

INTRODUCCIÓN

La ictericia es la coloración amarillenta de piel, escleras y mucosas por aumento de la bilirrubina (B) y su acumulación en los tejidos corporales. Se aprecia clínicamente cuando la B sérica es superior a 2 mg/dl (34 $\mu\text{mol/L}$) en niños o mayor de 5 mg/dl (85 $\mu\text{mol/L}$) en neonatos. Este incremento puede producirse en base al aumento de la fracción indirecta no conjugada o a la fracción directa conjugada de la bilirrubina.

Recuerdo fisiopatológico

La hiperbilirrubinemia (HB) se produce cuando existen alteraciones en las diferentes fases que componen el metabolismo de la B:

- Producción de bilirrubina en el sistema reticuloendotelial a partir de la degradación del grupo HEM, mayoritariamente procedente de la hemoglobina.
- Transporte hasta el hígado de la B unida a la albúmina.
- Captación de la B por el hepatocito.
- Conjugación en el sistema reticuloendotelial por la glucuroniltransferasa produciendo la bilirrubina conjugada (BC).
- Secreción activa a través de la membrana del hepatocito de la BC hacia el canalículo biliar.
- Excreción de la BC y resto de los componentes de la bilis al árbol biliar y a la luz intestinal.
- Circulación enterohepática: por acción de enzimas enterocíticas y de la flora intestinal la B pasa a urobilinógeno. Una fracción del urobilinógeno es reabsorbida a la circulación portal y captada por los hepatocitos para ser excretada a la vía biliar. Un pequeño porcentaje del reabsorbido pasa a la circulación sistémica excretándose por

la orina. La fracción no reabsorbida del urobilinógeno es excretada en las heces.

Etiopatogenia

La ictericia nunca es una entidad en sí misma sino el reflejo de una enfermedad subyacente con varias etiologías a distintos niveles del metabolismo de la B. A la hora del diagnóstico es esencial diferenciar entre hiperbilirrubinemia no conjugada (HBNC), hiperbilirrubinemia conjugada (HBC) y periodo de inicio (neonatal o no) por estar ocasionados estos cuadros por entidades diferentes (Tablas I y II).

ICTERICIA POR HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA (HBNC)

1) Ictericia por hiperbilirrubinemia no conjugada en el periodo neonatal

a) Ictericia fisiológica

Ictericia monosintomática de inicio a partir del segundo día de vida, con un pico máximo de B de 12-15 mg/dl en el 3^o-5^o día, no persistiendo mas allá del 7^o día. No requiere tratamiento pero sí observación y seguimiento por si se tratase de una ictericia patológica. Se debe a una limitación del hígado para metabolizar el exceso de B producida en los primeros días de vida.

b) Ictericia por lactancia materna

Ictericia asintomática de inicio tardío entre el 4^o-7^o día con cifras de B hasta 20 mg/dl en la 2^a-3^a semana que puede prolongarse hasta la 4^a-12^a semana de vida. El diagnóstico es clínico tras la exclusión de otras causas. El tratamiento es aumentar el número de tomas, buena hidratación y, si es preciso por la cifra de B, fototerapia. Es debida principalmente a un incre-

TABLA I. Ictericas por hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada
Periodo neonatal

1. Ictericas fisiológicas
2. Ictericas por lactancia materna
3. Ictericas patológicas
 - Ictericas por anemias hemolíticas
 - Ictericas isoimmunes por incompatibilidad Rh, ABO, etc
 - Ictericas no isoimmunes
 - Hemólisis intravascular: policitemia
 - Hemólisis extravascular: cefalohematomas, hemorragia intracraneal, sangre deglutida
 - Ictericas por obstrucción gastrointestinal
 - Estenosis hipertrófica de píloro
 - Íleo meconial
 - Enfermedad de Hirschsprung
 - Atresia duodenal
 - Ictericas por endocrinopatías
 - Hipotiroidismo
 - Hijo de madre diabética
 - Ictericas por defectos de la conjugación
 - Síndrome de Crigler-Najjar tipo I
 - Síndrome de Lucy-Discroll
 - Galactosemia

Periodo no neonatal

1. Ictericas por sobreproducción de bilirubina (hemólisis)
 - Anemias hemolíticas inmunes
 - Anemias hemolíticas no inmunes
 - Defectos corpusculares
 - Déficit enzimáticos: defecto de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, de piruvatoquinasa
 - Hemoglobinopatías: talasemias, anemia falciforme, etc.
 - Alteraciones de la membrana del hematíe: esferocitosis, eliptocitosis.
 - Defectos extracorpúsculares
 - Microangiopatías
 - Fármacos
 - Hipersplenismo
2. Ictericas por defectos de la conjugación
 - Síndrome de Gilbert
 - Síndrome de Crigler-Najjar II
3. Otras
 - Sepsis, infecciones urinarias, etc.

TABLA II. Ictericas por hiperbilirrubinemia conjugada
Periodo neonatal

1. Ictericas por afectación hepatocelular
 - Hepatitis: víricas (CMV, herpes, adenovirus, ECHO, etc.), bacterianas (*E. coli*, estreptococo, *Listeria*, etc.)
 - Hepatitis idiopática neonatal
 - Hepatopatía hipóxico-isquémica
 - Hepatopatías de base metabólica
 - Galactosemia
 - Fructosemia
 - Tirosinemia
 - Déficit α 1-antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Hepatopatía por nutrición parenteral
2. Ictericas por afectación de la vía biliar
 - Hipoplasia biliar intrahepática
 - Atresia biliar extrahepática
 - Quiste de colédoco
 - Perforación espontánea de los conductos biliares
3. Otras
 - Sepsis, infecciones urinarias

Periodo no neonatal

1. Ictericas por afectación hepatocelular
 - Hepatitis viral aguda: VHA, VHB, VHC, CMV, EB
 - Hepatitis tóxicas por drogas
 - Hepatitis autoinmune
 - Hepatitis metabólicas
 - Enfermedad de Wolman
 - Síndrome de Zellweger
 - Enfermedad de Wilson
 - Déficit α 1-antitripsina
 - Fibrosis quística
 - Otras: sepsis, nutrición parenteral, abscesos hepáticos, neoplasias, etc.
2. Ictericas por afectación de la vía biliar extrahepática
 - Coledocolitiasis
 - Colangitis
 - Quiste de colédoco
 - Tumores de la vía biliar
3. Ictericas sin afectación hepatobiliar
 - Síndrome de Dubin-Johnson
 - Síndrome de Rotor
 - Enfermedad de Byler

mento de la circulación enterohepática con aumento de la reabsorción de B.

c) Ictericias patológicas

Ictericias hemolíticas

- *Ictericia isoimmune* por incompatibilidad feto-materna (Rh, ABO, otras) produciendo cuadros de ictericia grave de inicio muy precoz (< 24 horas de vida), asociada a anemia con test de Coombs positivo.
- *Ictericias no isoimmune*s por policitemia, cefalohematomas, deglución de sangre, etc., presentando ictericia más leve, de inicio más tardío y sin asociarse a anemia.

Ictericias por defecto de la conjugación

- *Síndrome de Crigler-Najjar tipo I*. Se debe a la ausencia de la glucuroniltransferasa con herencia autosómica dominante. Provoca una ictericia precoz, intensa con niveles de bilirrubina indirecta > 25 mg/dl, con el consiguiente riesgo de kernicterus si no se realiza un tratamiento precoz y agresivo. No responde al fenobarbital.
- *Síndrome de Lucey-Driscoll o hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria*. Ictericia grave que se inicia en las primeras 48 horas, normalizándose alrededor de los 14 días de vida. Es causada por un inhibidor de la glucuroniltransferasa en el suero de los recién nacidos y sus madres.
- *Ictericias por obstrucción del tracto gastrointestinal*. La estenosis hipertrofica del píloro, el fleo meconial, la enfermedad de Hirschsprung, etc., se pueden manifestar como ictericia junto con síntomas de obstrucción. Se produce por el aumento de la circulación enterohepática.
- *Ictericias por endocrinopatías*. El hipotiroidismo, los hijos de madre diabética, la galactosemia pueden presentar ictericia asociada a los síntomas del defecto endocrino.

2) Ictericia por hiperbilirrubinemia no conjugada no neonatal

a) Ictericias por aumento de la producción (hemólisis)

Provocan ictericia por la hemólisis de los hematíes con anemia, reticulocitosis y signos indirectos de hemólisis (haptoglobina, urobilinógeno, etc.).

- *Ictericias por anemias hemolíticas inmunes*. Por anticuerpos frente al hematíe. En los niños, casi siempre, son idiopáticas o secundarias a infecciones y transitorias.
- *Ictericias por anemias hemolíticas no inmunes*. Bien por causas corpusculares (alteraciones enzimáticas, de la membrana del hematíe y hemoglobinopatías) o extracorpúsculares (mecánicas, fármacos, hipersplenismo).

b) Ictericias por defecto de la conjugación

- *Síndrome de Gilbert*. Déficit leve de la glucuronil-transferasa con herencia autosómica recesiva. Provoca una ictericia leve, intermitente con cifras < 6 mg/dl en relación con situaciones de ayuno, infecciones intercurrentes, estrés, etc. No precisa tratamiento.
- *Síndrome de Crigler-Najjar II*. Déficit intenso de la glucuronil-transferasa, autosómico dominante, con hiperbilirrubinemia en rango menor que la tipo I. Responde al fenobarbital.
- *Ictericias por infección*. La ictericia puede ser el anuncio de una infección (sepsis, ITU) junto con otros síntomas. Las endotoxinas bacterianas disminuyen el flujo biliar.

ICTERICIA POR HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA

La hiperbilirrubinemia conjugada se define cuando la cifra de bilirrubina conjugada en plasma es > 2 mg/dl o más del 20% de la cifra total de bilirrubina. Siempre es consecuencia de una enfermedad hepatobiliar. En todos los casos la hiperbilirrubinemia conjugada enmascara un cuadro de colestasis: coluria, hipoacolia, prurito y alteraciones bioquímicas (elevación de transaminasas, fosfata alcalina, colesterol, etc.). La gravedad de estas ictericias la determina la lesión hepática y sus consecuencias (fallo hepático, hipertensión portal, encefalopatía).

1) Ictericias por hiperbilirrubinemia conjugada neonatal

a) Ictericias por enfermedad hepatocelular

- *Infecciosas*. Se presentan de forma brusca con ictericia y otros síntomas y signos acompañantes: irritabilidad, fiebre, microcefalia, hepato-esple-

- nomegalia, vómitos, etc. Entre ellas están las hepatitis víricas (las más frecuentes son por TORCH, más raras por virus de la hepatitis B o C), hepatitis bacterianas, sepsis, infección del tracto urinario.
- *Hepatitis neonatal idiopática o colestasis idiopática neonatal*. Ictericia colestásica de causa desconocida, de aparición entre la 2^a-3^a semana de vida, asociada a vómitos, escasa ingesta y presencia de heces acólicas de forma intermitente.
 - *Ictericia de base metabólica*. Síndrome de colestasis por enfermedades metabólicas como la galactosemia, tirosinemia, intolerancia a la fructosa, etc., que se acompaña de vómitos, letargia, irritabilidad, pobre succión y hepatomegalia.

b) Ictericias por afectación de la vía biliar

Presentan un fallo en la secreción biliar junto con aumento de la bilirrubina. Suelen presentar un curso no agudo con buen estado general, ictericia, hepatomegalia y heces claras.

- *Hipoplasia biliar intrahepática*. Ictericia con hepatomegalia y cuadro de colestasis. Hay dos formas, una no sindrómica y otra sindrómica (síndrome de Alagille) con alteraciones faciales, cardíacas (soplo cardíaco), anomalías vertebrales, etc. Su tratamiento es médico (favorecedores del flujo biliar, vitaminas, etc.).
- *Atresia biliar extrahepática*. Ictericia entre la 2^a-3^a semana de vida con colestasis y hepatomegalia. Su tratamiento es quirúrgico (Kasai o hepatoportoenterostomía) y se debe realizar lo más precoz posible, entre la 6^a-10^a semana de vida; si falla, está indicado el trasplante hepático.
- *Quieste de colédoco*. Clínica y bioquímicamente igual que la atresia de vías biliares, su diagnóstico es ecográfico. Su tratamiento es quirúrgico.

2) Ictericia por hiperbilirrubinemia conjugada no neonatal

a) Ictericias por afectación hepatocelular

En este grupo predominan los signos de lesión hepática y en los casos graves los de insuficiencia hepatocelular (hipoalbuminemia, coagulopatía, ↑GGT, ↑FA). Las causas más frecuentes de fallo hepático en la infancia son las víricas y los tóxicos.

- *Hepatitis víricas agudas*. La ictericia suele ir precedida por pródomos como fiebre, vómitos, anorexia, etc. Ocasionalmente pueden evolucionar hacia un fallo hepático fulminante.
- *Hepatitis por fármacos*. Diversos fármacos pueden producir hepatitis ictericia bien por toxicidad directa o reacción de idiosincrasia. Los más frecuentes son el paracetamol, salicilatos y ácido valproico.
- *Hepatopatía autoinmune*. Asociada a anticuerpos circulantes de etiología desconocida.
- *Hepatopatías de base metabólica*. En este grupo la ictericia no es la forma habitual de presentación; son más frecuentes la hepatosplenomegalia, alteraciones neurológicas y del crecimiento. Entre ellas destacan: enfermedad de Wilson (alteración del metabolismo del cobre con afectación hepática y neurológica), déficit de α -1 antitripsina (la causa genética más frecuente de hepatopatía en la infancia, debutando con un síndrome de colestasis en los primeros meses de vida) y la fibrosis quística (hasta el 30% presentan hepatopatía).

b) Ictericias por alteración de la vía biliar

Análíticamente se caracterizan por aumento de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina (FA) y gammaglutamiltranspeptidasa (GGT).

- *Coledocolitiasis*. Causa rara de ictericia en la infancia.
- *Quieste o duplicación de colédoco*. Produce un cuadro de dolor abdominal, masa en hipocondrio derecho e ictericia obstructiva. Su tratamiento es quirúrgico.
- *Colangitis esclerosante, páncreas anular*.

c) Ictericias sin afectación hepatobiliar

- *Síndrome de Dubin-Johnson*. Cuadro autosómico recesivo por defecto del transportador de la bilirrubina conjugada. Las cifras de bilirrubina no suelen exceder de los 2-5 mg/dl con el resto de las pruebas hepáticas normales. No precisa tratamiento.
- *Síndrome de Rotor*. Cuadro asintomático benigno, que aparece en la infancia, con cifras de bilirrubina de 2-5 mg/dl, siendo más del 50% conjugada. No precisa tratamiento.

- *Enfermedad de Byler*. Enfermedad congénita con diarrea acuosa grave y colestasis.

DIAGNÓSTICO

El estudio de un paciente con ictericia comienza con una anamnesis completa, exploración física y pruebas complementarias que se irán escalonando en función de los resultados obtenidos. La implicación de la ictericia en procesos que pueden ser fatales o dejar secuelas graves hace que en la urgencia nos tengamos que plantear una aproximación diagnóstica lo más precoz posible. Nuestras prioridades serán: diagnosticar si presenta una infección médicamente tratable, identificar alteraciones metabólicas y alteraciones analíticas de riesgo que puedan ser corregidas y detectar lesiones obstructivas extrahepáticas que sean susceptibles de cirugía.

Para llegar a un diagnóstico nos ayudará ir respondiendo a estas preguntas:

1. ¿Es la bilirrubina no conjugada o la conjugada la que está elevada?
2. Si es la bilirrubina no conjugada: ¿es un neonato y esa cifra puede causarle daño neurológico?, ¿es debida a un aumento de la producción o defecto de la conjugación?
3. Si es la bilirrubina conjugada ¿es por un problema hepatocelular o del árbol biliar?
4. ¿Es un proceso agudo o crónico?
5. ¿Presenta síntomas o signos de riesgo de posible evolución fatal?

Anamnesis

En periodo neonatal

El primer paso es descartar si estamos o no ante una ictericia patológica. Para ello preguntaremos por factores que sugieran una enfermedad hemolítica (historia familiar de enfermedades hemolíticas, inicio de la ictericia antes de las 24 horas de vida, origen étnico, historia de incompatibilidad fetomaterna, palidez), que sugieran un incremento de la destrucción de glóbulos rojos (policitemia, hematomas), que se asocien con aumento de la producción de bilirrubina (hijo de madre diabética, prematuridad, lactancia materna, ayuno prolongado). Se buscarán signos de enfermedades asociadas como infección urinaria, enfermedad metabólica, obstrucción digestiva (vómitos, letar-

gia, apneas, rechazo de la alimentación, inicio de la ictericia después del 3^{er} día de vida, etc.) y signos de colestasis (coloración oscura de la orina, heces claras, persistencia de la ictericia más allá de 3 semanas, etc.).

En periodo no neonatal

Comenzaremos con antecedentes familiares (anemias hemolíticas, enfermedades hepáticas, consanguinidad, etc.); antecedentes personales, como factores de riesgo de hepatitis vírica (transmisión materno-fetal, transfusiones, actividad sexual, drogas, viajes, contactos infecciosos, etc.); fármacos (hepatotóxicos como paracetamol, valproico, etc.), episodios previos de ictericia, enfermedades hepáticas. Se terminará con la historia actual, con el tiempo de evolución, desencadenantes, cambios del comportamiento, trastornos del sueño, deterioro del rendimiento escolar, etc., que sugieran encefalopatía hepática, síntomas asociados (dolor abdominal, fiebre, vómitos, prurito), curso de la enfermedad (agudo, crónico, recurrente) y características de la orina y heces que sugieran colestasis.

Exploración

Será completa y detallada, buscando: alteraciones de piel y mucosas (intensidad de la ictericia, palidez, petequias, marcas de rascado, arañas vasculares, hematomas) que nos hagan pensar en anemias, hepatopatías crónicas, colestasis, etc.; adenopatías (infecciones); soplos cardiacos (síndrome de Alagille); hepatomegalia (dura o nodular en cirrosis, de borde fino y dolorosa en hepatitis); esplenomegalia (en casos de infecciones connatales, anemias hemolíticas, hipertensión portal, etc.); ascitis (generalmente implica enfermedad crónica), y alteraciones neurológicas (confusión, delirio, hiperreflexia en encefalopatía hepática).

Pruebas complementarias

Se harán de forma escalonada (Tabla III).

1. Bilirrubina total y fraccionada.

En todo niño con ictericia de más de 2 semanas de vida hay que medir los niveles de bilirrubina total y directa (nivel de evidencia C).

TABLA III. Pruebas complementarias en urgencias
Hiperbilirrubinemia indirecta

- Hemograma completo
- Reticulocitosis
- Frotis sanguíneo
- Test de Coombs: directo e indirecto
- Grupo sanguíneo y Rh en recién nacidos
- Haptoglobinuria

Hiperbilirrubinemia directa

- Test de función hepática: AST, ALT, GGT, FA
- Test de función de síntesis hepática: tiempo de protrombina, proteínas séricas totales, albúmina, colesterol, glucosa, amonio
- Ecografía abdominal

2. Si hay elevación de bilirrubina indirecta (sugiere hemólisis)

- Grupo sanguíneo y Rh del niño y la madre si es neonato.
 - Hemograma completo con reticulocitosis y frotis periférico.
 - Estudio de coagulación.
 - Test de Coombs.
 - Estudio de sepsis.
- Otras pruebas, no en Urgencias: T3, T4 y TSH, electroforesis de hemoglobinas, estudio enzimático, test de esferocitosis, etc.

3. Si hay elevación de la bilirrubina directa (sugiere enfermedad hepatobiliar)

- Test de función hepática: AST, ALT, FA, GGT (nos informan sobre el grado de inflamación hepática y de colestasis), tiempo de protrombina, fibrinógeno, proteínas totales, albúmina, glucosa, amonio (reflejan el grado de función de síntesis hepática).
- La elevación predominante de ALT y AST sugiere daño hepatocelular.
- La elevación predominante de FA y GGT sugiere enfermedad biliar.
- Ecografía abdominal: a todo paciente con elevación de la bilirrubina conjugada se le deberá rea-

lizar una ecografía abdominal para ver la arquitectura hepática y excluir enfermedad del tracto biliar (nivel de evidencia A).

Para completar el estudio hasta llegar a un diagnóstico etiológico, se pueden realizar otras pruebas ya no en Urgencias, como son: serología de virus hepatotropos, determinación de alantitripsina, estudio inmunológico, test del sudor, biopsia hepática, etc.

TRATAMIENTO
Hiperbilirrubinemia indirecta

- Tratamiento, si lo hubiera, de la causa subyacente.
- En el periodo neonatal el tratamiento irá dirigido a evitar la impregnación tóxica del sistema nervioso central por la bilirrubina (kernicterus). Las indicaciones de fototerapia y/o exanguinotransfusión en recién nacidos se indican en la figura 1.

Hiperbilirrubinemia directa

- Tratamiento, si lo hubiera, de la enfermedad hepatobiliar subyacente y tratamiento del síndrome colestásico. Corrección de las alteraciones clínico-cometabólicas (edemas, ascitis, infección, hipoglucemia, etc.) si las presentase.

CRITERIOS DE INGRESO

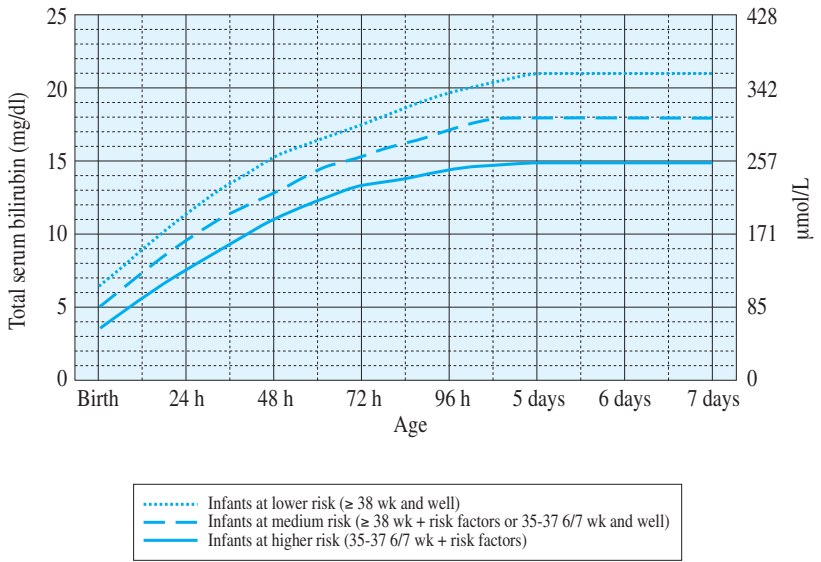
Se ingresará a todo paciente con síntomas o signos de mal pronóstico por el riesgo vital que puede tener o la posibilidad de quedar con secuelas, como son los casos de:

- Fallo hepático fulminante.
- Septicemia.
- Infección abdominal: absceso hepático, colangitis supurativa, peritonitis.
- Crisis hemolíticas, anemias con inestabilidad hemodinámica.
- Nivel del bilirrubina en recién nacidos que precisen fototerapia o exanguinotransfusión.

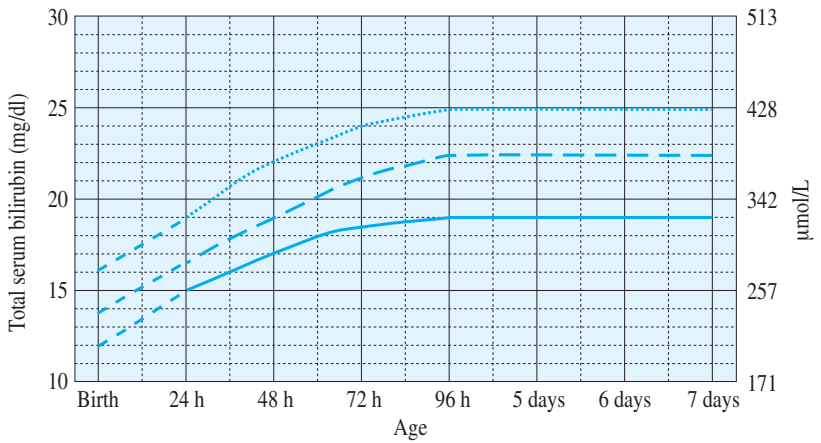
BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004;114: 297-316.

Indicaciones de fototerapia



Indicaciones de exanguinotransfusión



Factores de riesgo: Enfermedad hemolítica isoimmune, déficit G6PD, asfisia, sepsis, acidosis, inestabilidad térmica, letargia.

FIGURA 1. Tratamiento con fototerapia/exanguinotransfusión.

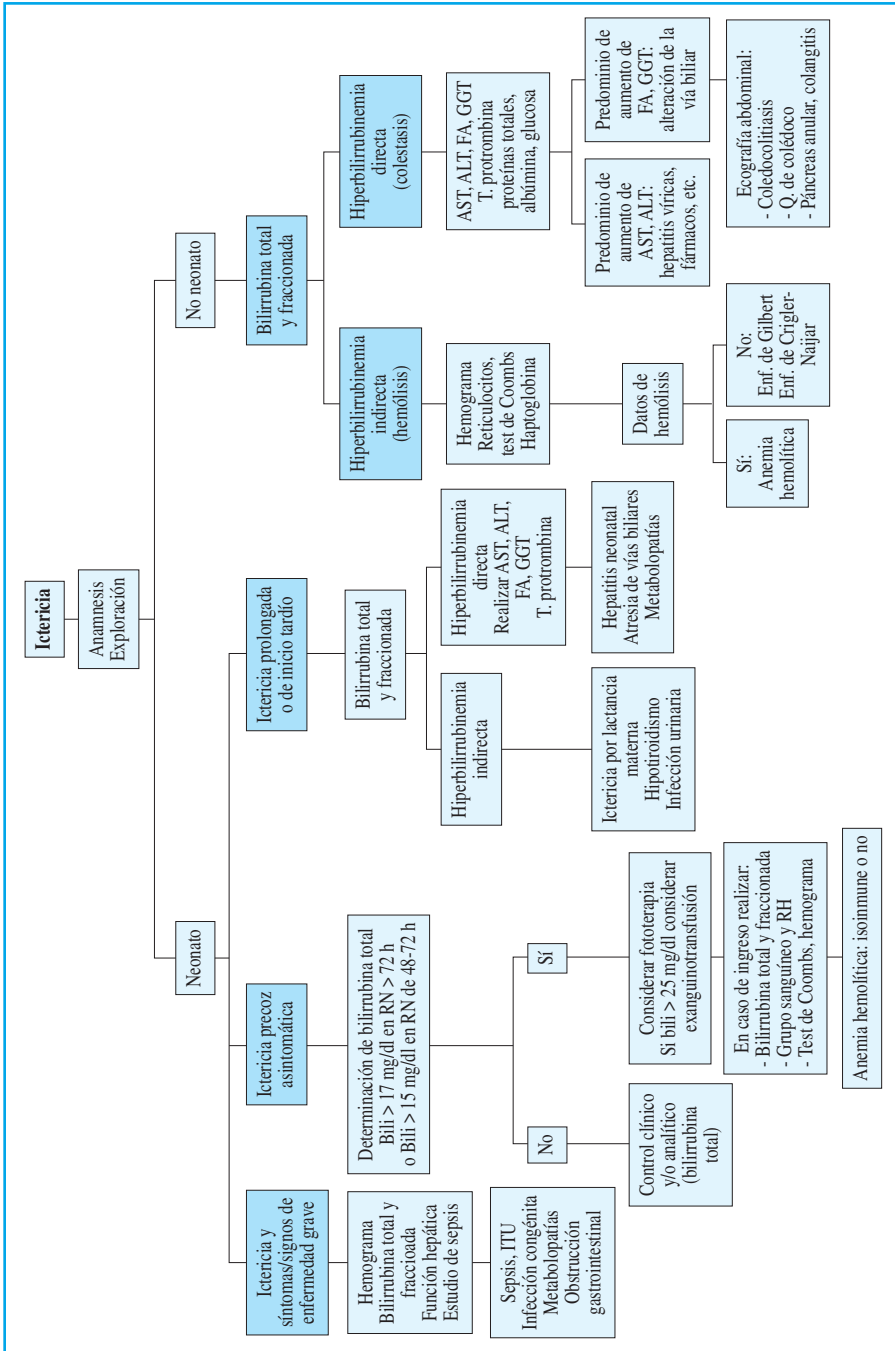


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico.

2. D'Agata ID, Balistreri WF. Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev* 1999; 20: 376-89.
3. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994; 15: 422-32.
4. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 115-28.
5. Mandl KD. Jaundice-Unconjugated hyperbilirubinemia. En: Fleihser GR, Ludwig S, Henretig FM, editores. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 399-407.
6. Mews C, Sinatra FR. Colestasis en lactantes. *Pediatr Rev (edición en español)* 1994;15:233-40.
7. Neonatal jaundice. *Clin Evid* 2006; 15: 1-2.
8. Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 3): 242-5.
9. Pashnkar D, Schreiber RA. Jaundice in older children and adolescents. *Pediatr Rev* 2001; 22: 219-25.
10. Singer JI. Jaundice Conjugated hyperbilirubinemia. En: Fleihser GR, Ludwig S, Henretig FM, editores. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 409-13.