provocar lesión del sistema nervioso central del recién nacido, siendo en estos casos mas difícil valorar cuando debe, o no practicarse una exsanguinotransfusión, puesto que en muchas ocasiones el único dato que nos conduce a ella es la cifra de bilirrubina.

Por lo anterior se pensó que sería importante analizar los casos de recién nacidos que en los dos últimos años entraron al servicio de Medicina I del Hospital Infantil de México con el problema de hiperbilirrubinemia no debida a isoinmunización materno fetal.

MATERIAL Y METODOS

De enero de 1967 a mayo de 1969 se internaron 106 casos con hiperbilirrubinemia, de los cuales 16 se debieron a isoinmunización por A. B. O, 34 a sis-

tema Rh y 56 fueron seleccionados como casos de hiperbilirrubinemias por otras causas.

Se sabe que el concepto de ictericia fisiológica es arbitrario y sólo define un patrón de ictericia que tanto en tiempo de aparición y desaparición como de intensidad pueda explicarse únicamente en función de la capacidad limitada del hígado de un recién nacido normal para metabolizar bilirrubina. Se consideraron estos pacientes como de hiperbilirrubinemia por tener cifras de bilirrubina indirecta mucho más elevadas que las señaladas para la ictericia fisiológica, o un incremento mayor de 5 mg de bilirrubina por día.

Se dividió el grupo por sexo, edad y peso a su ingreso; se investigaron los antecedentes ginecoobstétricos que pudieron favorecer la hiperbilirrubinemia; se buscaron los factores que condicionaron la hiperbilirrubinemia de estos niños; se estudiaron los síntomas por ellos presentados; se recapituló la terapéutica empleada; se hizo un análisis de la mortalidad, estableciéndose las siguientes relaciones:

- a) Relación entre factores causantes de la hiperbilirrubinemia y mortalidad.
- b) Relación entre peso de ingreso y mortalidad.
- c) Relación entre edad de ingreso y mortalidad.
- d) Relación entre iniciación de la ictericia y mortalidad.

De los pacientes fallecidos se indagó causa y momento de la muerte.

TABLA 1
EDAD DE 56 CASOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA

<i>Edad en días</i>	<i>No. de casos</i>
<1 día	1
1-2 días	7
3-4 días	9
5-6 días	20
7->7 días	19

RESULTADOS

De los 56 casos estudiados, 19 tenían más de 7 días y 37 menos de 7 días (Tabla 1).

En cuanto al peso, 26 casos pesaron menos de 2.5 kg y 30 más de 2.500 kg (Tabla 2).

Respecto al sexo, hubo franco predominio del sexo masculino sobre el femenino (43 varones y 13 niñas).

TABLA 2
EDAD DE 56 CASOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA

<i>Peso en kg</i>	<i>No. de casos</i>
< 2.5	26
2.5-3	18
3.0-3.5	8
3.5-4	4
> 4	0

Al estudiar los antecedentes ginecoobstétricos (Tabla 3) se encontró un alto número de factores que condicionan la hiperbilirrubinemia, ya sea por producir sufrimiento fetal o por favorecer las infecciones, como son parto distócico, aplicación de forceps, ruptura prematura de membranas o atención inadecuada del parto.

Los signos y síntomas que con más frecuencia presentaron estos pacientes,

TABLA 3

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS EN 56 PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA

<i>Antecedente</i>	<i>No. de casos</i>
Parto eutócico	33
Parto distócico	22
Cesárea	1
Aplicación de forceps	8
Leucorrea	2
Sífilis	2
Anemia severa	2
Eclampsia	1
Preeclampsia	4
Hipermesis gravídica	2
Ruptura de membranas 6 o más horas antes del parto	9
Amenaza de aborto	2
Atención de parto por médico	35
Atención de parto por partera empírica	17
Atención de parto por partera titulada	4

(Tabla 4) fueron hepatomegalia, depresión neurológica, anorexia, hipotermia, mal estado general y manifestaciones hemorrágicas.

Los factores que coadyuvaron para la producción de la hiperbilirrubinemia en los 56 casos fueron: infecciones, pre-

TABLA 4

FRECUENCIA DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE 56 CASOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA

<i>Signo o síntoma</i>	<i>No. de casos</i>	<i>%</i>
Anorexia	24	42.8
Vómitos	14	25.0
Diarrea	3	5.3
Hipotermia	23	41.0
Quejido	8	14.2
Fiebre	3	5.3
Mal estado general	22	39.2
Depresión neurológica	27	48.2
Hepatomegalia	35	62.5
Esplenomegalia	14	25.0
Manifestaciones hemorrágicas	26	46.4
Edema	2	3.5
Kernicterus	4	7.1

maturez, hemorragias, apnea y cianosis y drogas (Tabla 5) los factores que con más frecuencia se presentaron fueron las infecciones, la apnea y cianosis, las hemorragias y la prematuridad.

Las infecciones más frecuentes fueron onfalitis, septicemias, diarrea infecciosa; los germenos causales fueron preferentemente gram negativos. De las hemorragias la más frecuente fue el cefalohematoma, siguiéndole la hemorragia intracraneana. Hiperbilirrubinemias causadas por drogas solo se encon-

TABLA 5

FACTORES COADYUVANTES EN LA PRODUCCION DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA EN 56 CASOS

<i>Factores</i>	<i>No. de casos que los presentaron</i>
Infecciones	27
Prematuridad	18
Hemorragias	23
Apnea y cianosis	28
Drogas	3

traron tres casos, uno por sulfisoxazole y dos por vitamina K. (Tabla 6).

En lo que se refiere al tratamiento, (Tabla 7) de los 56 pacientes, 29 fueron exsanguinados. De éstos en 5 se practicó una segunda exsanguinotransfusión, y de estos a su vez, en uno solamente se efectuó una tercera.

Los accidentes observados durante la exsanguinotransfusión, fueron 23 casos de hipotermia, un caso de paro cardiopulmonar, uno con bradicardia que se recuperó y un caso, que requirió una tercera exsanguinotransfusión, de perforación, de peritonco. De los enfermos exsanguinados, 9 quedaron anémicos,

TABLA 6

FRECUENCIA DE INFECCIONES, HEMORRAGIAS Y DROGAS COMO FACTORES COADYUVANTES DE HIPERBILIRRUBINEMIA EN 56 CASOS

<i>Infecciones</i>	<i>No. casos</i>	<i>Hemorragias</i>	<i>No. casos</i>	<i>Drogas</i>	<i>No. casos</i>
Onfalitis	11	Cefalohematoma	11	Sulfisoxazole	1
Septicemia	5	Hemorragia intra-craneana	4	Vitamina K	2
Sífilis congénita	2	Enfermedad hemorrágica del recién nacido	3		
Diarrea infecciosa	5	Hemorragia pulmonar	2		
Hepatitis neonatal	2	Hematoma subcapsular hepático	1		
Pielonefritis	2				
Conjuntivitis	1				
Herida quirúrgica infectada	1	Caput succedaneum	2		
Cefalohematoma infectado	1				

requiriendo posteriormente transfusión de glóbulos rojos empaquetados.

De los 56 pacientes, solamente dos recibieron fototerapia como tratamiento específico y a cuatro pacientes se les administró albúmina a razón de 1 gramo por kilogramo de peso corporal, una hora antes de la exsanguinotransfusión.

De los 56 pacientes estudiados fallecieron 9; en 5 de ellos se practicó exsanguinotransfusión; un paciente falleció durante el procedimiento, dos

fallecieron 24 horas después y dos más, después de dos días de realizada la exsanguinotransfusión.

De los 9 pacientes fallecidos, en cuatro la causa de la muerte fue un proceso infeccioso, en otros 4 fue un accidente hemorrágico y en uno la causa fue el kernicterus (Tabla 8).

En lo tocante a la influencia de los factores coadyuvantes de la hiperbilirrubinemia en la mortalidad, podemos observar que no existe diferencia entre ellos (Tabla 9).

TABLA 7

NUMERO DE ACCIDENTES Y COMPLICACIONES DE 35 EXSANGUINOTRANSFUSIONES PRACTICADAS A 29 PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA

<i>No. de exsanguinotransfusión</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Anemia</i>	<i>Paro cardio-respiratorio</i>	<i>Hipotermia</i>	<i>Bradicardia</i>	<i>Perforación de peritoneo</i>
1	29	9	1	19	1	0
2	5	0	0	4	0	0
3	1	0	0	0	0	1

TABLA 8

MOMENTO Y CAUSA DE LA MUERTE DE NUEVE PACIENTES FALLECIDOS INTERNADOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA

Caso No.	Diagnósticos	Muerte durante exsanguino-transfusión	Muerte 24 horas después exsanguino-transfusión	Muerte 2 ó más días después exsanguino-transfusión	Causa de la muerte
1	Prematurez	—	+	—	Bronconeumonía
2	Septicemia	—	—	+	Bronconeumonía
3	Prematurez	—	+	—	Hemorragia pulmonar
4	Septicemia	—	+	—	Hemorragia pulmonar
5	Hemorragia intracraneana	+	—	—	Hemorragia pulmonar
6	Prematurez	—	—	+	Kernicterus
7	Hiperbilirrubinemia por vitamina K	—	—	—	Pneumotórax
8	Septicemia	—	—	—	Hemorragia pulmonar
9	Prematurez	—	—	—	Hemorragia intracraneana
	Hemorragia pulmonar	—	—	—	Hemorragia intracraneana
	Hemorragia intracraneana	—	—	—	Desequilibrio electrolítico
	Cefalohematoma	—	—	—	
	Hepatitis	—	—	—	

TABLA 9

INFLUENCIA DE FACTORES COADYUVANTES DE HIPERBILIRRUBINEMIA EN LA MORTALIDAD DE NUEVE PACIENTES FALLECIDOS

Factores	Fallecidos
Infecciosos	5
Prematurez	4
Hemorragias	5
Apnea y cianosis	6
Drogas	1

TABLA 10

RELACION ENTRE EDAD DE INGRESO Y MORTALIDAD DE NUEVE PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA

Edad de ingreso	No. de casos	Fallecidos
1 día	1	0
1-2 días	7	1
3-4 días	9	0
5-6 días	20	4
7 días	19	4

TABLA 11

RELACION ENTRE PESO DE INGRESO Y MORTALIDAD DE NUEVE PACIENTES FALLECIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA

Peso de ingreso (kg)	No. de casos	Fallecidos
2.5	26	5
2.5-3	18	2
3-3.5	8	2
3.5	4	0

Al relacionar la edad de ingreso, peso y el tiempo de aparición de la ictericia con la mortalidad, se puede observar que a mayor edad de ingreso, había mayor mortalidad, a menor peso, mayor mortalidad, y a más temprana aparición de la ictericia, mayor mortalidad (Tablas 10, 11 y 12).

TABLA 12

RELACION ENTRE INICIACION DE LA ICTERICIA Y LA MORTALIDAD DE NUEVE PACIENTES FALLECIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA

<i>Día de edad de iniciación de la ictericia</i>	<i>No. de casos</i>	<i>Fallecidos</i>
1-2 días	24	5
3-4 días	21	3
5-6 días	10	1
7-7 días	1	0

De los 56 pacientes estudiados, 69.6% salieron curados, 14.2% mejorados y 16% fallecieron.

DISCUSIÓN

El grupo de pacientes estudiados correspondió a hiperbilirrubinemias por bilirrubina no conjugada, en los cuales se encontraron varios factores, como infecciones, prematuridad, hemorragias, apnea y cianosis y drogas, que coadyuvaban en forma conjunta para producir la hiperbilirrubinemia.

Se conoce,² la tendencia de los prematuros a desarrollar hiperbilirrubinemias en ausencia de otras anomalías, y se ha dado este hecho, como ejemplo de insuficiencia enzimática de los sistemas de conjugación en los casos de ictericia neonatal metabólica.

Desde 1957, Brown y Zuelzer,³ llamaron la atención sobre la correlación que existe entre la hipoxia y la hiperbilirrubinemia del recién nacido, siendo este hecho posteriormente confirmado por Miller.⁴ Probablemente sea hipoxia el factor más comúnmente encontrado en los recién nacidos con ictericia por causa no explicable; se sabe que todos

los procesos enzimáticos que culminan con la conjugación de la bilirrubina requieren oxígeno en casi cada paso,⁵ por lo que no es difícil imaginar que la hipoxia provoque un efecto depresor sobre estos mecanismos enzimáticos.

Tanto la inestabilidad del glutatión como el bajo nivel de catalasa que en forma transitoria están presentes en los eritrocitos del recién nacido hacen que dichos eritrocitos sean vulnerables a drogas como la vitamina K (metilnafto hidroquinona),^{6, 7} las sulfas,^{8, 9} y otras drogas. Además estas sustancias pueden desplazar a la bilirrubina no conjugada de la albúmina, la cual puede entonces circular hacia los tejidos y el espacio intracelular,¹⁰ y por último, muchas de estas drogas son eliminadas parcialmente como glucurónicos o bloquean la glucuronil transferasa como las sulfas, acetaminofen, a los meprobamatos.¹¹

Las hemorragias, como las presentes en los cefalohematomas equimosis extensas, son fuente de grandes cantidades de bilirrubina, puesto que la hemoglobina de los eritrocitos extravasados puede ser degradada a bilirrubina, incapaz de ser metabolizada rápidamente por el hígado del recién nacido.

Los procesos hemolíticos¹² y el daño hepatocelular,¹³ producidos por infecciones virales, bacterianas y por protozoarios, en el recién nacido han sido ampliamente descritos.

En nuestro medio, por la alta incidencia de infecciones en el período neonatal, puede considerarse a las infecciones como una de las principales causas productoras de ictericias del recién nacido.

La mortalidad tan elevada de estos pacientes, 9 fallecidos de 56 casos, se atribuye a lo tardío que acuden al Hospital Infantil para su atención; 37 pacientes fueron internados después de los 5 días de edad, habiéndose iniciado el padecimiento, en la mayor parte de los recién nacidos, en los primeros tres días de vida.

En estos casos, el tratamiento va dirigido simultáneamente hacia el agente causal, cuando esto es posible, y hacia la reducción de los niveles de bilirrubina, ya sea por fototerapia,¹⁴⁻¹⁶ cuando se disponga del equipo adecuado, o de la exsanguinotransfusión con albúmina,¹⁷ cuando las cifras de bilirrubina alcanzan niveles superiores a 20 mg.

A últimas fechas se ha pregonizado el empleo del fenobarbital a la dosis de 5 mg/kg de peso,¹⁸⁻¹⁹ para reducir la bilirrubina no conjugada que se encuentra elevada por alteraciones metabólicas, señalándose que esta droga aumenta tanto la conjugación, como la eliminación de bilirrubina.

REFERENCIAS

1. Odell, G. B.: *Post natal care*. En: *The Biologic Basis of Pediatrics*, Cooke, R. E. (Ed.) New York. The Blakiston Division, Mc Graw-Hill Book Company, 1968.
2. Lucey, J. F.; Phillips, C. L. y McKay, R. V.: *Difference in incidence of hyperbilirubinemia among premature in five hospitals*. *Pediatrics* 30: 613, 1962.
3. Brown, A. K. y Zuelzer, W. W.: *Studies in hyperbilirubinemia: I. Hyperbilirubinemia of the newborns unrelated to Isoimmunization*. *Am. J. Dis. Child.* 93: 263, 1957.
4. Miller, C. A. y Reed, H. R.: *The relation of serum concentrations of bilirubin to respiratory function of premature infants*. *Pediatrics* 21: 362, 1958.
5. Brown, A. K.: *Studies on the neonatal development of the glucuronide conjugation system*. *Am. J. Dis. Child.* 94: 510, 1957.
6. Allison, A. C.: *Danger of Vitamin K to newborns*. *Lancet* 1: 669, 1955.
7. Lucey, J. F. y Dolan, R. G.: *Hyperbilirubinemia of newborn infants associated with the parenteral administration of a vitamin K analogue to the mother*. *Pediatrics* 23: 553, 1959.
8. Silverman, W. A.; Andersen, D. H.; Blave, W. A. y Crozier, D. N.: *A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens*. *Pediatrics* 18: 614, 1956.
9. Silverman, W. A.: *The status of two year-old children who had received sulfisoxazole in the neonatal period after premature birth*. *J. Pediat.* 54: 741, 1959.
10. Odell, G. B.: *The dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications*. *J. Pediat.* 55: 268, 1959.
11. Williams, R. T.: *Detoxification mechanisms*. En: *The Metabolism of Drugs and Allied Organic Compounds*. New York, John Wiley & Sons, Inc. 1947.
12. Thurman, W. G.: *Changes in red cell fragility with infection*. *Am. J. Dis. Child.* 100: 639, 1960.
13. Bronstein, J. y Brown, A. K.: *Sepsis and jaundice in infancy*. *Am. J. Dis. Child.* 100: 569, 1960.
14. Jurado, E. y Grizard, N.: *La fototerapia en la ictericia del recién nacido*. Por publicar.
15. Polleri, J. O.: *La fototerapia en las hiperbilirrubinemas neonatales*. *Arch. Ped. Uruguay* 38: 77, 1967.
16. Behrman, R. E. y Hsia, D. Y. Y.: *Summary of a symposium on phototherapy for hyperbilirubinemia*. *J. Pediat.* 75: 718, 1969.
17. Odell, G. B.; Cohen, S. N. y Gordes, E. H.: *Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions*. *Pediatrics* 30: 613, 1962.
18. Wilson, J. T.: *Phenobarbital in the perinatal period*. *Pediatrics* 43: 324, 1969.
19. Ertel, I. J. y Newton, W. A.: *Therapy in congenital hyperbilirubinemia, Phenobarbital and diethylnicotinamide*. *Pediatrics* 44: 43, 1969.