



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Ictericia del Primer Trimestre



Dra. Alejandra Torres Rueda
Gastroenteróloga Infantil
Curso 5° Año Medicina Abril
2020



Introducción

- La bilirrubina (Bb) es el producto del catabolismo del Hem, cuya principal fuente es la hemoglobina.
- La hiperbilirrubinemia se manifiesta clínicamente por **ictericia** y es más frecuente en RN que en cualquier otra edad.
- En este grupo etáreo la ictericia se hace evidente cuando la Bb es mayor **de 5-7 mg %** y los padres generalmente la perciben cuando el nivel de Bb es **de 10-15 mg %**, lo que determina muchas veces consultas tardías.

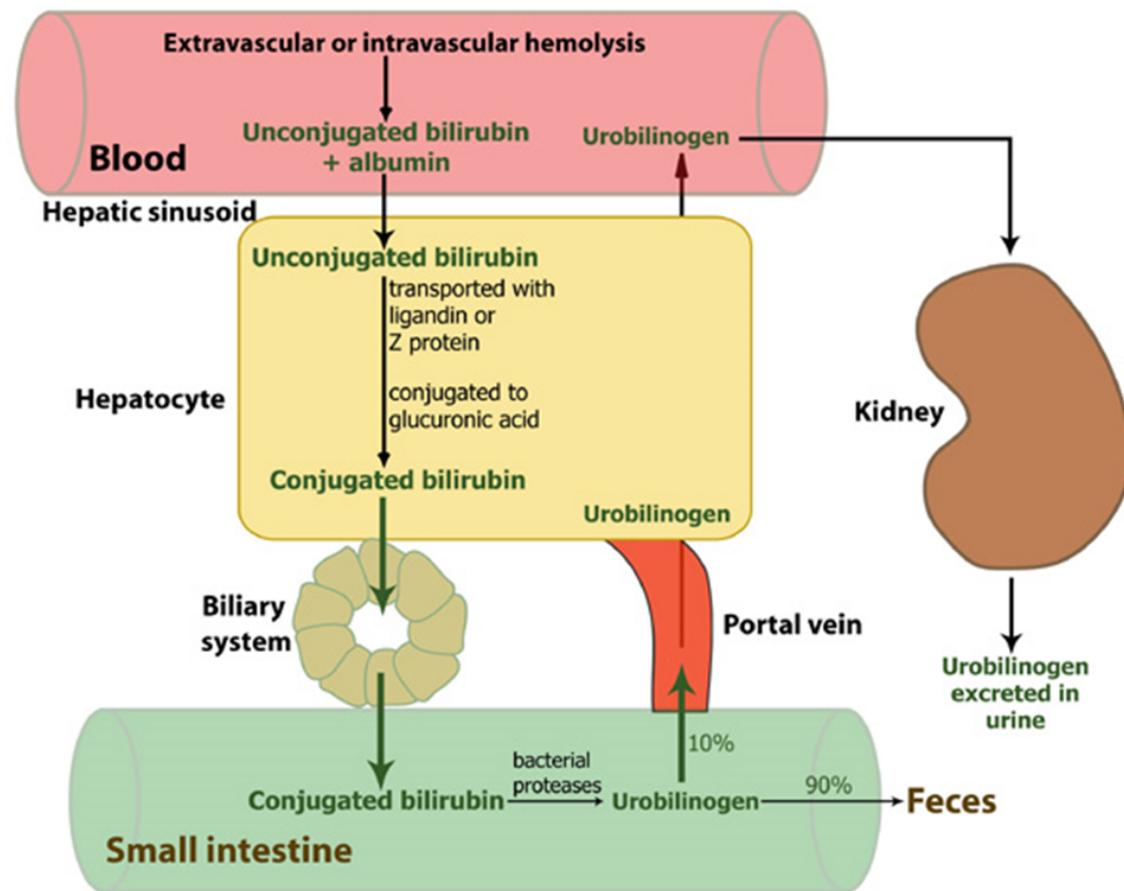


FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Metabolismo de la Bilirrubina



Metabolismo de la Bb en el Hepatocito

Enf de Gilbert,
Crigler Najjar

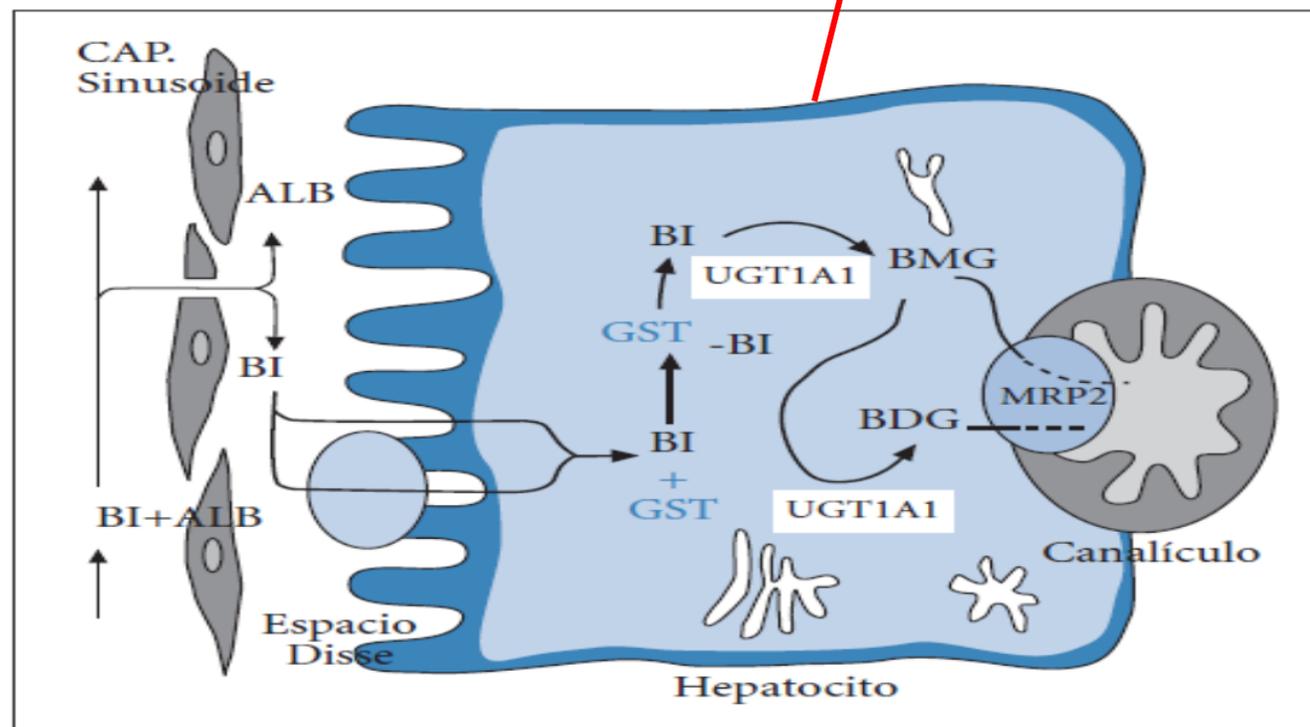


FIGURA 1. Metabolismo de la bilirrubina en hepatocito: ALB: albúmina B: bilirrubina indirecta BMG monoglucuro. noconjugado de bilirrubina BDG diglucuroconjugado de bilirrubina GST glutatión S transferasa UGT1A1 uridín glucuronosiltransferasa MRP2 *multidrug resistance associated protein 2*.



Clasificación de Ictericias

- **Ictericia de Predominio Indirecto**

BC <20%

- **Ictericia de Predominio Directo**

BC >20% del total si BT >5mg/dl

BC >2 mg/dl → >1mg/dl (actual)



Ictericia de Predominio Indirecto

• Aumento en la Producción de Bb no Conjugada

Hemólisis Intravascular*

- Inmune (Rh - ABO)
- Corpuscular
- Hemoglobinopatía

Masa de eritrocitos aumentada

- Chichón sero-sanguíneo
- Cefalohematoma
- Hemorragia Digestiva
- Poliglobulia

* Riesgo de Daño neurológico por Kernicterus (Bb>20, Alb↓)



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Ictericia de Predominio Indirecto

- **Disminución de la Glucoronización**

- **Ictericia fisiológica**
- **Inducida por leche materna**
- **Gilbert (déficit leve UGT)**
- **Crigler Najjar I (ausencia UGT) y II (Déficit severo UGT)***
- **Inducción por drogas (CAF)**
- **Aumento de la Circulación Enterohepática**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Ictericia Colestásica

- **Alteración del flujo biliar con la consiguiente retención y paso a sangre de componentes de la bilis:**
 - ✓ Bilirrubina directa
 - ✓ Sales biliares
 - ✓ Colesterol
- **Aumento de GGT y Fosfatasas alcalinas**
- **Condiciona un cuadro clínico característico:**
 - ✓ Ictericia
 - ✓ Coluria,
 - ✓ Hipo-Acolia,
 - ✓ Prurito



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Diagnóstico Dif de Ictericia Colestásica

TABLE 1. Most likely causes of cholestasis in the younger-than 2-month-old infant

Obstructive cholestasis
→ Biliary atresia
Choledochal cyst
Gallstones or biliary sludge
Alagille syndrome
Inspissated bile
Cystic fibrosis
Neonatal sclerosing cholangitis
Congenital hepatic fibrosis/Caroli's disease
Hepatocellular cholestasis
Idiopathic neonatal hepatitis
Viral infection
Cytomegalovirus
HIV
Bacterial infection
Urinary tract infection
Sepsis
Syphilis
Genetic/metabolic disorders
α 1-antitrypsin deficiency
Tyrosinemia
Galactosemia
Hypothyroidism
Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)
Cystic fibrosis
Panhypopituitarism
Toxic/secondary
Parenteral nutrition-associated cholestasis

Guías NASPGHAN sobre Ictericia Colestásica, JPGN, 2004.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Evaluación

- **HISTORIA** : Consanguinidad, colestasia familiar (Byler), antecedentes pre-post natales.
- **EX. FÍSICO** : evaluación nutricional, ictericia, acolia, coluria, hepatosplenomegalia, microcefalia, cataratas, corioretinitis, soplo estenosis pulmonar , anomalías vertebrales, rasgos faciales(Alagille-Watson). Hipotonía
- **ESTUDIO**: Bb sérica, aminotransferasas (GOT,GPT), GGT, protrombina, perfil bioquímico (albúmina, amonio, FA colesterol, glicemia), hemograma, hemo - urocultivo.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Evaluación: Estudio específico

- **Serología** (TORCH, VIH, PB19, VHB, VHerpes 6, VDRL).
- **Infecciones** por ADV. Enterovirus. Reovirus. Listeria. TBC. Sepsis
- **Nivel alfa 1 antitripsina y fenotipo.**
- **Test del Sudor.**
- **Screening metabólico ampliado** (aminoácidos orina, suero y ácidos orgánicos urinarios, Succinil acetona en orina)
- **T3, T4, TSH** (hipotiroidismo); **Cortisol, hormona de crecimiento, cariograma** (hipopituitarismo).
- **Ferremia, ferritina.** (Hepatitis neonatal haloimmune)
- **Ácidos biliares séricos y urinarios.**
- **Betaglucosidasa** (Gaucher), **esfingomielinasa** (Niemann Pick)



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Evaluación Anatómica

- **Ecotomografía - Doppler**
- Cintigrama hepatobiliar c/ Tc 99 (DISIDA)
- Otros :
 - Rx huesos largos y cráneo/ columna vertebral
 - Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (ERCP),
 - Colangiografía magnética.
 - Biopsia hepática percutánea.**
 - Laparotomía exploradora con biopsia y colangiografía intraoperatoria.**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Algunas palabras de...



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Atresia de Vía Biliar

- **AVB:** enfermedad del primer trimestre, caracterizada por la obliteración (inflamación-fibrosis) y destrucción de la vía biliar extra e intrahepática → Sd Colestásico → Fibrosis → Cirrosis biliar
- **Etiología: desconocida**
 - Multifactorial → factores genéticos y ambientales
 - Sería el resultado de diversas injurias ocurridas precozmente sobre la vía biliar
- 100% de mortalidad antes de los 2 años sin cirugía.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Epidemiología AVB

- **Prevalencia**

- USA y Europa → 1: 15.000 a 20.000 RN vivos

- Asia (+fcte) → 1: 5.000-10.000 RN vivos

- M:H= 1,5:1

- Causa más frecuente de DHC en niños

- Principal causa de Tx Hepático en niños

- 75% de los Tx en <2años en serie Europea

- 50% de los Tx de niños en Chile (61% en <10kg) desde 1994 al 2011

- Hartley J et al, Lancet 2009

- Acuña C et al, Transplantation Proceedings, 2013

- Uribe M et al, Transplantation Proceedings, 2013



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



AVB sin Malformaciones asociadas

90% de los casos, amplia variación geográfica, sin variación estacional

→ Igual prevalencia en H:M

→ Más tardío en el desarrollo → Primaria o Secundaria a fenómenos perinatales

→ Asociación con Infecciones virales: Reovirus 3, Rotavirus C y CMV

→ Flora fecal diferente

→ Inflamación a nivel de los espacios porta (↑ expresión de Ag de MHC II, moléculas de adhesión, c mononucleares activadas) → Resp Th1 y Th17

→ Postulación de **Microquimerismo materno** → presencia de cT CD8+ → iniciando reacción injerto contra huésped

→ Clínica: RN sano, con deposiciones coloreadas

Colestasia se instala a las 2-6 sem de vida

Sin malformaciones asociadas

Petersen C, Davenport M. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2013.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



AVB asociada a otras anomalías congénitas

-Síndrome de malformación AVB- Esplénica (BASM)

- Malf Esplénica: poliesplenía, asplenía, bazo doble (100%)
- Situs inverso (50%), malrotación
- Malformaciones en Venas intra-abdominales → Ausencia VCI (40%), VP preduodenal (60%)
- Malformaciones cardíacas (50%)
- ✓ Usualmente niñas, más frecuente en países asiáticos
- ✓ Ambiente intrauterino anormal (DM, Tirotoxicosis)
- ✓ Noxa → Altera el desarrollo entre la 5ª a 10ª semana
- ✓ Gen CFC-1 → Prot Desconocida

Petersen C, Davenport M. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2013.
Wildhaber B, ISRN Surgery, 2012



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Diagnóstico AVB

- **Clínica**
- **Laboratorio**
- **Bili Diferencial**
BD > 20% del total si BT es > 5mg/dl
- **GGT (>300)**
- FA
- GOT/GPT
- TP/Albúmina
- Colesterol total

• Imágenes

-Ecografía Abdominal

Hígado aumentado de tamaño, ausencia de dilatación de la VB, vesícula biliar ausente o contraída a pesar de 4 hrs de ayuno

→ 20% de los casos pueden tener una vesícula normal

→ Principal utilidad es descartar malformaciones de VB (Quiste de colédoco) y malformaciones asociadas

→ Signo de la Cuerda Triangular

-Otros estudios: DISIDA, Aspirado duodenal, Colangio RM, **Colangiografía intraoperatoria**



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Biopsia Hepática Percutánea

- Método de elección.
- Alto rendimiento en centros especializados.
S: 89-99% E: 83-98%
- Hallazgos característicos
 - Fibrosis del espacio porta
 - Edema
 - Proliferación de Conductos
 - Tapones biliares
- Biopsia precoz (<6sem) tiene < rendimiento
- Permite Dg Diferencial.

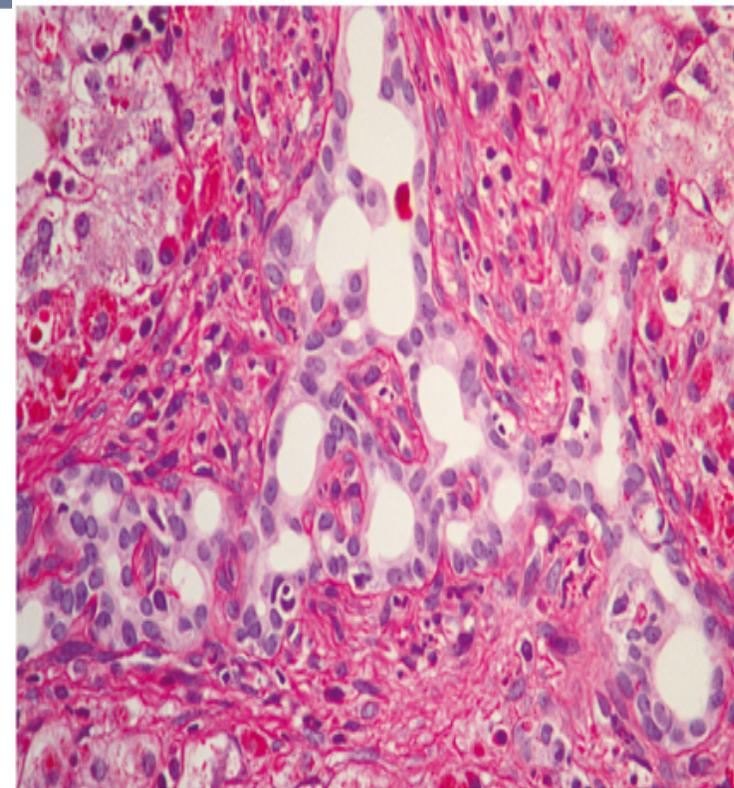


Figura 1B H&E 40 X. Proliferación ductular dando una apariencia que semeja una cadena.

Hartley J, Davenport M. Lancet 2009



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

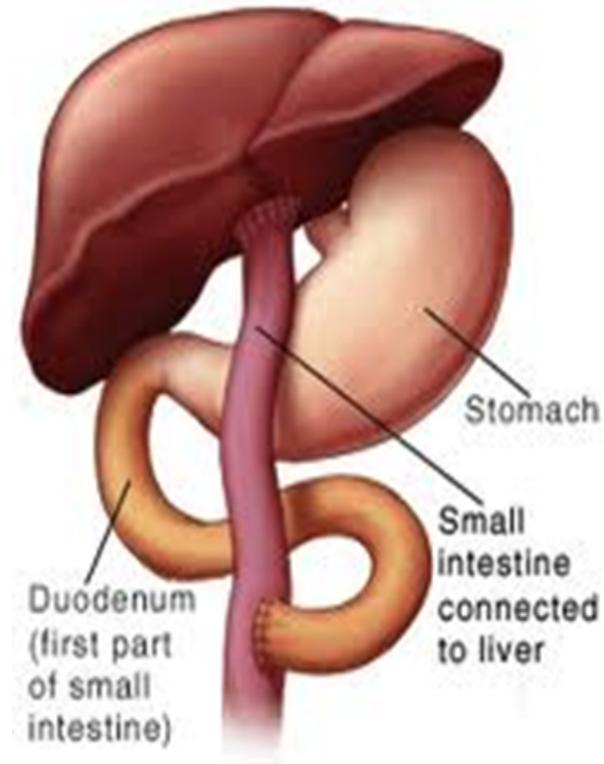
Tratamiento AVB

- **Médico**

- Nutricional → uso de vitaminas liposolubles, MCT
- Farmacológico: URSO

- **Quirúrgico:**

- Hepato-porto-enterostomía (KASAI) → restaurar flujo biliar
- Tx Hepático



Otras causas de Ictericia Colestásica



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

• Síndrome de Alagille

- Mutación AD del gen Jagged 1, ubicado en el Cr 20
- Existe penetración variable para ésta mutación → anomalías del hígado (Colestasia), corazón (FD periférica), Esqueleto (dorsales), posterior)
- Histopatología
- Pronóstico: Cirrosis y



• Déficit de Alfa 1 Antitripsina

- Incidencia 1/1200 RN vivos.
- 10-20% desarrolla hepatopatía en grado variable durante la infancia
- Alfa 1 globulina disminuida o ausente
- Nivel sérico de Alfa 1 antitripsina bajo
- Análisis de fenotipo compatible
- Glóbulos PAS + en biopsia hepática
- Hipoplasia de conductos biliares
- Progresión a cirrosis



Hepatitis Neonatal Idiopática

- Implica un proceso infeccioso que **No se demuestra**
- **Debería llamarse Colestasis Transitoria Benigna**
- Representa 20 a 50% de las colestasis intrahepáticas
- Todas las investigaciones realizadas son negativas
- Evolución: la ictericia se resuelve en semanas
- Pronóstico: la función hepática normaliza antes del año de vida.
- Conducta : seguimiento hasta resolución completa.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Hepatitis neonatal Idiopática

- Presencia de síntomas patológicos, antes de la aparición de ictericia:
 - Retardo de crecimiento uterino
 - Prematurez
 - Hipoxemia neonatal
 - Infecciones neonatales

Características:

- Hígado moderadamente agrandado, blando
- GGT elevada
- Biopsia hepática con células gigantes multinucleadas y focos de hematopoyesis
- Conductos biliares de apariencia normal
- Flujo biliar sin anomalías
- Sin fibrosis biliar



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Colestasias Intrahepática Familiar Progresiva (PFIC)

- Serie de enfermedades de novo ó heredadas. (autosómica recesiva) en los genes de los sist. de transporte de la mb canalicular de los hepatocitos.
- Alteración en formación bilis : colestasis con prurito ++++ discordante con grado ictericia.
- Hepatomegalia grande y firme
- Esplenomegalia poco marcada
- Debut precoz y mal pronóstico
- Se clasifican según valor GGT



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Cartilla de Colores

Infant Stool Color Card ×

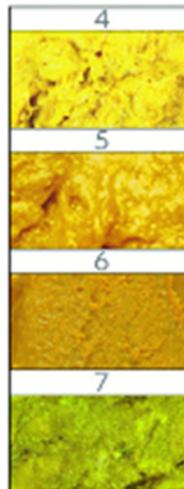
No. of Booklet : _____

Abnormal



It is essential to observe your baby's stool color continuously after discharge from a nursery. If the stool color resembles the numbers 1~3 (white, clay-colored, or light yellowish), the possibility on your baby suffering from biliary atresia is higher. Please take this card and your baby to consult a doctor as quickly as possible. Regardless of what the stool color is, please bring this card to your doctor at 30 days of age for health check. If the baby cannot go back for health check, please fill in the number of the color resembling your baby's stool, along with the following blanks, and mail this card to our registry center.

Normal



The baby's stool color is most like No. _____
Date of this kind of stool _____

Name of the baby _____ Birthday _____

Name of the mother _____ Tel. _____

Address _____

The hospital or clinic where the baby was born _____

If the number is No.1~3, please inform us by fax immediately. We will provide the related information and help you out.

Fax: 02-2388-1798 ; Tel: 02-2382-0886

Infant Stool Color Card Registry Center



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Manejo ideal de la Ictericia Colestásica

- 15-30 días : Observación clínica: Ictericia-Coluria-Acolia
Bb total y directa, transaminasas, sed.orina + urocultivo.
- 30-40 días : Traslado a centro especializado.
Eco abdominal + DISIDA + Biopsia hepática percutánea.
- 45-60 días : Laparotomía exploradora y colangiografía intraoperatoria.
Biopsia hepática quirúrgica.
Portoenteroanastomosis si es necesario (Técnica de Kasai).



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Algoritmo diagnóstico

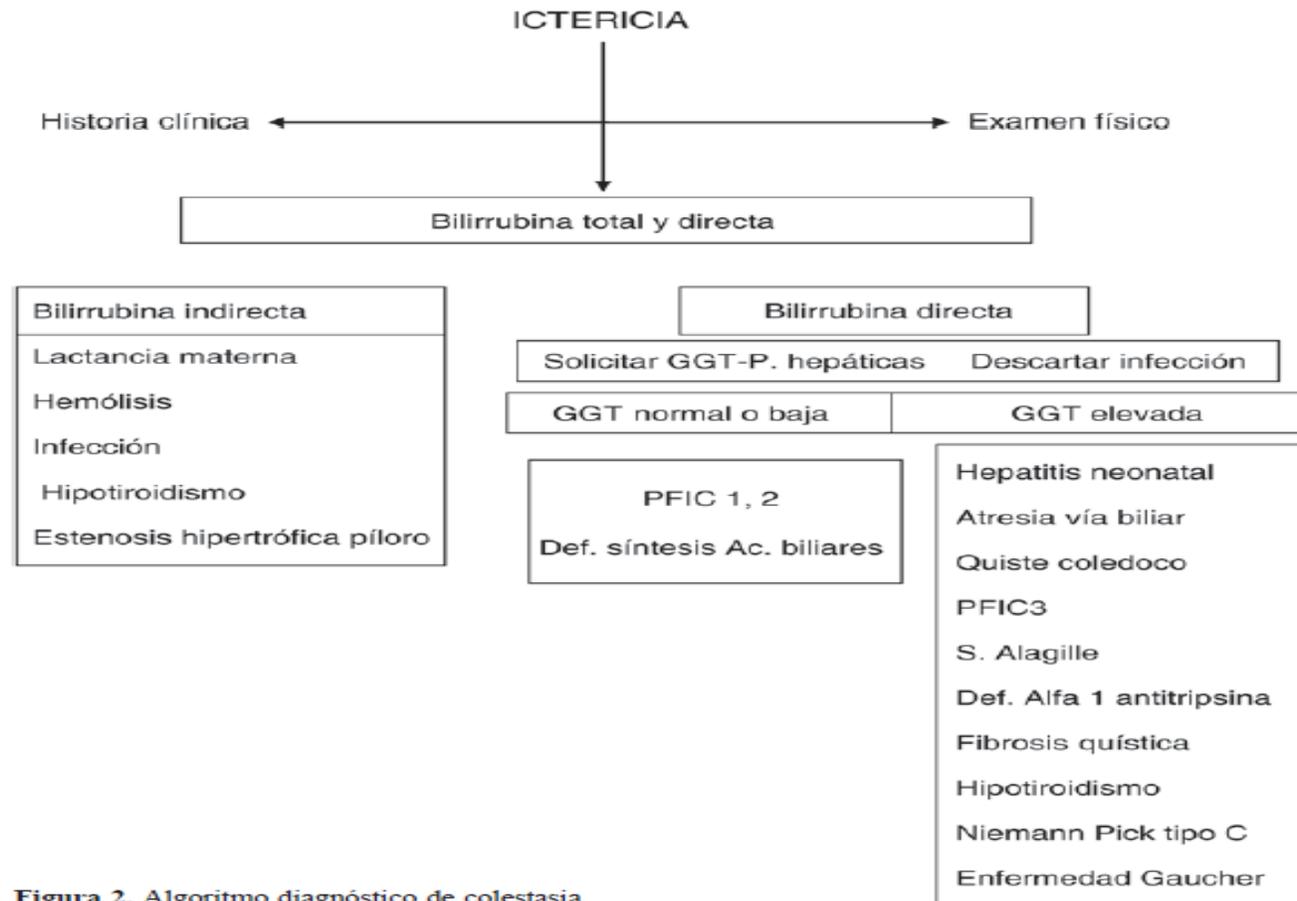


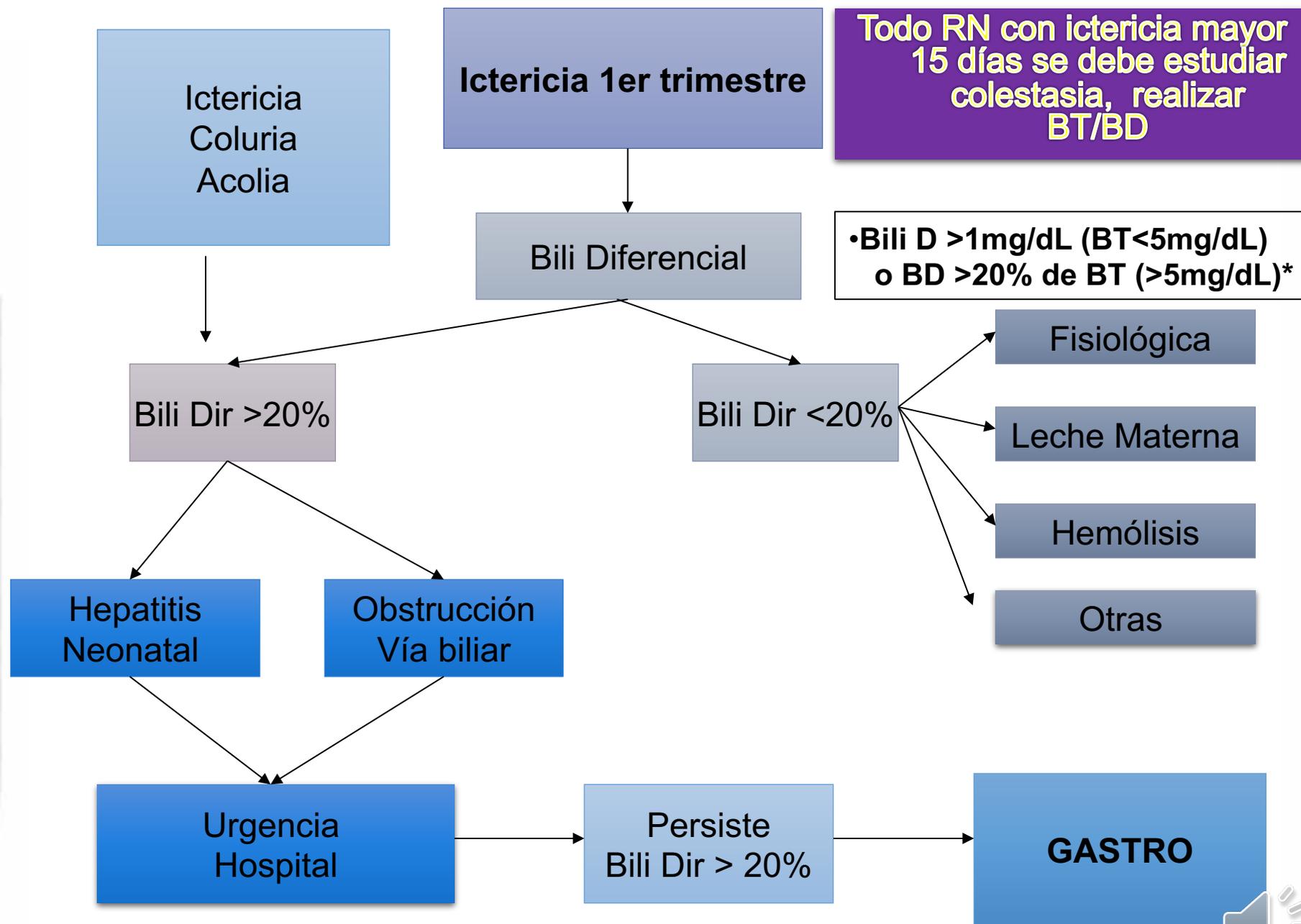
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de colestasia.

Godoy M, Soriano H. Revista Chilena de Pediatría 2009



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Todo RN con ictericia mayor 15 días se debe estudiar colestasia, realizar BT/BD

•Bili D >1mg/dL (BT<5mg/dL) o BD >20% de BT (>5mg/dL)*



Casos clínicos ... a revisar en el Taller

Estudien bibliografías especialmente la 1

1. Ictericia Asociación Española de Pediatría (AEPED): Generalidades
2. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. Archivos Argentinos de Pediatría 2020. 118 (1) : S12-S49. Actualizado, mayor profundidad
3. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants, JPGN, 2017; 64: 154-168.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

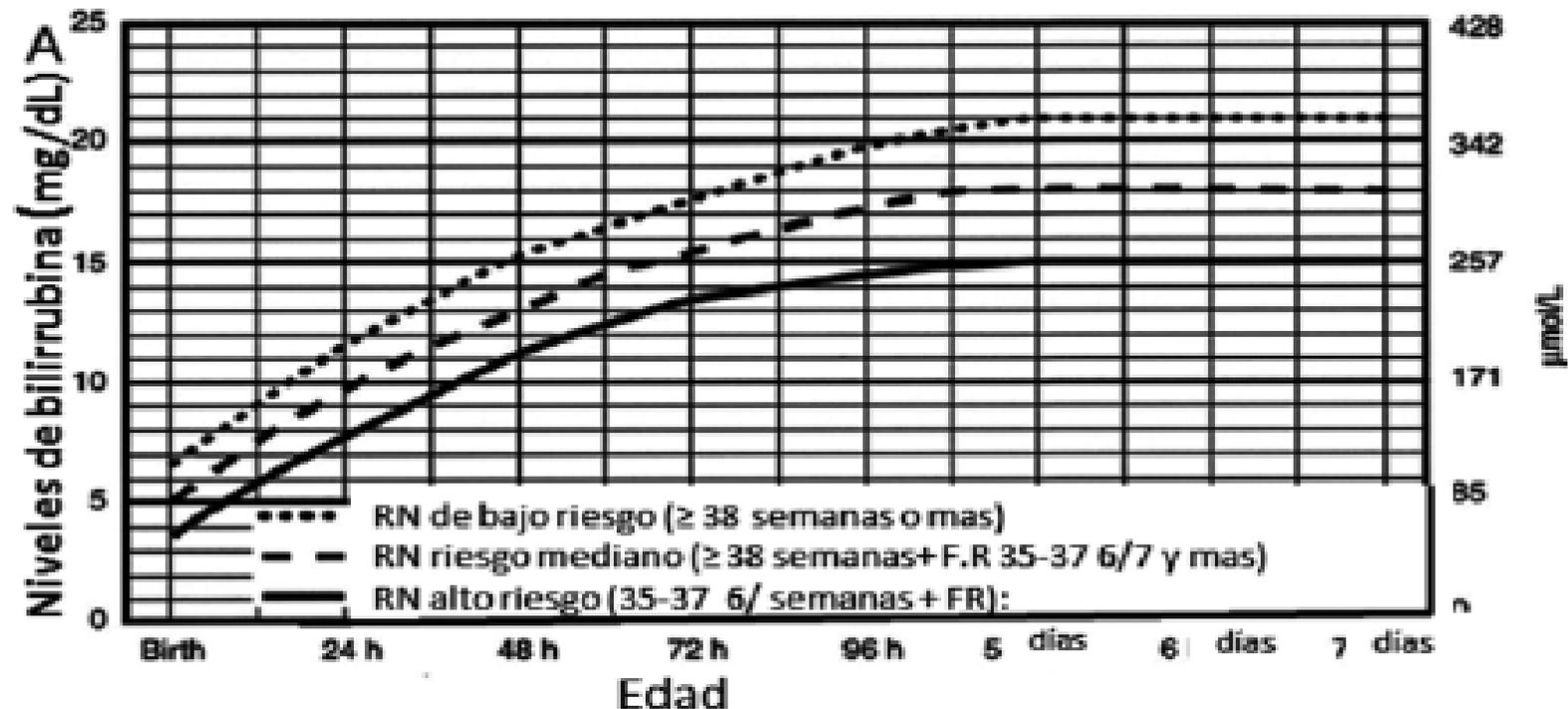


Indicación de Fototerapia



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

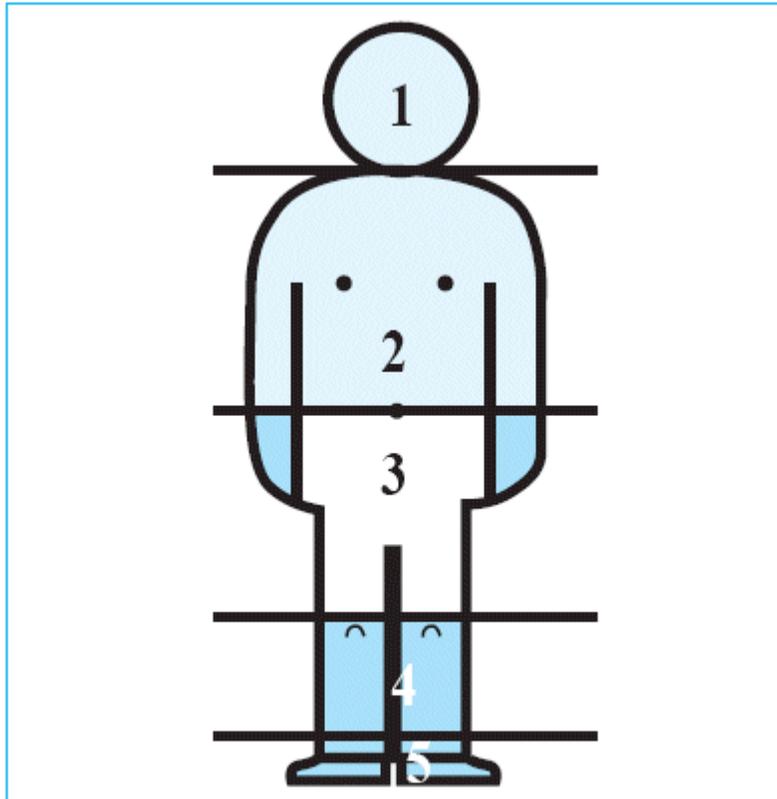


Usar bilirrubina total, no restar bilirrubina conjugada
Factor de Riesgo (FR); Enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6Pfosfato deshidrogenasa (G6FD) asfixia letargia, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis, albúmina < 3 g/dL (si está medida)



Zonas de Kramer

Figura # 2. Escala de Kramer modificada



ojeza y Cuello →5-6
nbligo →9-10
dillas →12
ojillos →12-15
mo-plantar →>15



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Factores de riesgo de Kernicterus

- Incompatibilidad de Grupo
- Enfermedades hemolíticas
- Edad gestacional entre 35 y 37 semanas
- Ant de hermano tratado con Fototerapia
- LME
- Cefalohematoma y otros hematomas

(Recomendación AAP y NICE de UK)

Alza de Kernicterus coincide con el aumento de PT tardíos, aumento de LME, alta precoz (48hrs), limitaciones en el reconocimiento visual de la ictericia, falta de control precoz de los niños susceptibles y retraso en el tratamiento.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

No olvidar entonces...

- Si un RN tiene Ictericia a los 15 días de vida
→ Pedir Bilirrubina diferencial
- Si un lactante es pesquisado con parámetros de Ictericia Colestásica y presenta Acolia y Coluria
→ Es una urgencia descartar la presencia de AVB antes de los 2 meses de vida. Pronóstico vital.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

