

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

*Su relación con la capacidad
de respuesta inmunológica del lactante **

ERNESTO DÍAZ DEL CASTILLO ‡

Los efectos tóxicos más conocidos de la bilirrubinemia neonatal se manifiestan sobre el sistema nervioso central. Estudios recientes demuestran que la respuesta inmunológica (seroconversión) de lactantes que tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal, cuando son estimulados con vacuna DPT, es menor que la de lactantes no afectados por esa situación neonatal.

Empleando como estímulo un antígeno viral (virus vivo atenuado de sarampión) se comprobó que la seroconversión es menor en lactantes hiperbilirrubinémicos cuando neonatos que en los que no lo fueron (respuesta cualitativa específica).

La tasa de inmunoglobulinas, es significativamente menor en los hiperbilirrubinémicos que en los que no tuvieron hiperbilirrubinemia, tanto antes como después del estímulo vacunal, así en quienes nacieron pretérmino como en aquéllos nacidos a término. Este efecto limitante de la

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 10. de noviembre de 1972.

‡ Académico numerario. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

tasa de IgG afecta sólo a 36 por ciento de los hiperbilirrubinémicos estudiados, ubicándolos en cifras inferiores a 600 mg. por 100 ml. y por tanto de hipogammaglobulinemia. Esta situación es transitoria, ya que en pacientes de dos años o más de edad, sólo 5.2 por ciento de los hiperbilirrubinémicos nacidos pretérmino y ninguno de los nacidos a término mantienen cifras de IgG inferiores a 600 mg. por 100 ml.

La ictericia es un síntoma que aparece con mayor o menor intensidad en la mayoría de los niños durante los primeros días de vida, debido a las características del mecanismo metabólico que transforma y elimina la bilirrubina del organismo.

Habitualmente la cantidad de bilirrubina circulante es pequeña, fácilmente controlable por el organismo y por ello inocua; pero en determinadas circunstancias, como la que presentan los recién nacidos inmaduros en los primeros días de la vida, la tasa de bilirrubina sérica aumenta, a veces de tal manera que constituye un peligro.

En efecto, la impregnación de los tejidos orgánicos por la bilirrubina interfiere el funcionamiento íntimo de las células y puede ocasionar su lesión y su muerte. Son especialmente sensibles a esta agresión las neuronas y se conoce bastante acerca de la encefalopatía bilirrubínica o *kernicterus*, como se llama a la necrosis de áreas extensas de los núcleos basales del cerebro; sin embargo, muchos aspectos de esta situación patológica requieren aclaración, como también es necesario precisar la existencia de lesiones y el grado de ellas en otros territorios neurológicos como el nervio auditivo y áreas relacionadas con la capacidad intelectual, que algunos autores han relacionado con la hiperbilirrubinemia neonatal y además,

si los otros tejidos a los que llega este pigmento (renal, hepático, reticuloendotelial y otros) se deterioran por su acción.

Cuando la tasa de bilirrubina circulante se eleva de 1.5 mg. por 100 ml. de sangre, en su fracción indirecta, no conjugada o en su fracción directa, conjugada, puede hablarse de exceso de bilirrubina sérica o hiperbilirrubinemia. Excepción a esta regla la constituye la situación del neonato (primeros quince días de la vida sobre todo), cuyas cifras fisiológicas son mayores por lo que en ellos la cifra obtenida debe siempre relacionarse con la edad (días) del paciente y cotejarla con las normales que cada sala en donde se maneja este tipo de niños tiene, o con las tablas de valores referidos en la literatura en última instancia. En este caso se reserva el término hiperbilirrubinemia para aplicarlo cuando las cifras del pigmento en suero exceden en 10 por ciento los promedios normales para la edad, o cuando sobrepasan la desviación estándar señalada en las tablas correspondientes.

Las causas conocidas como productoras o inductoras de hiperbilirrubinemia se relacionan íntimamente con trastornos en la producción o del metabolismo del pigmento. En efecto, si se recuerda que las hierroproteínas y principalmente la hemoglobina son la fuente de la bilirrubina, cuando existe destrucción anormal

de los eritrocitos hay mayor cantidad de hem en degradación y consecuentemente aumenta la bilirrubina circulante; corresponden a este mecanismo las hemólisis patológicas que se producen como resultado de alteraciones de la membrana de los glóbulos rojos por factores extracorpóreos (por ejemplo: sensibilización por conflictos inmunológicos-reacción antígeno-anticuerpo como en la iso-inmunización materno-fetal) o por factores intracorpóreos como la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD).

En cuanto a distorsiones del proceso metabólico, cabe mencionar que la hipoproteinemia, que es acompañante natural de la prematuridad (nacimientos antes de 38 semanas de gestación) y en relación inversa con la edad, favorece la aparición de hiperbilirrubinemia, pues retrasa la posibilidad de su metabolismo que requiere un primer estadio de unión con albúmina.

Condiciones como la acidosis metabólica o respiratoria, dificultan el acoplamiento de bilirrubina con albúmina (que es progresivamente menor cuanto más ácido se hace el medio) y disminuyen el flujo sanguíneo, afectando también el metabolismo hepático. Varias drogas aniónicas como las sulfonamidas, compiten con la bilirrubina por los sitios de acoplamiento con albúmina, y lo hacen también los ácidos grasos libres, cloranfenicol, acetaminofén y sustancias de producción endógena (estrógenos, esteroides).¹ Al interferir con este acoplamiento, todos esos compuestos favorecen la difusión extravascular de la bilirrubina y aumenta el riesgo de que se fije en células como las del sistema nervioso central, ocasionando la temida complicación que es la encefalopatía bilirrubínica o *kernicterus*.

La captación de la bilirrubina por la membrana hepatocítica puede ser deficiente y determinar hiperbilirrubinemia crónica del tipo no conjugado, o indirecta, mecanismo presente en el llamado síndrome de Gilbert.² La deficiencia de la enzima glucuronil-transferasa, encargada de la transformación de la bilirrubina indirecta en directa (glucuronato de bilirrubina), ocasiona también hiperbilirrubinemia, como pueden causarla compuestos que interfieren con la misma, compiten por ella o la bloquean funcionalmente, entre ellos la novobiocina, rifamicina, esteroides, y otros.^{3, 3a} La inanición y la sepsis, favorecen la aparición de hiperbilirrubinemia la primera al aumentar la actividad de la hemooxigenasa⁴ por mecanismos no aclarados.

Trascendencia de la hiperbilirrubinemia

A pesar de que en cuanto a su carácter intrínseco la bilirrubina es despreciada por algunos autores, ya que es una sustancia que en los vertebrados no parece hacer nada, ni bueno ni malo, todos aceptan que en el periodo neonatal y particularmente en las dos primeras semanas de la vida, es en extremo peligrosa, porque se encuentran condiciones que por sí y por su asociación, facilitan la difusión del pigmento al sistema nervioso central y ocasionan *kernicterus*.

El mecanismo íntimo de la acción de la bilirrubina fue concebido por Najjar como un desplazamiento de la hematina, sustancia indispensable para la actividad de ciertos sistemas respiratorios de la neurona (citocromos) por el pigmento tóxico, como consecuencia de la competencia de ambas sustancias por los sitios de combinación sobre la parte proteica de las enzimas. Bowen y Waters,⁵ demostraron

notoria depresión en la captación de oxígeno de cerebros de ratas recién nacidas a las que se aplicaban 40 mg. por ciento de bilirrubina. Zeterström y colaboradores⁶ concluyeron de sus estudios que el efecto primario consiste en la falta de acoplamiento de la fosforilación oxidativa de la respiración que se acompaña de elevación marcada de la actividad de la adenosintrifosfatasa (ATPasa) mitocondrial y de liberación de difosfopiridín nucleótido (DPN) y citocromo C de las mitocondrias, con el resultado de disminución de la frecuencia respiratoria. La contrapueba la obtuvieron al evitar la depresión respiratoria por altas concentraciones de bilirrubina cuando agregaban DPN y citocromo C.

Schenker y colaboradores⁷ evaluaron *in vivo* este concepto, midiendo el consumo de oxígeno y la concentración de ATP (método luciferín-luciferasa), en cerebros de ratas Gunn con *kernicterus* provocado por la administración de 250 mg. de sulfisoxazol a animales de dos semanas de edad. Calificaron el *kernicterus* por la aparición de incoordinación, ataxia, somnolencia, convulsiones y muerte. Notaron hiperbilirrubinemia de las áreas subcorticales y especialmente del cerebelo con regularidad y la última en aparente correlación con la gravedad de los signos cerebelares. La concentración de ATP fue similar en corteza y subcorteza de animales kernictéricos y de sus acompañantes de camada (controles); en contraste, los niveles medios de ATP para el cerebelo de animales controles y éstos con *kernicterus* inicial y avanzado fueron respectivamente 2.37 ± 0.35 , 2.06 ± 0.36 , 1.74 ± 0.38 $\mu\text{mol. por g. de tejido húmedo}$. Los dos últimos valores son significativamente más bajos que los de los cerebros

de los controles según el método estadístico ($p = < 0.05$ y < 0.001). Estudios de control sugieren que la alteración de la conciencia y la disminución del peso y de la condición nutricional de los animales kernictéricos, no explica su bajo nivel de nucleótidos cerebelares. El consumo de oxígeno por el cerebro total fue similar en ratas kernictéricas y controles, mientras la respiración del cerebelo de las kernictéricas fue, en promedio, 19.3 por ciento más baja. La localización de la depresión de ATP y el desajuste de la respiración de los cerebelos hiperpigmentados y kernictéricos y la presencia de signos neurológicos consistentes con ataque a ese sitio, sugieren que el desajuste de la fosforilación puede ser una importante característica del *kernicterus*.

Otros efectos neurológicos atribuidos a la hiperbilirrubinemia neonatal han sido alteraciones acústicas y el déficit intelectual. En relación al oído varios trabajos han referido como secuela del *kernicterus* la existencia de sordera de percepción. Hyman y colaboradores⁸ publicaron recientemente un análisis de 405 pacientes seguidos por cuatro años para buscar anomalías del sistema nervioso y correlacionarlas con factores agresivos perinatales y especialmente con hiperbilirrubinemia, encontrando que todos los niños que presentaron anomalías como neonatos las siguieron presentando por todo el tiempo del estudio. La atetosis y la pérdida de la audición sensorioneural fueron las alteraciones que mostraron asociación más significativa al hecho de haber padecido hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina indirecta mayor que 20 mg. por 100 ml.). Cabe mencionar de paso que los 59 pacientes (15 por ciento) que tuvieron una o más alteraciones neurológicas, presen-

taron entre ellas trastornos de la memoria auditiva, estrabismo, convulsiones, disfunción cerebral mínima, trastornos de la percepción visual, nistagmo, desajustes mentales y conducta psicótica. Este mismo grupo de trabajo se refirió en otra publicación⁹ a que de los 405 niños estudiados que tenían enfermedad hemolítica por isoimmunización e hiperbilirrubinemia neonatal, 17 (4.2 por ciento) tuvieron pérdida de la audición sensorioneural de grado variable, que en tres pacientes fue unilateral. Este defecto auditivo ocurrió tanto en presencia como en ausencia de anomalías del sistema nervioso central y la frecuencia con que se observó en este estudio fue similar a la encontrada en un grupo de niños no seleccionados, con los cuales la variante consistió en que los hiperbilirrubinémicos tuvieron mayores desventajas educativas por el problema auditivo.

En casos de hiperbilirrubinemia no complicada con encefalopatía, Huchet y colaboradores,¹⁰ en un grupo de 204 niños examinados a los cinco años de edad, tras haber padecido tasas de 20 o más mg. por 100 ml. de bilirrubina sérica indirecta en la etapa neonatal inicial (primeros diez días), encontraron que no había mayor número de anomalías de transmisión en ellos que lo proporcionalmente habitual en una población no seleccionada (9 por ciento) y que tampoco existía relación entre anomalías de percepción y la tasa de bilirrubinemia máxima.

En cuanto al cociente intelectual, existen estudios de Day y Haines¹¹ en los que encuentran diferencia global de 5.7 puntos entre grupos de niños sanos y aquéllos que padecieron hiperbilirrubinemia neonatal, y al analizar sus datos relatan que aquellos pacientes que además

tuvieron anemia (menos de 15 g. de Hb por 100 ml.) fueron 8.9 puntos abajo y los más ictericos bajaron 14.5 puntos. Cuando se consideraron asociadas las cifras más bajas de hemoglobina (anemia) y la mayor ictericia, los pacientes estuvieron 23.1 puntos más abajo. Schiller y Silverman,¹² en cambio, no pudieron descubrir alguna diferencia significativa de lo normal en 110 niños que fueron seguidos durante tres años de su vida, nacidos de peso subnormal y cuyos niveles de bilirrubinemia neonatal estuvieron alrededor de 18 mg. por ciento en su acmé y tampoco Vuckovich y colaboradores,¹³ en un estudio longitudinal, por cuatro años, de un grupo de 61 niños, pudieron encontrar correlación entre el acmé de la bilirrubinemia sérica neonatal y trastornos psicológicos ni pruebas neurológicas practicadas a edades de seis meses, un año, tres años y cuatro años.

Los estudios de toxicidad de la bilirrubina se han centrado por razón natural en los efectos sobre las neuronas y el sistema nervioso central en general, pero se ha señalado que el intestino, la medula ósea, el riñón y el hígado están entre los tejidos extraneurales que sufren necrosis, degeneración citoplásmica y picnosis nuclear en niños que sufrieron *kernicterus*,¹⁴ y estas lesiones fueron repetidas en estudios experimentales en conejos, ratas, perros y gatos recién nacidos a los que se infundieron grandes cantidades de bilirrubina. Los efectos tóxicos de la bilirrubina son entonces difusos y ejercidos más fácilmente sobre procesos metabólicos y de síntesis que sobre órganos individuales especialmente susceptibles o tipos celulares. Nicol y colaboradores¹⁵ demostraron que la bilirrubina inhibe la formación de blastos de los linfocitos, que el efecto es

Cuadro 1 Características de los niños estudiados

| Nacimiento | No. | Hiperbilirrubinemia | |
|------------|-----|---------------------|-----|
| | | Con | Sin |
| A término | 70 | 41 | 29 |
| Pretérmino | 44 | 16 | 28 |
| Total | 114 | 57 | 57 |

más notorio a mayor concentración del pigmento y que es reversible ya que el cambiar el medio de cultivo a uno sin bilirrubina, se recupera progresivamente la capacidad de blastización.

Atrajeron nuestra atención las publicaciones de Nejedlá¹⁶ que informó sobre su observación de que la respuesta inmunológica en niños que sufrieron enfermedad hemolítica por isoimmunización materno-fetal y que fueron tratados mediante exanguinotransfusión, difiere de la de los niños que no tuvieron esa enfermedad, ya que la tasa de anticuerpos provocada por vacunas contra difteria, tétanos y tos ferina, así como los niveles séricos de globulina gamma resultaron significativamente más bajos que los que revelaron grupos de niños sanos tomados para comparación. Se especuló que las grandes cantidades de sangre recibidas durante la transfusión podían haber interferido en el desarrollo de la respuesta inmune, pero posteriormente se atribuyó a la bilirrubina el bajo nivel de los anticuerpos inducidos por la vacuna DPT.

Por haber sido la hiperbilirrubinemia la primera causa en la mortalidad de los 502 niños hospitalizados en la Sala de Neonatología del Hospital de Pediatría en el año de 1969, se planteó la necesidad de estudiar esta situación de déficit in-

munológico, pues aparentemente al riesgo elevado de padecer infecciones que determinan las condiciones ambientales de nuestro medio, se agregaría el menor efecto protector de las vacunas en ellos y dado que el sarampión es una infección viral que en México se adquiere tempranamente, según demuestran los estudios de Gutiérrez Trujillo y colaboradores,¹⁷ que encontraron positividad contra el sarampión en 50 por ciento de los niños de un año que estudiaron y cuyo curso es grave en las condiciones prevalentes, pues es una de las principales causas de muerte infantil, se consideró de interés observar el comportamiento de los niños hiperbilirrubinémicos en el periodo neonatal ante el estímulo vacunal del virus del sarampión, suponiendo que podían derivarse quizá modificaciones al manejo de las inmunizaciones en estos pacientes.

Los datos fundamentales de esta investigación se señalan a continuación:¹⁸

Se estudiaron 114 niños, 70 nacidos a término y 44 pretérmino (cuadros 1 y 2). A cada uno se le extrajeron 4 ml. de sangre por punción venosa, que se colectaron en jeringas estériles desechables y se procesaron para determinar la tasa de anticuerpos contra sarampión, empleando la técnica de la hemaglutinación.¹⁹

Cuadro 2 Edad al vacunarse los niños estudiados

| Meses de edad | Niños nacidos | |
|---------------|---------------|------------|
| | A término | Pretérmino |
| 6 a 9 | 25 | 24 |
| 10 a 12 | 18 | 13 |
| 13 a 15 | 26 | 6 |
| 16 | 1 | 1 |
| | 70 | 44 |

Cuadro 3 Comparación de la seroconversión de niños nacidos pretérmino y a término que cursaron con hiperbilirrubinemia

| | Suma | Observado | | Teórico | | (O-T) ² /T | |
|-----------|------|-----------|------------|-----------|------------|-----------------------|------------|
| | | A término | Pretérmino | A término | Pretérmino | A término | Pretérmino |
| Negativos | 5 | 3 | 2 | 3.6 | 1.4 | 0.100 | 0.257 |
| 1:4 | 4 | 2 | 2 | 2.9 | 1.1 | 0.279 | 0.736 |
| 1:8 | 8 | 3 | 5 | 5.8 | 2.2 | 1.352 | 3.564 |
| 1:16 | 16 | 12 | 4 | 11.5 | 4.5 | 0.022 | 0.056 |
| 1:32 | 22 | 21 | 1 | 15.8 | 6.2 | 1.711 | 4.361 |
| 1:64 | 2 | 0 | 2 | 1.4 | 0.6 | 1.400 | 3.267 |
| Total | 57 | 41 | 16 | 41.0 | 16.0 | 4.864 | 12.241 |

p = 0.005

Aquellos niños que no exhibían anticuerpos de esta clase fueron vacunados contra el sarampión 24 a 48 horas más tarde, aplicándoseles una dosis de la cepa Edmonston B del virus del sarampión sin globulina gamma. Cuatro semanas más tarde se obtuvo de los niños vacunados una segunda muestra de 4 ml. de sangre venosa para determinar la seroconversión (tasa de anticuerpos contra el sarampión) y evaluar la respuesta a la vacuna.

Se consideró hiperbilirrubinemia cuando la cifra de la fracción indirecta de bi-

lirrubina sérica, determinada por el método de Evelyn Malloy modificado,²⁰ fue mayor de 15 mg. por 100 ml. Para la evaluación estadística de los datos obtenidos se aplicó el método χ^2 .

Resultados y discusión

Al estudiar a los niños que tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal (cuadro 3), se demuestra que la respuesta de los nacidos a término es mayor que la de los nacidos pretérmino, la diferencia es estadís-

Cuadro 4 Seroconversión de niños nacidos a término con y sin hiperbilirrubinemia

| | Suma | Observado | | Teórico | | (O-T) ² /T | |
|-----------|------|-----------|-----|---------|------|-----------------------|--------|
| | | Con | Sin | Con | Sin | Con | Sin |
| Negativos | 7 | 3 | 4 | 4.1 | 2.9 | 0.295 | 0.417 |
| 1:4 | 2 | 2 | 0 | 1.2 | 0.8 | 0.533 | 0.800 |
| 1:8 | 3 | 3 | 0 | 1.8 | 1.2 | 0.800 | 1.200 |
| 1:16 | 19 | 12 | 7 | 11.1 | 7.9 | 0.073 | 0.103 |
| 1:32 | 27 | 21 | 6 | 15.8 | 11.2 | 1.711 | 2.414 |
| 1:64 | 12 | 0 | 12 | 7.0 | 5.0 | 7.000 | 9.800 |
| Total | 70 | 41 | 29 | 41.0 | 29.0 | 10.412 | 14.734 |

p = 0.001

Cuadro 5 Seroconversión de niños nacidos pretérmino con y sin hiperbilirrubinemia

| | Suma | Observado | | Teórico | | (O-T) ² /T | |
|-----------|------|-----------|-----|---------|------|-----------------------|-------|
| | | Con | Sin | Con | Sin | Con | Sin |
| Negativos | 5 | 2 | 3 | 1.8 | 3.2 | 0.022 | 0.012 |
| 1:4 | 3 | 2 | 1 | 1.1 | 1.9 | 0.736 | 0.426 |
| 1:8 | 6 | 5 | 1 | 2.2 | 3.8 | 3.564 | 2.063 |
| 1:16 | 10 | 4 | 6 | 3.6 | 6.4 | 0.044 | 0.025 |
| 1:32 | 17 | 1 | 16 | 6.2 | 10.8 | 4.361 | 2.504 |
| 1:64 | 3 | 2 | 1 | 1.1 | 1.9 | 0.736 | 0.426 |
| Total | 44 | 16 | 28 | 16.0 | 28.0 | 9.463 | 5.456 |

p = 0.01

ticamente significativa ($p = 0.005$), y radica fundamentalmente en que los nacidos a término responden predominantemente con tasas más altas (1:32) que los nacidos pretérmino (1:8).

Al comparar niños a término que tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal con niños a término que no tuvieron ese problema (cuadro 4), se observa mejor respuesta a la vacuna en los no hiperbilirrubinémicos; la diferencia es significativa estadísticamente ($p = 0.001$), y radica

fundamentalmente en la tasa de anticuerpos que alcanza más altas diluciones (1:64) en los que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal.

En el cuadro 5 se comparan niños nacidos pretérmino, unos con hiperbilirrubinemia neonatal y otros sin ella y también se encuentra diferencia significativa ($p = 0.01$), observándose que en los hiperbilirrubinémicos tienden a predominar las diluciones bajas (1:8), en tanto el grupo que no tuvo hiperbilirrubinemia

Cuadro 6 Seroconversión de niños nacidos a término con hiperbilirrubinemia neonatal, sometidos o no a exanguinotransfusión

| | Suma | Observado | | Teórico | | (O-T) ² /T | |
|-----------|------|-----------|----|---------|------|-----------------------|-------|
| | | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Negativos | 3 | 2 | 1 | 1.5 | 1.5 | 5.167 | 0.167 |
| 1:4 | 2 | 1 | 1 | 1.0 | 1.0 | 0.000 | 0.000 |
| 1:8 | 3 | 1 | 2 | 1.5 | 1.5 | 0.167 | 0.167 |
| 1:16 | 12 | 6 | 6 | 6.1 | 5.9 | 0.002 | 0.002 |
| 1:32 | 21 | 11 | 10 | 10.8 | 10.1 | 0.004 | 0.001 |
| 1:64 | — | — | — | — | — | — | — |
| Total | 41 | 21 | 20 | 21.0 | 20.0 | 0.340 | 0.337 |

p = 0.80

Cuadro 7 Seroconversión de niños nacidos pretérmino con hiperbilirrubinemia neonatal sometidos o no a exanguinotransfusión

| | Suma | Observado | | Teórico | | (O-T) ² /T | |
|-----------|------|-----------|----|---------|------|-----------------------|-------|
| | | Sí | No | Sí | No | Sí | No |
| Negativos | 2 | 1 | 1 | 0.6 | 1.4 | 0.267 | 0.114 |
| 1:4 | 2 | 0 | 2 | 0.6 | 1.4 | 0.600 | 0.257 |
| 1:8 | 5 | 0 | 5 | 1.6 | 3.4 | 1.600 | 0.753 |
| 1:16 | 4 | 1 | 3 | 1.3 | 2.7 | 0.069 | 0.033 |
| 1:32 | 1 | 1 | 0 | 0.3 | 0.7 | 1.633 | 0.700 |
| 1:64 | 2 | 2 | 0 | 0.6 | 1.4 | 3.267 | 1.400 |
| Total | 16 | 5 | 11 | 5.0 | 11.0 | 7.436 | 3.257 |

p = 0.06

neonatal alcanza diluciones mayores predominantemente (1:32).

Al considerar el efecto de la exanguinotransfusión sobre la seroconversión se encontró que en los nacidos a término (cuadro 6), no hay diferencia en la respuesta de los exanguinotransfundidos comparados con los que no lo fueron ($p = 0.80$) y tampoco se encuentra diferencia cuando se comparan entre sí niños nacidos pretérmino (cuadro 7) ($p = 0.06$), aunque en ésta el valor de p está cerca del límite de significación y dado que es corto el número de exanguinotransfundidos, parece necesario aumentarlo para que el dato sea más confiable.

Se separaron subgrupos según las tasas máximas de bilirrubinemia indirecta obtenida para determinar si a mayor cifra de ella correspondía menor respuesta a la vacuna. No se pudo establecer relación directa, ya que en los nacidos a término la proporción de respuesta 1:32 o más es similar en los que alcanzaron entre 16 y 20 mg. por 100 ml. con respecto a los que tuvieron bilirrubina indirecta entre 21 y 25 mg. por 100 ml. y si bien

se vislumbra respuesta de menor cuantía (1:16) en los que tuvieron entre 26 y 30 mg. por 100 ml. o más, el corto número de casos impide afirmar algo al respecto. En los nacidos pretérmino tampoco se contó con suficientes casos en cada grupo como para hacer observaciones valederas.

Del estudio de las tablas señaladas se deriva entonces que tanto la gestación breve (prematurez), como la hiperbilirrubinemia neonatal afectan la seroconversión producida por la vacuna contra el sarampión, en el sentido de limitar la respuesta a las tasas bajas de anticuerpos, ya que en tanto los niños nacidos a término reaccionan predominantemente con diluciones de 1:64, los nacidos pretérmino lo hacen con tasas de 1:32 o menos y en aquellos que padecieron hiperbilirrubinemia neonatal la diferencia se acentúa, ya que predominan las tasas de 1:16 o menos en los pretérmino, en tanto en los nacidos a término la respuesta predominante es 1:32.

Acerca de la seroconversión de menor magnitud observada en los pacientes pre-

término, ya desde 1952 Vahlquist y Nordbring,²¹ señalaron que la inyección de toxoide diftérico a niños prematuros al nacimiento producía menor respuesta que cuando se aplicaba a niños a término. Sin embargo, hicieron sus estudios aplicando el antígeno en los primeros diez días de vida del paciente.

Por otro lado, Dancis²² empleando como antígeno también toxoide diftérico, señaló que si bien existe menor respuesta de anticuerpos en los niños pretérmino cuando se vacunan en los días inmediatos a su nacimiento, esa diferencia no es estadísticamente significativa y además, si se vacunan niños nacidos pretérmino a una edad que correspondería a la fecha de su nacimiento a término, responden con una tasa de anticuerpos mayor a la de niños nacidos a término vacunados al nacimiento, por lo que aparentemente la capacidad del organismo para formar anticuerpos es mejor conforme aumenta la edad.

No se pudo encontrar referencias del comportamiento de los nacidos pretérmino cuando se estimulan con vacunas a edades entre 6 y 16 meses, como son las de nuestro grupo de pacientes. Así entonces creemos que es interesante el hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa de la respuesta de quienes nacieron pretérmino con respecto a los nacidos a término cuando se les estimula con vacuna antisarampión, ya que señala que los efectos del nacimiento pretérmino parecen prolongarse por muchos meses en este aspecto, por más que ello no deba interpretarse *a priori* como mecanismo de defensa humoral deficiente, puesto que existen anticuerpos y quizá a esas tasas bajas resulten suficientemente eficaces.

En cuanto al efecto de la hiperbilirrubinemia es interesante observar que, como sucedió cuando se aplicaron antígenos bacterianos como son los toxoides difteriat-pertusis-tétanos (DPT), la respuesta a un antígeno viral como el de la vacuna del sarampión es también menor, pues tanto en nacidos a término como en nacidos pretérmino limita la seroconversión como se observa en los cuadros 4 y 5, ya que en los nacidos a término los hiperbilirrubinémicos alcanzan diluciones máximas de 1:32, en tanto que los no hiperbilirrubinémicos muestran predominantemente diluciones 1:64 y en los nacidos pretérmino la seroconversión es aún más baja, ya que en los hiperbilirrubinémicos predominan las tasas de 1:8, en tanto en los no hiperbilirrubinémicos son de 1:32, manifestándose así la asociación de ambos factores como limitantes de la respuesta inmunológica.

Se aprovechó el material de la anterior investigación para analizar por inmunodifusión los sueros, determinando las tasas de inmunoglobulinas y su evolución en relación a la duración de la gestación (nacimiento pretérmino o a término), a la edad extrauterina, a la existencia o no de hiperbilirrubinemia neonatal y al estímulo antigénico del virus del sarampión.

Se agregaron a los 117 niños anteriormente estudiados 44 más, hiperbilirrubinémicos en su etapa neonatal, 25 de ellos nacidos pretérmino y 19 a término cuyas edades eran de 7 meses a 8 años. A estos 44 se les tomó sangre venosa una sola vez para la determinación de inmunoglobulinas mediante la prueba de inmunodifusión.

En el cuadro 8 (niños que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal) puede observarse que antes de la aplicación de la

Cuadro 8 Efecto de la vacuna antisarampionosa sobre la tasa de IgG en lactantes que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal

| Edad (meses) | | | Antes | Después |
|--------------|-------------------|--------|-----------------|---------------------------|
| 6 a 12 | <i>Pretérmino</i> | n.: | 24 | 17 |
| | | mg. %: | 1 145.0 ± 259.9 | 994.1 ± 155.5 |
| 12 a 18 | <i>A término</i> | n.: | 35 | 26 |
| | | mg. %: | 768.9 ± 303.5 | 996.9 ± 288.0 p < 0.01 |

vacuna contra el sarampión, la tasa de IgG en los nacidos a término fue de 768.9 ± 303.5 mg. por 100 ml. y después de la vacuna se elevó a 996.9 ± 288.0 mg. por 100 ml., diferencia estadísticamente significativa (p < 0.01). En los nacidos pretérmino la tasa de IgG antes de aplicar la vacuna contra sarampión fue de 1 145.0 ± 259.9 mg. por 100 ml. y después de aplicada la vacuna fue de 994.1 ± 155.5 mg. por 100 ml.

Esto implica que los nacidos a término que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal responden bien al estímulo antigénico elevando sus cifras de IgG. Los nacidos pretérmino que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal aun antes de la vacunación ya mostraban cifras elevadas

de IgG, las que conservan después de la aplicación del estímulo vacunal.

En el cuadro 9 se observan los datos encontrados en lactantes que tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal y puede apreciarse que el estímulo de la vacuna no aumenta la tasa de IgG (p > 0.05), que se mantiene en cifras bajas tanto en los nacidos a término (707.3 — 735.7 vs 610.7 — 675.0) como en los nacidos pretérmino (635.0 — 667.5 vs 620.0 — 694.0).

En el cuadro 10 se separan los datos correspondientes a niños nacidos pretérmino, con objeto de observar si esa condición es un factor de variación. Puede verse que en los que tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal, las cifras de IgG no

Cuadro 9 Efecto de la vacuna contra sarampión sobre la tasa de IgG en lactantes que padecieron hiperbilirrubinemia neonatal

| Meses de edad | Antes | | Después | | |
|-------------------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 6 a 12 | 13 a 18 | 6 a 12 | 13 a 18 | |
| <i>Pretérmino</i> | n.: | 8 | 7 | 5 | |
| | mg. %: | 635.0 ± 232.6 | 667.5 ± 174.0 | 620.0 ± 186.5 | 694.0 ± 229.5 |
| <i>A término</i> | n.: | 28 | 27 | 14 | 14 |
| | mg. %: | 707.3 ± 285.7 | 735.7 ± 182.5 | 610.7 ± 180.4 | 675.0 ± 156.2 |

p > 0.05

Cuadro 10 Efecto de la hiperbilirrubinemia neonatal sobre la tasa de IgG de lactantes nacidos pre-término

| Meses de edad | Hiperbilirrubinémicos | | No hiperbilirrubinémicos | |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------|---------|
| | 6 a 12 | 13 a 18 | 6 a 12 | 13 a 18 |
| <i>Antes de vacuna</i> | n.: 8 mg. %: 635.0 ± 232.6 | 8 667.5 ± 174.0 | 24 1 145.0 ± 259.9 | — |
| | | ↓ p > 0.05 | | |
| <i>Después de vacuna</i> | n.: 7 mg. %: 620.0 ± 186.5 | 5 694.0 ± 229.5 | 17 994.1 ± 155.5 | — |

se modifican como respuesta al estímulo de la vacuna contra el sarampión ($p > 0.05$); en cambio si se comparan los que tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal con los que no la tuvieron, las tasas de IgG son claramente superiores en los que no la tuvieron tanto antes (635.0 vs 1 145.0) como después del estímulo vacunal (620.0 vs 994.1) y ello es estadísticamente significativo ($p < 0.01$).

En el cuadro 11 se concentran los datos de niños nacidos a término. En los hiperbilirrubinémicos no se observa modificación significativa ($p > 0.05$) entre las tasas de IgG registradas antes de la

vacuna con respecto a las registradas después de la vacuna. En cambio, en los que no padecieron hiperbilirrubinemia neonatal hay un incremento estadísticamente significativo ($p < 0.01$) entre la tasa de IgG registrada antes de la vacuna (768.9 ± 303.5) en relación a la registrada después del estímulo vacunal (996.9 ± 288.0). Así mismo, si se compara la tasa de IgG entre hiperbilirrubinémicos y no hiperbilirrubinémicos, la diferencia no alcanza valores estadísticamente significativos antes de la vacuna ($p > 0.05$) pero sí se encuentran posteriormente a su aplicación ($p < 0.01$).

Cuadro 11 Efecto de la hiperbilirrubinemia neonatal sobre la tasa de IgG en lactantes nacidos a término

| Meses de edad | Hiperbilirrubinémicos | | No hiperbilirrubinémicos | |
|--------------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------|
| | 6 a 12 | 13 a 18 | 6 a 12 | 13 a 18 |
| <i>Antes de vacuna</i> | n.: 28 mg. %: 707.3 ± 285.7 | 27 735.7 ± 182.5 | 35 — | 768.9 ± 303.5 |
| | | | | p > 0.05 |
| <i>Después de vacuna</i> | n.: 14 mg. %: 610.7 ± 180.4 | 14 675.0 ± 156.2 | 26 — | 996.9 ± 288.0 |

Cuadro 12 Tasas de inmunoglobulinas séricas IgA-IgM en lactantes nacidos a término

| | | Edad 12 a 18 meses | | | |
|---------------------------------------|--------|--------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | IgA | | IgM | |
| | | Antes | Después | Antes | Después |
| <i>Hiperbilirru- binémicos</i> | n.: | 27 | 14 | 27 | 14 |
| | mg. %: | 56.9 ± 22.1 | 46.1 ± 19.1 | 84. ± 38.7 | 71.4 ± 28.3 |
| | | p > 0.05 | | p > 0.05 | |
| <i>No hiperbilirru- binémicos</i> | n.: | 35 | 26 | 35 | 26 |
| | mg. %: | 51.6 ± 19.9 | 46.0 ± 21.0 | 71.1 ± 27.3 | 68.6 ± 25.2 |
| | | p > 0.05 | | p > 0.05 | |

En los cuadros 12 y 13 se anotan los datos sobre IgA e IgM y se observa que las diferencias entre hiperbilirrubinémicos y no hiperbilirrubinémicos no son significativas estadísticamente en nacidos a término ni en nacidos pretérmino.

En el cuadro 14 se puede seguir la evolución de las tasas de IgG a través del tiempo en nacidos pretérmino y se observa

en cuanto a éstas un aumento progresivo que va en los hiperbilirrubinémicos de 635.0 mg. por 100 ml. en el grupo de 6 a 12 meses de edad, a 667.5 en el grupo de 13 a 18 meses; a 908.0 en el grupo de 18 a 24 meses, a 1 066.0 en el grupo del tercer año de vida y a 1 151.0 en los niños de más de tres años de edad. En quienes no padecieron hiper-

Cuadro 13 Tasas de inmunoglobulinas séricas IgA-IgM en lactantes nacidos pretérmino

| | | Edades de 12 a 18 meses | | | |
|--------------------------------------|--------|-------------------------|-------------|--------------|-------------|
| | | IgA | | IgM | |
| | | Antes | Después | Antes | Después |
| <i>Hiperbilirru- binémicos</i> | n.: | 16 | 12 | 16 | 12 |
| | mg. %: | 59.0 ± 26.4 | 45.3 ± 23.5 | 113.5 ± 57.7 | 92.3 ± 43.6 |
| | | p > 0.05 | | p > 0.05 | |
| <i>No hiperbili- rubinémicos</i> | n.: | 24 | 17 | 24 | 17 |
| | mg. %: | 54.9 ± 19.1 | 47.1 ± 17.8 | 90.8 ± 30.7 | 88.2 ± 32.4 |
| | | p > 0.05 | | p > 0.05 | |

Cuadro 14 Evolución cronométrica de IgG en hiperbilirrubinémicos

| Edad (meses) | Nacidos a término | Nacidos pretérmino |
|--------------|-------------------|--------------------|
| | mg. % | mg. % |
| 6 a 12 | 707.3 | 635.0 |
| 13 a 18 | 735.7 | 667.5 |
| 19 a 24 | 1 144.0 | 908.0 |
| 25 a 36 | — | 1 066.0 |
| Más de 37 | — | 1 151.0 |

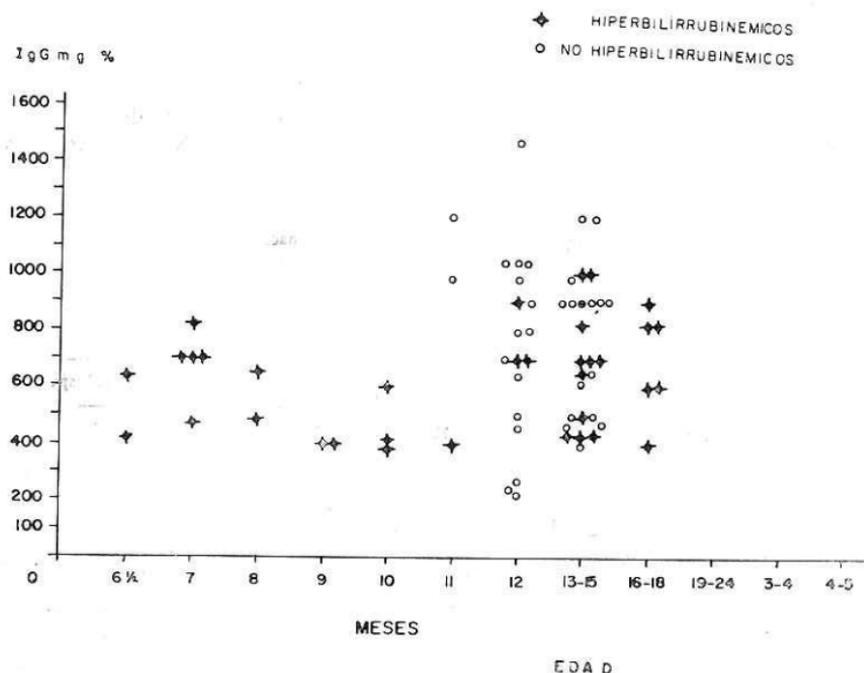
bilirrubinemia neonatal ya desde los 6 meses de edad se registran cifras de 994.1 mg. por 100 ml.

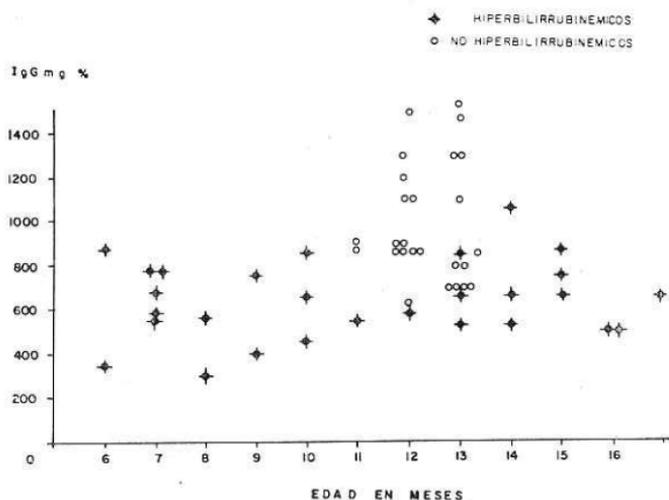
En los nacidos a término, las cifras son

1 Niveles de IgG en lactantes nacidos a término, antes de estímulo vacunal.

también progresivamente mayores como puede verse: 707.3 en el grupo de 6 a 12 meses de edad, 735.7 en el grupo de 13 a 18 meses y 1 144.0 en el grupo de 19 a 24 meses de edad.

En las figuras 1, 2 y 3 es posible apreciar la ubicación individual de los casos según su magnitud y en relación a la edad extrauterina y al efecto de la vacuna antisarampión. En el cuadro 15 se exponen los datos que permiten observar que de los nacidos pretérmino que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal, los de 12 meses de edad o menos, uno de 25 (4 por ciento) queda por debajo del nivel de 600 mg. por ciento; los dos casos entre 13 y 15 meses de edad tienen cifras superiores a 600 mg. por 100 ml. Es





decir, uno de veintisiete (3.5 por ciento) registró menos de 600 mg. por 100 ml. de IgG.

De los nacidos pretérmino con hiperbilirrubinemia neonatal, en cambio, 4 de 11 (36 por ciento) cuya edad era de 6 a 12 meses quedan por abajo del nivel de 600 mg. por 100 ml. de IgG; 3 de 12 (25 por ciento) del grupo cuya edad era de 13 a 24 meses se ubican en la misma posición, lo que sumado significa que 7 de 23 (30.4 por ciento) de los menores de 24 meses quedan abajo del nivel de 600 mg. por 100 ml. En los

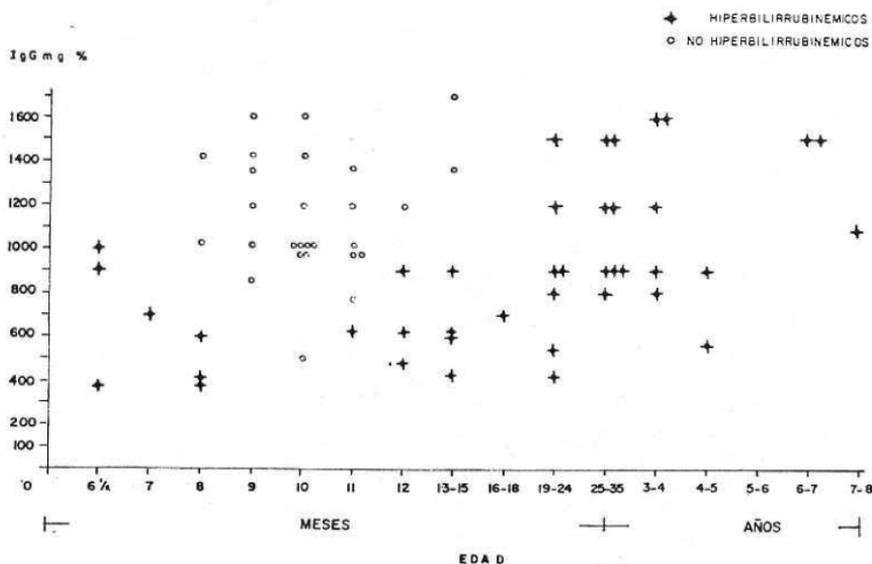
2 Niveles de IgG en lactantes nacidos a término, después de vacuna contra el sarampión.

mayores de 25 meses de edad, en cambio, sólo uno de 18 (5.2 por ciento) se ubica abajo del nivel señalado.

En los nacidos a término que fueron hiperbilirrubinémicos cuando neonatos 8 de 18 (44.4 por ciento), cuya edad fluctuaba entre 6 y 12 meses y 5 de 18 (27.75 por ciento), de edades entre 13 y 18 meses, se ubican por abajo del nivel de 600 mg. por 100 ml.; es decir 13 de 36 (35 por ciento) quedan en esa posición. De los que no tuvieron hiperbilirru-

Cuadro 15 Proporción de niños con niveles abajo de 600 mg. por 100 ml. antes del estímulo vacunal

| Edad (meses) | Nacidos pretérmino | | | | Nacidos a término | | | |
|--------------|-----------------------|-------|--------------------------|------|-----------------------|--------|--------------------------|--------|
| | Hiperbilirrubinémicos | | No hiperbilirrubinémicos | | Hiperbilirrubinémicos | | No hiperbilirrubinémicos | |
| < 12 | 4/11 | 36% | 1/25 | 4% | 8/18 | 44% | 10/32 | 31.25% |
| 13 > | 3/12 | 25% | 0/2 | 0% | 5/18 | 27.75% | 1/6 | 16.66% |
| Total | 7/23 | 30.4% | 1/27 | 3.5% | 13/36 | 35% | 11/38 | 29.5% |



3 Niveles de IgG en lactantes nacidos pretérmino, antes de estímulo vacunal.

binemia neonatal y cuyas edades fluctuaban entre 11 y 15 meses, 10 de 32 niños (31.25 por ciento) registraron cifras de IgG menores de 600 mg. por 100 ml.

Cuadro 16 Proporción de niños con niveles de IgG abajo de 600 mg. por ciento después del estímulo vacunal

| Nacidos pretérmino | | Nacidos a término | |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Hiperbilirrubinémicos | No hiperbilirrubinémicos | Hiperbilirrubinémicos | No hiperbilirrubinémicos |
| 6 de 11 | 0 de 17 | 13 de 28 | 0 de 26 |
| 55% | 0% | 45% | 0% |

y de aquellos de 16 a 18 meses uno de 6 (16.66 por ciento) quedó en esa situación.

Después de que recibieron vacuna contra el sarampión (cuadro 16) todos los que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal, los 17 que habían nacido pretérmino y los 26 nacidos a término en quienes se determinaron IgG, tuvieron cifras mayores de 600 mg. por 100 ml. De los hiperbilirrubinémicos en cambio, después del estímulo vacunal 6 de 11 pretérmino (55 por ciento) y 13 de 28 nacidos a término (45 por ciento) quedaron ubicados con cifras menores de 600 mg. por 100 ml. de IgG.

Si se comparan los promedios de IgG encontrados en los casos de esta serie con datos de la literatura internacional se puede ver que a pesar de la variabilidad de ellos y de las distintas etapas de edad que cada uno comprende, es

posible establecer que los márgenes de variación son similares a los encontrados en el presente estudio y que los promedios también lo son, aunque para edades de 6 a 12 meses resulten algo menores. La evolución de los promedios de IgG a través del tiempo hace ver también que siguen una secuencia normal.

Las diferencias se establecen claramente cuando se comparan las cifras de IgG de los que padecieron hiperbilirrubinemia neonatal con las de aquellos que no la padecieron, tanto en los nacidos a término (707.3 mg. por 100 ml. contra 768.9 mg. por 100 ml.) como en los nacidos pretérmino (635.0 mg. por 100 ml. contra 1 145 mg. por 100 ml.) y entre ellos mismos cuando se considera la respuesta al estímulo vacunal, ya que mientras los hiperbilirrubinémicos, tanto nacidos pretérmino como a término, prácticamente conservan sus cifras promedio y el margen de variación después de la vacunación, los no hiperbilirrubinémicos nacidos a término elevan considerablemente tanto el promedio como el margen de variación, así en su cifra mínima como en su cifra máxima, mientras en los nacidos pretérmino, cuyo promedio ya estaba en cifras máximas se conserva y la cifra mínima del margen de variación se eleva a más de 600 mg. por 100 ml.

De estas observaciones cabe inferir que la hiperbilirrubinemia neonatal es un factor limitante de la respuesta inmunológica, tanto natural (datos obtenidos antes de la vacunación contra el sarampión) como artificial (datos posteriores al estímulo vacunal).

Si se considera, como se hace en la literatura internacional²³ un nivel de 600 mg. por 100 ml. como el límite mínimo o inferior de lo normal y se observa que

36 por ciento de los hiperbilirrubinémicos nacidos pretérmino e igual porcentaje de los nacidos a término quedaron por abajo de esta cifra, mientras 64 por ciento registraron promedios por encima de ese nivel, es posible inferir que el efecto limitante no es absoluto, sino que afecta a cierto número de los pacientes.

Que de los pacientes no hiperbilirrubinémicos, tanto los nacidos pretérmino como los nacidos a término sólo en 4 por ciento se registren cifras menores que 600 mg. por 100 ml., apoyaría el concepto de que la hiperbilirrubinemia es un factor deprimente de la respuesta inmunológica y no lo desvirtúa el hecho de que 31.25 por ciento de los nacidos a término que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal registren también cifras promedio de IgG menores de 600 mg. por 100 ml. entre los 12 y 15 meses de edad, pues estas cifras cambian radicalmente cuando dichos niños son vacunados contra el sarampión, ya que los 26 que recibieron la vacuna registraron cuatro semanas después cifras mayores de 600 mg. por 100 ml. Ello hace pensar que la falta de estímulo antigénico condiciona la limitación de la respuesta inmunológica.

La elevación progresiva de las cifras promedio de IgG conforme la edad de estos niños va siendo mayor, que lleva a que después de dos años de edad sólo 5.2 por ciento de los hiperbilirrubinémicos nacidos pretérmino y ninguno de los nacidos a término tengan cifras menores de 600 mg. por 100 ml., hace notar que se trata de un fenómeno reversible.

Parece adecuado inferir, resumiendo las observaciones señaladas, que los límites de variación tan amplios de las cifras de IgG séricas encontrados en los primeros 24 meses de la vida obedecen en buena

parte a que la respuesta inmunológica normal se ve distorsionada por diferentes condiciones como son la falta de estímulo antigénico y la hiperbilirrubinemia neonatal, por ejemplo. Estos factores afectan a una considerable parte de los niños de nuestro estudio, en el sentido de evitar que alcancen en su momento oportuno el nivel mínimo de 600 mg. por 100 ml. tomado como el límite inferior de lo normal al cual llegan posteriormente todos, señalando lo transitorio de este efecto.

Se ha señalado que existe una forma transitoria de hipogammaglobulinemia en la infancia²³ que se supera generalmente al año de edad, pero que en ocasiones se prolonga anormalmente hasta cerca del segundo año de vida, sin que se conozca la causa. Se piensa que el fenómeno se debe a insuficiente experiencia antigénica en calidad y cantidad o a retraso en la desrepresión del gen operador de la síntesis de IgG o bien inhibición por mínúsculas partículas de IgG maternas. Posiblemente, los hallazgos presentados en este trabajo permiten atribuir a la hiperbilirrubinemia neonatal una participación etiológica en la prolongación de esa hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

Así entonces, el estudio de estos fenómenos sirve para conocer con mayor precisión la fisiología y la fisiopatología del ser humano, de la misma manera que ha sucedido, por ejemplo, con los estudios antropométricos que relacionan las medidas pondoestaturales con la edad gestacional y que permiten la elaboración de curvas de crecimiento y el registro de los casos,²⁴⁻²⁶ de manera que se ha logrado comprobar que de los llamados prematuros, con base en un peso corporal al

nacimiento menor de 2 500 g., una tercera parte de ellos no es realmente producto de un nacimiento pretérmino sino víctima de factores limitantes de su crecimiento intrauterino o sea que son neonatos enfermos, desnutridos *in utero*. Así, cierto número de los lactantes que tardan en alcanzar las cifras mínimas normales de IgG, reflejan el efecto de situaciones como hiperbilirrubinemia neonatal y no son solamente variantes de la normalidad por falta de estímulo antigénico.

La diferencia encontrada en los niños que no tuvieron hiperbilirrubinemia neonatal, que es aparentemente contradictoria porque la cifra promedio de IgG de 1 222 mg. por 100 ml. de los nacidos pretérmino es claramente superior a los 779 mg. por 100 ml., que es el promedio de los nacidos a término, se la explica porque las condiciones que rodean la gestación, el nacimiento y las primeras semanas de vida de los que nacen antes del término normal son francamente agresivas, favorecen la infección y cuando no ocasionan la muerte, se han constituido en estímulo importante para el desarrollo de los mecanismos inmunológicos de defensa. En efecto, el acortamiento del periodo gestacional reduce la detección de IgG al feto; frecuentemente se anticipa el nacimiento, porque existen privaciones nutricionales, agresiones infecciosas intrauterinas o problemas hipóxicos. Es común que estos homigénitos provengan de madres de nivel socioeconómico bajo, carezcan de atención prenatal y los partos sucedan en los domicilios o en sanatorios donde no existen condiciones antisépticas adecuadas. Generalmente este tipo de neonatos se ve sometido a diversas maniobras de reanimación, de exploración y de manejo tendientes a crearles condiciones

adecuadas para su sobrevivencia; se mantienen en hospitales por varias semanas y están por tanto expuestos a ser agredidos por gérmenes mucho más fácilmente que los niños nacidos a término que no requieren hospitalización y que generalmente no han sufrido las condiciones agresivas, como las señaladas, ligadas al nacimiento pretérmino.

Los trabajos que constituyen la base de la presente comunicación fueron realizados por el autor en colaboración con el doctor Juan Ruiz Gómez, jefe del Laboratorio Nacional de Virología del Instituto Mexicano del Seguro Social y en ellos colaboraron el doctor José Alonso Orozco cuando residente del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional y la señorita QFB María Teresa Alvarez, del propio hospital.

El señor doctor Ernesto Díaz del Castillo Calzada recibió el título de médico cirujano de la Universidad Nacional Autónoma de México en 1959. Obtuvo su adiestramiento en pediatría en el Hospital Infantil de México durante el año de 1951 y efectuó sus estudios de Maestría en Ciencias Médicas en 1970 y 1971 y el grado correspondiente en 1972. Es profesor de Clínica de Pediatría en la Facultad de Medicina desde 1966 y autor del libro *Clínica y patología del recién nacido*, así como de numerosas contribuciones en la literatura periódica. Después de ser director del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, ejerce actualmente el cargo de jefe del Departamento de Enseñanza del IMSS. La Academia Nacional de Medicina lo recibió como socio numerario el 10. de noviembre de 1972.

REFERENCIAS

1. Odell, G. B.: *Studies in kernicterus. The protein binding of bilirubin.* J. Clin. Invest. 38:823, 1959.
2. Powell, L. W.; Hemingway, E.; Billing, B. H., y Sherlock, S.: *Gilbert syndrome. A study of 42 families.* New Engl. J. Med. 277: 1108, 1967.
3. Hsia, D. Y. Y.; Riabov, S., y Dowben, R. M.: *Inhibition of glucuronose transferase by steroid hormones.* Arch. Biochem. Biophys. 103:181, 1963.
- 3a. Lokietz, H.; Dowben, R. M., y Hsia, D. Y. Y.: *Studies on effect of novobiocin on glucuronoyl transferase.* Pediatrics 32:47, 1963.
4. Bakken, A. F.: *Regulation of hemeoxygenase activity in late fetal life and early newborn life.* México, XIII Congreso Internacional de pediatría, 1968, vol. 1, p. 247.
5. Bowen, W. R., y Waters, W. J.: *Bilirubin encephalopathy. Studies related to the site of inhibitory action of bilirubin on brain metabolism.* Amer. J. Dis Child. 93:21, 1957.
6. Zetterström, R., y Ernster, L.: *Bilirubin and uncoupling of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria.* Nature 178:1333, 1956.
7. Schenker, S.; McCandless, D. W., y Zollman, P.: *Studies of cellular toxicity of unconjugated bilirubin in kernicterus brain.* J. Clin. Invest. 45:1213, 1966.
8. Hyman, C. B.: *CNS abnormalities after neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia.* Amer. J. Dis. Child. 117:395, 1969.
9. Keaster, J.; Hyman, C. B., y Harris, I.: *Andiologic problems after neonatal hyperbilirubinemia.* Amer. J. Dis. Child. 117:406, 1969.
10. Huchet, J.; Moatti, F.; Pino, F.; Deby, L.; André, R., y Eyries, C.: *Hiperbilirubinemia neonatale et audition.* Arc. Fr. Ped. 1969, p. 219.
11. Day, R., y Haines, M. D.: *Intelligence quotients of children recovered from erythroblastosis fetalis since the introduction of exchange transfusion.* Pediatrics 13:333, 1954.
12. Schiller, J. G., y Silverman, W. A.: *Uncomplicated hyperbilirubinemia of prematurity.* Amer. J. Dis. Child. 101:587, 1961.
13. Vuckovich, D. M.: *The influence of serum bilirubin levels upon the ultimate development of low birth weight infants.* J. Ment. Def. Res. Cit. por Hsia, en: Ped. Clin. North Amer. 12:720, 1965.
14. Bernstein, J., y Landing, B. H.: *Extranuclear lesions associated with neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus.* Amer. J. Path. 40: 371, 1962.
15. Nicol, P.; Ponzone, A.; de Sanctis, C.; Zanetti, P., y Fabris, C.: *Azione della bilirubina in vitro. Sui linfociti di neonato.* Atti. XXXII Congr. Naz. Soc. It. Ped. 1967.
16. Nejedla, Z.: *The effect of exchange transfusion on development of immunological factors.* Vox Sang. 12:118, 1967.
17. Gutiérrez Trujillo, G.; Ruiz, J.; Bustamante, M. E., y Alvarez, Ma. F.: *Encuesta serológica en niños de la ciudad de México.* GAC. Méd. Méx. 100:1169, 1970.
18. Ruiz Gómez, J., Díaz del Castillo, E.; Alonso Orozco, J.; Alvarez, M. T.: *Seroconversión en niños ictericos en el periodo neonatal*

después de aplicación de vacuna contra el sarampión. Por publicarse.

19. Enders, J. F.: *Measles virus (rubeola)*. En: *Diagnostic procedures of viral and rickettsial diseases*. 3a. ed. Lennette, E. y Schmidt, N. J. (Eds.). Amer. Pub. Health. Assoc. Inc. Nueva York, 1964, p. 528.
20. Método Evelyn Malloy modificado. *Stand. Meth. Clin. Chem.* 5:65, 1965.
21. Vahlquist, B., y Nordbring, F.: *The effect of diphtheria immunization of newborn premature*. *Acta Paed. Scand.* 41:53, 1952.
22. Dancis, J.: *Antibody formation in the premature*. *Pediatrics* 12:151, 1953.
23. Pérez Tamayo, R.; Larralde, C., y Kretschmer, R.: *Inmunopatología*. México, Prensa Médica Mexicana, 1968, p. 117.
24. Battaglia, F. C., y Lubchenco, L. O.: *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age*. *J. Pediat.* 71: 159, 1967.
25. Babson, S. G.; Behrman, R. E., y Lessel, R.: *Fetal growth; liveborn birth weights for gestational age of white middle-class infants*. *Pediatrics* 45:937, 1970.
26. Jurado García, E.: *El crecimiento intruterino. Evolución del peso y la longitud corporal fetal en la ciudad de México*. *Bol. Méd. Hosp. infant.* (Méx.). 27:163, 1970.

COMENTARIO OFICIAL

EDUARDO JURADO-GARCÍA *

El grave problema que representa la extravasación de la bilirrubina, se ha ido documentando en las últimas décadas, especialmente por lo que a la lesión de las células neuronales se refiere y fundamentalmente en cuanto a la etapa neonatal.¹

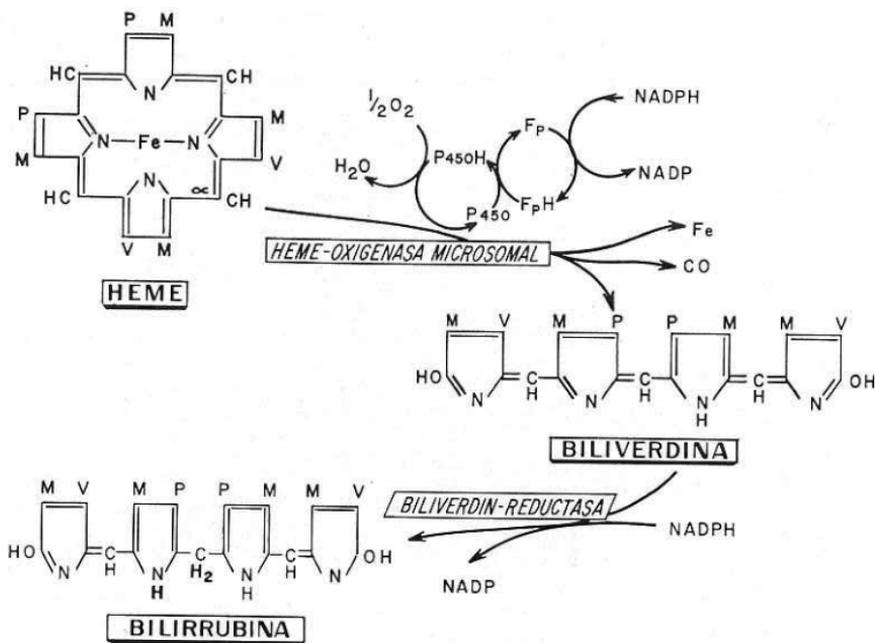
La molécula de bilirrubina se diferencia de su antecesor metabólico inmediato, la biliverdina —que por cierto no es tóxica²—, en la presencia de dos átomos de hidrógeno que se ubican, el uno saturando las valencias del nitrógeno del segundo anillo pirrólico y el otro transformando el puente metínico central en puente metileno (fig. 1). Al parecer esta hidrogenación de la molécula es la que se transforma en una sustancia altamente tóxica que, al penetrar al interior de una célula, hace evidente cierta afinidad por las estructuras "hermanas" de los núcleos prostéticos de las biomoléculas citocromos, interfiriendo de algún modo con su actividad metabólica de transporte de electrones y generadora de moléculas "almacén de energía biológicamente útil",³ provocando así un bloqueo de la llamada "respiración celular" y conduciendo a la muerte de la célula.

* Académico numerario. Hospital del Niño, Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez.

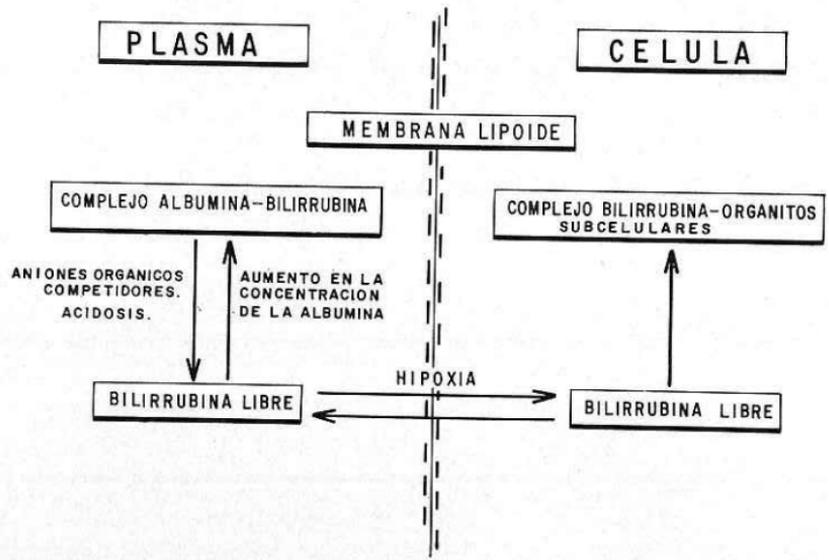
La invasión de las células de un organismo por la bilirrubina está supeditada fundamentalmente a la concentración molecular alcanzada en el líquido intersticial y a su mayor o menor riqueza en lípidos.⁴

Varios factores, que a veces no se toman en cuenta al momento de valorar la hiperbilirrubinemia, influyen de modo decisivo sobre la migración de la bilirrubina fuera del cauce intravascular. La figura 2 hace ver los principales de entre ellos. Tales factores adquieren una gran importancia durante la etapa neonatal inmediata (primera semana de vida) y sobre todo en los nacidos antes de las 37 semanas de gestación y pueden explicar que algunos recién nacidos desarrollen el cuadro de la encefalopatía hiperbilirrubínica aun con niveles tan bajos de bilirrubina libre en sangre circulante como 8 mg/100 ml. de plasma⁵ y otros, ostentando cifras tan altas como 25 mg./100 ml. de plasma, no muestren ningún signo aparente de la invasión celular por la bilirrubina.⁶

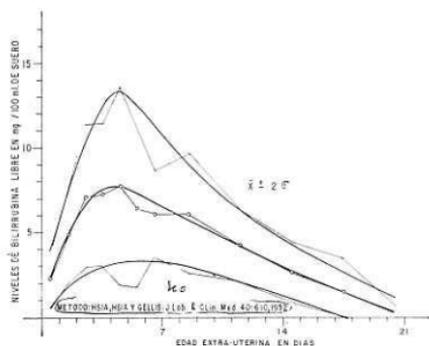
Siendo la etapa neonatal aquella en que se suceden a un ritmo acelerado los cambios que implica la adaptación a la vida extrauterina, los niveles de bilirrubina en la sangre circulante adquieren significado diferente en función de la edad,⁷⁻⁹ tanto extrauterina, como



1 Síntesis de la bilirrubina.



2 Factores que determinan la migración de la bilirrubina fuera del cauce vascular.



3 Bilirrubinemia neonatal en prematuros. Niveles de bilirrubina libre en 37 prematuros eutróficos y con evolución normal. (Método: Hsia, Hsia y Gellis, J. Lab. & Clin. Med. 40:610, 1952.) (Fuente: Jurado García y col. Bol. Med. Hosp. infant. Mex., 27:141-162, 1970.)

se demuestra en la figura 3, como de la intra-uterina.

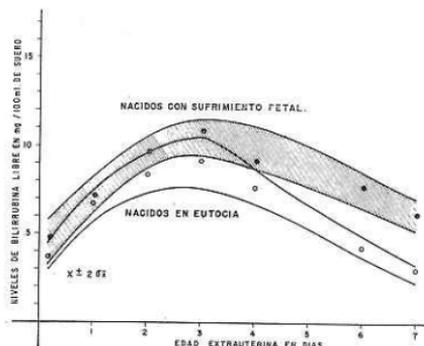
La figura 4 sirve para hacer ver que hay además condiciones asociadas que potencian el daño ocasionado por la bilirrubina y que con elevada frecuencia se presentan complicando la adaptación a la vida extrauterina del recién nacido, ya sea por patología materna, fetal o yatrógena. Conviene tomarlas muy en cuenta a la hora de valorar los efectos inmediatos o mediatos de la hiperbilirrubinemia, ya que pueden distorsionar la evaluación. Para aclarar lo dicho obsérvese la figura 5 en donde se comparan las características de la hiperbilirrubinemia en la primera semana de vida de



4 Mecanismos del daño neuronal por bilirrubina.

niños nacidos al término de la gestación con y sin sufrimiento fetal.⁷

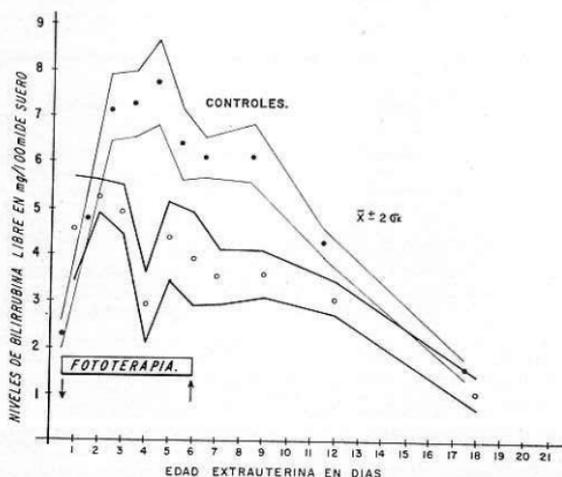
En su trabajo de ingreso a esta docta Academia, el señor doctor Ernesto Díaz del Castillo, nos llama la atención sobre la posibilidad de que no solamente la célula neuronal se dañe por la acción tóxica de la bilirrubina extravasada, sino que hay además otras células como las del intestino, la médula ósea, el riñón, el hígado¹⁰ y sobre todo las encargadas de la biosíntesis de anticuerpos, como son los linfocitos, las células plasmáticas y las células "madre," que también se ven agredidas y por lo tanto alteran su funcionamiento, limitando



5 Bilirrubinemia en la etapa neonatal. Influencia de las condiciones del parto sobre los niveles de bilirrubina libre en el suero de los nacidos al término de la gestación. (Método: Hsia, Hsia y Gellis, J. Lab. Clin. Med. 40:610, 1952.) (Fuente: Jurado García y col. Bol. Med. Hosp. infant. Mex. 19:157-172, 1962.)

la producción de anticuerpos específicos ante la presencia de los antígenos correspondientes, alteración que parece manifestarse aun a los 18 meses de la agresión inicial, incluso en los niveles de inmunoglobulinas G: revelando que "algo ha dañado el aparato intracelular encargado de la biosíntesis proteica en estas células, cuya vida media oscila de seis meses a varios años".

Por ser de tanta trascendencia los resultados que ahora nos muestra el nuevo académico, confío —en base al conocimiento personal que de él tengo— que en su actividad futura él y su grupo de trabajo nos vayan aclarando el



6 Bilirrubinemia neonatal en prematuros. Acción de la fototerapia continua durante los primeros días. (Fuente: Jurado García y col. Bol. Med. Hosp. infant., Mex., 27:141-162, 1970.)

complejo campo que ahora nos hacen enfocar y nos confirmen los hallazgos que hoy trae ante este ilustre grupo de académicos, ya que de hacerlo, seguramente será incalculable el valor de sus estudios.

Todo ello hace ver que como medida preventiva del daño intracelular hay que tratar de evitar que la bilirrubina alcance niveles altos dentro del sistema vascular y combatir con oportunidad la presentación de patología agregada en la etapa neonatal. Una medida útil en cuanto a lo primero es el empleo de las radiaciones lumínicas de 480 nm de longitud de onda en el ambiente del recién nacido, según se hace ver en la figura 6. Vale la pena tomarla en cuenta, ya que puede ser de mucha utilidad.

REFERENCIAS

- Schmid, R.: *Bilirubin metabolism in man*. New Engl. J. Med. 287:703, 1972.
- With, T. K.: *Bile pigments. Chemical, biological and clinical aspects*. Nueva York, Academic Press, 1968.
- Villee, C. A.: *The intermediary metabolism of human fetal tissues*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 19:186, 1954.
- Sass-Kortsak, A.: *Kernicterus*. Symposium en el IX Congreso Internacional de Pediatría. University of Toronto Press, 1959.
- Silverman, W. A.; Anderson, D. H., y Crozier, D. N.: *A difference in mortality rate*

and incidence of kernicterus among premature infants allowed to two prophylactic antibacterial regimens. Pediatrics 18:614, 1956.

- Campbell, C.: *Jaundice of prematurity*. Med. J. Australia 45:206, 1958.
- Jurado-García, E.; Grisard, N.; Moreno Ruiz, M. E.; Alvarez de los Cobos, J.; Parra, J. S., y Díaz Bensusen, S.: *La fototerapia en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal*. Bol. Med. Hosp. infant. (Méx.). 27:141, 1970.
- Jurado-García, E.; Alvarez de los Cobos, J.; Ortiz, R. F.; Méndez, N.; Aguilar Cázarez, J., y Ojeda, C. J.: *Estudios sobre la bilirrubinemia en el periodo neonatal. I. Valores al nacimiento y durante la primera semana de vida en el recién nacido a término*. Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.). 19:157, 1962.
- Jurado-García, E.; Alvarez de los Cobos, J.; Castro Abitia, H.; Méndez, N. C.; Ortiz, R. F., y Cárdenas, O. J.: *Estudios sobre la bilirrubinemia en el periodo neonatal. I. Valores en la sangre capilar del niño prematuro "aparentemente sano" desde el nacimiento hasta la séptima semana de vida*. Bol. Méd. Hosp. infant. (Méx.). 19:173, 1962.
- Bernstein, J., y Landing, B. H.: *Extranrenal lesions associated with neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus*. Amer. J. Path. 40: 371, 1962.
- Ruiz Gómez, J.; Díaz del Castillo, E.; Alonso Orozco, J., y Alvarez, T.: *Seroconversión por vacuna anti sarampión en niños que padecieron hiperbilirrubinemia neonatal*. XXXIII Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica, A. C. 1971.