

**Pregunta:** Efecto de la hiperbilirrubina sobre el sistema nervioso central

## **HIPERBILIRUBINEMIA SEVERA**

**ACTUALIZACIÓN - JULIO 2008 Dr. Haroldo Capurro**

### **INTRODUCCION**

El incremento de la hiperbilirrubinemia severa está reapareciendo dentro de la clínica y se han postulado hipótesis como el incremento de la lactancia materna, el alta hospitalaria temprana y la carencia de conciencia sobre el riesgo potencial de la hiperbilirrubinemia en neonatos de término. También la inmadurez hepática en pretérminos tardíos contribuye a aumentar la prevalencia, severidad y la duración en estos recién nacidos (1).

Por otro lado, los signos son inespecíficos y ello dificulta un diagnóstico temprano de una encefalopatía aguda.

Se debe intentar realizar un amplio reconocimiento en forma temprana ya que ello es la principal barrera para evitar una afección neurológica que puede ser irreversible. La demora en el tratamiento y permitir que la toxicidad de la bilirrubina no conjugada actúe sobre el sistema nervioso central lo puede ocasionar una disfunción neurológica con una alta posibilidad de secuelas permanente. El temprano diagnóstico es la base de un tratamiento emergente (2).

### **ENCEFALOPATIA BILIRRUBINICA**

La encefalopatía bilirrubínica neonatal (kernictero), es una injuria cerebral prevenible que causa discapacidad invalidante, como la parálisis cerebral y diferentes trastornos motores, auditivos y de lenguaje. La irreversibilidad del cuadro clínico y los costos que genera son devastadores, llevando muchas veces a la disrupción familiar.

Es el exceso de bilirrubina libre (no conjugada) la que atraviesa la barrera hemato-encefálica (muchas veces lesionada) y ello le facilita llegar al cerebro y producir daño en el núcleo basal y otras zonas cercanas al mismo. Cualquiera sea la causa de la hiperbilirrubinemia en neonatos prematuros o enfermos presentan frecuente disrupción de la barrera hemato-encefálica y ello puede llevar a la encefalopatía.

En una revisión del tema a principio de la década del 90 (3) la metodología corriente para el tratamiento de la severa hiperbilirrubinemia era a) Intentar estimular las enzimas de conjugación hepáticas usando drogas como el fenobarbital b) Intentar degradar la bilirrubina con fototerapia c) Exsanguíneo transfusión. Ya ha mediado de la década del 90, aparecieron estudios randomizados (4,5) que valoraban la administración de las tinmesoporfirina en la reducción del uso de la fototerapia y de la Exsanguíneo transfusión (EST) en neonatos de término y pretérmino.

*Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.*

## **OPCIONES TERAPEUTICAS**

Están basadas fundamentalmente en aspectos preventivos y que evitan el paso de la bilirrubina libre o no conjugada a través de la barrera hematoencefálica ya que una vez instalado el kernictero, solo podemos ofrecer intervenciones para la rehabilitación.

### EXANGUINEO TRANSFUSION (EST)

La seguridad de la EST ha sido estudiada por más de 40 años, y la mortalidad oscila entre 0,5 y 3,3% de los procedimientos. La complicación más frecuente es la sepsis que la mayoría de las veces sucede en niños de pretérmino o neonatos enfermos, siendo sus complicaciones menores en neonatos de término.

En cuanto a la morbilidad oscila entre 2,8 y 5,2% de los procedimientos realizados y entre ellos se encuentran los problemas hemodinámicos, respiratorios, hemorrágicos, metabólicos, vasculares y otros. Un estudio más reciente publicado por Jackson (6), encuentra que la mortalidad fue de 4,7%, pero 23,5% sufrieron serias complicaciones, de la cuales ¼ parte quedaban con secuelas permanentes.

### METALOPORFIRINAS

Su mecanismo de acción es inhibir la hem oxigenasa, limitando el catabolismo del hem y la formación de bilirrubina (Bb). Al inhibir este paso metabólico, se reducen los niveles de bilirrubina no conjugada y con ello el riesgo de encefalopatía y las secuelas a largo plazo.

Suresh (7) realizó una revisión sistemática que abarcó los años 1966-2003 que incluyó ensayos clínicos randomizados, con el fin de determinar la eficacia de las metaloporfirinas y conocer sus efectos adversos en los recién nacidos. La población reunió 170 niños de término o pretérmino menores de 28 días de vida con hiperbilirrubinemia no conjugada de cualquier causa y ninguno de ellos necesitó EST.

En el corto plazo, el pico máximo de Bb fue menor en el grupo tratado con metaloporfirinas que en los controles, hubo a su vez menor frecuencia de hiperbilirrubinemia severa, menor necesidad de fototerapia y menos duración de la hospitalización. No hubo reportadas muertes, kernictero ni necesidad de EST. Como efecto adverso se detectó algún rash cutáneo y anemia. No se conocen efectos a largo plazo

Por otro lado un trabajo de Reddy en el 2003, señala que una única inyección intramuscular de tin-mesoporfirina en neonatos de muy bajo peso, puede eliminar la necesidad de EST (8) o dar tiempo para la preparación de ella. A pesar de los promisorios resultados, la "Food Drugs Administration" (FDA) aún no recomienda el uso rutinario de estas drogas, pero si las aprueba en casos de emergencia.

### INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA.

El objetivo de esta revisión sistemática (9) fue observar la efectividad de la administración de inmunoglobulina para reducir la necesidad de EST. Tres estudios clínicos randomizados fueron seleccionados y reunieron 189 neonatos (término y pretérmino) con incompatibilidad ABO o Rh. Los resultados mostraron que en el grupo tratado con inmunoglobulina el riesgo de EST disminuye un 72% (RR = 0,28 IC 95% 0,17-0,47), pero ninguno de estos trabajos, estudiaron los efectos a largo plazo. Si bien los resultados son promisorios, el escaso número muestral y la baja calidad de los estudios, hace que la aplicabilidad de los mismos sea limitada.

#### FENOBARBITAL.

Diversos ensayos en mujeres embarazadas no inmunizadas, pero que presentaban factores de riesgo de ictericia neonatal mostraron una reducción de la necesidad de fototerapia y EST con el uso del fenobarbital prenatal. Un estudio clínico randomizado (10) tuvo como objetivo evaluar el rol del fenobarbital en la reducción de la utilización de fototerapia en niños con más de 34 semanas de gestación y peso al nacer mayor a los 1.800 g, con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (G6PD). Se excluyeron aquéllas isoimmunizaciones por factor Rh. El grupo intervenido recibió fenobarbital oral (5 mg/kg/día). Los Resultados del estudio de 56 neonatos con deficiencia de G6PD, mostró que no hubo diferencias en la necesidad de fototerapia, ni de exanguíneo transfusión entre el grupo intervenido y los controles ni tampoco hubo diferencias en relación con los efectos adversos. Un estudio clínico randomizado realizado en la India (11) señaló que el uso profiláctico de fenobarbital en neonatos con peso al nacer entre 1.000g y 1.500g disminuyó la necesidad de EST y la duración de la fototerapia. Thomas (12) se plantea como hipótesis que como el fenobarbital mejora la función hepática si se le administra a la madre antes del nacimiento se podría pensar que ello podría reducir la cantidad de Bb fetal y disminuir la ictericia. Encontraron algún efecto adverso de poca jerarquía, pero no hubo ensayos clínicos randomizados al respecto.

#### FOTOTERAPIA

La hiperbilirrubinemia por hemólisis requiere a menudo fototerapia y EST. La primera se usa antes y después de la EST. Desde 1960 se ha usado la fototerapia convencional, con el niño desnudo y protección de sus ojos. La fototerapia de fibra óptica es un nuevo tipo de fototerapia que se puede aplicar al neonato totalmente vestido y minimiza la interferencia en el proceso de atención del niño normal.

Mills (13) evalúa la eficacia de la fototerapia de fibra óptica (FFO) e identifica 24 ensayos clínicos aleatorizados. La FFO fue más efectiva que el no tratamiento a las 24 horas de ser aplicada, pero menos efectiva que fototerapia convencional (FC). En niños de pretérmino cuando se aplicaron 2 dispositivos de FFO, fue tan efectiva como la convencional. Por otro lado la combinación de fototerapia de fibra óptica combinada con la FC fue más efectiva que ésta última sola. Posiblemente sea un importante avance la FFO, pero hasta el momento, no hay ningún ensayo que soporte una fuerte evidencia.

*Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

## RECOMENDACIONES

La Academia Americana de Pediatría (AAP) (14) recomienda para neonatos con hiperbilirrubinemia con 35 semanas de gestación o más lo siguiente:

- a) Promover el éxito de la alimentación a pecho (más beneficio que perjuicio).
- b) Exhaustivo control previo al alta hospitalaria, en caso de riesgo de severa hiperbilirrubinemia.
- c) Proveer un temprano y continuo seguimiento basado en niveles de riesgo.
- d) Tratar cuando esté indicado con EST y fototerapia para prevenir la encefalopatía.

NOTA: La utilización de metaloporfirinas e inmunoglobulina endovenosa son opciones futuras, pero aún no hay recomendación explícita. Ambas necesitan investigaciones adicionales, con buena metodología, tamaño muestral adecuado y un seguimiento a largo plazo que evalúe la presencia de probables factores adversos.

## BIBLIOGRAFIA

- (1)- Wathcko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. Clin Perinatol. 2006 Dec;3(4):839-52.
- (2)-Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. Semin Fetal Neonatal Med. 2006 Jun;11(3):214-24.
- (3) – Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. Drugs. 1992 Jun;43(6):864-72.
- (4) Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, Drummond GS, Kappas A. Control of jaundice in preterm newborn by an inhibitor of bilirubin production: studies with tin-mesoporphyrin . Pediatrics. 1994 Jan;93(1):1-11.
- (5) – Kappas A, Drummond Gs, Henschke C, Valaes T. Direct comparison Sn-mesoporphyrin an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborn. Pediatrics 1995 Apr;95(4):468-474.
- (6) – Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborn. Pediatrics.1997 May;99(5):E7.
- (7) – Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art No.: CD004207. DOI:10.1002/14651858.CD004207.

*Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros.*

(8) Reddy P, Najundaswamy SMetha R, Petrova A, Hegyi T. Tinmesoporphyrin in the treatment hiperbilirubinemia in a very low birth weight infant. J Perinatol. 2003 Sep;23(6):507-8.

(9) – Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. In the Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford. Substantive amendment systematic review was last made 27 March 2002.

(10) – Murki S, Dutta S, Narang A, Sarkar U, Garewal G. A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of prophylactic oral Phenobarbital to reduce the need for phototherapy in G6PD-deficient neonates. J Perinatol. 2005 Sep;25(9):617;autor reply 618.

(11) – Kumar R, Narang A, Kumar P, Garewal G. Phenobarbitone prophylaxis for neonatal jaundice in babies with birth weight 1000-1499 grams. Indian Pediatr. 2002 Oct;39(10):945-51.

(12)-Thomas JT, Muller P, Wilkinson C. Fenobarbital prenatal para la reducción de la ictericia neonatal posterior a la isoinmunización de los glóbulos rojos (Revisión Cochrane traducida). Cochrane plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Modificación más reciente 22 de diciembre del 2006.

(13)-Mills JF, Tudehope D. Fototerapia de fibra óptica para la ictericia neonatal (Revisión Cochrane traducida). Cochrane plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Modificación más reciente 1 de noviembre del 2000.

(14) – American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004 Jul;114(1):297-316.