

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA POR ÁCIDOS BILIARES EN UN RECIÉN NACIDO DE TÉRMINO

Dres. Camilo González* y Natalia Andrea González*

Resumen

Describimos las características clínicas de un recién nacido a término que presentó un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Su madre cursó una colestasis intrahepática del embarazo.

Por la severidad del cuadro se indicó asistencia respiratoria mecánica y se administró surfactante. Se descartaron procesos infecciosos. Por antecedentes maternos de colestasis intrahepática del embarazo se sugiere el diagnóstico de dificultad respiratoria aguda por ácidos biliares.

Conclusión: Sugerimos tener en cuenta el diagnóstico de dificultad respiratoria aguda por ácidos biliares, en todo neonato a término, nacido de una madre con colestasis intrahepática del embarazo.

Palabras clave: ácidos biliares, colestasis intrahepática del embarazo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, recién nacido a término.

Summary

We describe here a case of an acute respiratory distress syndrome (ARDS) in a term newborn child, from a mother with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Due to the critical severity of the case, this syndrome required artificial respiration and the administration of intratracheal surfactant. All infectious processes had been disregarded in this patient.

In mothers with intrahepatic cholestasis of pregnancy, we strongly suggest to take into consideration the acute respiratory distress syndrome, by bile acid.

Conclusion: We suggest to seriously consider the acute respiratory distress syndrome by bile acid, in all term newborn from a mother with intrahepatic cholestasis.

Key words: bile acid, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute respiratory distress syndrome, term newborn.

Introducción

La colestasis en el embarazo es un síndrome clínico de fisiopatología desconocida, caracterizado por prurito generalizado y una colestasis bioquímica de leve a moderada severidad, y niveles elevados de ácidos biliares séricos. Aparece principalmente en el tercer trimestre del embarazo y desaparece luego del parto, siendo recurrente en el 40-60% de los futuros embarazos.

El término clínico genérico "colestasis" está caracterizado por una anomalía en la formación, secreción o drenaje de la bilis al intestino. La bilis es una solución acuosa formada en las células epiteliales hepáticas y secretadas a los canaliculos biliares; está compuesta por 80% de agua y 20% de sustancias disueltas, de éstas los ácidos biliares son el 65%, seguido de fosfolípidos, proteínas plasmáticas, colesterol, bilirrubina conjugada, etc.¹ Los niveles de AB séricos elevados aparecen principalmente en el tercer trimestre del embarazo, persistiendo hasta el parto, desapareciendo luego.

La colestasis intrahepática del embarazo puede deteriorar gravemente el aclaramiento placentario de ácidos biliares fetales, ya que la transferencia normal de AB del feto a la madre se encuentra alterada debido a los niveles elevados de AB en suero materno, el cual dificulta su clearance placentario.

Esto produce una acumulación peligrosa en el feto y recién nacido. Este síndrome se ha relacionado con riesgo elevado de sufrimiento fetal, parto prematuro y mayor morbimortalidad perinatal.

Objetivo

Describir un recién nacido de término con síndrome de dificultad respiratoria aguda, en el que se descartó etiología infecciosa y se sospechó que podía ser causado por la aspiración, o la captación a partir de la circulación de ácidos biliares, debido

* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Servicio de Neonatología. Hospital Pablo Soria, San Salvador de Jujuy, Provincia de Jujuy.
camitango@yahoo.com.ar

al antecedente materno con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

Resumen de historia clínica

Recién nacido de sexo femenino de 2.740 g de peso de nacimiento (PN), nacido por cesárea, a las 38 semanas de gestación, indicada por cesárea previa e ICP, diagnosticada a las 32 semanas de embarazo. Madre de 26 años de edad, procedente de San Salvador de Jujuy (Capital), con antecedentes familiares de 2 tías maternas con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

Antecedentes maternos: litiasis vesicular 4 años previos a este embarazo, gesta 2 - paridad 2.

Embarazo actual: 3 controles prenatales en centro de salud, serologías negativas para VIH, VDRL, toxoplasmosis y chagas, hepatitis B, A y C, grupo sanguíneo O Rh positivo. Se internó a las 32 semanas de embarazo con diagnóstico de amenaza de parto prematuro. Clínicamente presentaba prurito generalizado, conjuntivas oculares ictericas y colestasis bioquímica con fosfatasa alcalina elevada, bilirrubina total y directa elevadas. No se realizó dosaje de AB séricos, por no contar en nuestro hospital con dicha determinación.

A las 38 semanas de gestación se indica cesárea por cesárea previa. Nace recién nacido de sexo femenino, PN 2.740 g, talla 49 cm, PC 34 cm, de 38 semanas de edad gestacional por examen físico (Capurro), siendo de peso adecuado para su edad gestacional, Apgar 7-8 al minuto y 5 minutos respectivamente.

Al examen físico: tinción amarillenta y generalizada de piel, no presentaba visceromegalias. Durante los primeros minutos de vida comienza con distrés respiratorio, presentando tiraje sub e inter-

costal, retracción xifoidea y quejido espiratorio audible sin estetoscopio. A la auscultación pulmonar, marcada disminución global de la entrada de aire. Se indica CPAP nasal con una fracción inspirada de oxígeno de 70% con una presión espiratoria (PEEP) de 6 cm de H₂O. Se realiza radiografía de tórax, la que revela densidad difusa homogénea, marcada en ambos campos pulmonares, semejante a Enfermedad de Membrana Hialina grave (*Figura 1*).

Los gases sanguíneos indicaban retención de CO₂. El Índice de Oxigenación era de 15,4 y la Diferencia A/a O₂ de 553. Se decide indicar asistencia respiratoria mecánica (ARM), con una presión inspiratoria máxima (PIM) de 25, presión espiratoria (PEEP) de 5 cm de H₂O, frecuencia respiratoria (FR) de 50 por minuto, concentración de oxígeno (FIO₂) de 100%.

Por el agravamiento del distress respiratorio y el deterioro del estado general, se realiza hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo, cultivo de orina y de aspiración traqueal. Se indicó tratamiento con Ampicilina-Gentamicina. Se administró surfactante vía endotraqueal a dosis de 100 mg/kg a las 6 horas de vida y por continuar estable sin ninguna mejoría, se indicó segunda dosis de surfactante a las 45 horas de vida. A las 52 horas de vida por requerir incremento del soporte ventilatorio se indicó tercera dosis de surfactante, lográndose posteriormente una mejoría progresiva clínica y radiológica donde se observa una mejor ventilación de ambos campos pulmonares (*Figura 2*).

Tanto el recuento de blancos totales, neutrófilos totales como la relación Neutrófilos Totales/Neutrófilos Inmaduros (NT/NI) fueron normales, también el recuento plaquetario y la proteína C reactiva (PCR) fueron normales a las 12 horas de vida y

Figura 1.

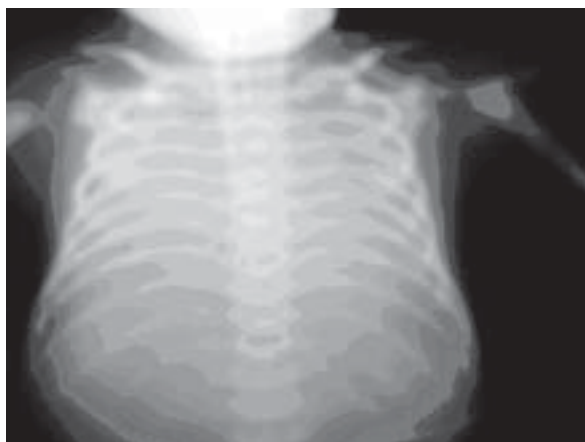


Figura 2.



siguieron siendo normales a las 24 y 48 horas de vida. A las 36 horas de vida la bilirrubina fue: total, 6,30 mg/dl, directa 0,3 mg/dl, transaminasas (TGP y TGO), fosfatasa alcalina normales, grupo sanguíneo O Rh positivo Coombs directa negativa. Al 3^{er} día de vida, bilirrubina total de 8,35 mg/dl directa 0,36, al 6^o día de vida bilirrubina total de 6, directa de 0,3 mg/dl.

El ecocardiograma muestra hipertensión pulmonar grave, indicándose Dobutamina 12 g/kg/min y Dopamina 3 ug/kg/min, lo que se suspende al tercer día de vida por franca mejoría.

A las 96 horas de vida se reciben cultivos negativos se decide suspender antibióticos.

Al sexto día de vida es extubado, indicándose CPAP durante 3 días, y luego halo por 2 días y bigotera nasal por 45 días.

Alta médica a los 65 días de vida.

Discusión

La colestasis intrahepática del embarazo parece caracterizarse por una variación geográfica y étnica, con un desarrollo frecuente en los países escandinavos y Chile,^{3,4} presentándose una incidencia marcada en los meses de invierno.

Este síndrome se ha asociado con riesgo elevado de distrés fetal y mortalidad perinatal, no presentando consecuencias significativas para la madre. Una vigilancia fetal intensiva y nacimientos a término pueden reducir la tasa de mortalidad perinatal.

El feto sintetiza grandes cantidades de AB que cruzan la placenta en dirección fetomaterna, por lo tanto la concentración sérica de AB está controlada por este sistema de transferencia placentaria.⁵ La ICP puede deteriorar gravemente el aclaramiento placentario de AB fetales y provocar una acumulación progresiva de AB en el feto y el recién nacido.

La transferencia normal de AB del feto a la madre con el fin de que su sistema hepatobiliar pueda detoxificar y excretar estos metabolitos tóxicos, está alterada por niveles elevados de AB maternos en suero, conduciendo a la acumulación de éstos en el hígado fetal y alteraciones de su metabolismo.

El efecto de los AB en el pulmón de recién nacido podría deberse a la aspiración de bilis o a la captación a partir de la circulación de los AB séricos.

La aspiración de bilis en modelos de pulmón de porcinos, produjo una grave neumonitis química, con hemorragias lobares y edema.⁶

Se estudio la instilación intratraqueal de ácido taurocólicos en conejos, observándose, microscó-

picamente, atelectasias diseminadas, acumulación de sustancias eosinófilas en los espacios intraalveolares y formación de membrana hialina.⁷ Los autores especularon que AB inhibieron la actividad del surfactante, porque cuando los conejos fueron tratados con surfactante se produjo una mejoría de la aireación alveolar, con patrón de expansión uniforme y una membrana alveolar casi intacta.

Recientemente Hills et al.⁸ sugiere, luego de llevar a cabo lavado broncoalveolar, durante la necropsia de 12 lactantes, una asociación de los AB con el déficit de surfactante, probablemente mediado por la acción de la fosfolipasa A2. Zeccd et al.⁹ sugiere también una asociación de los AB y el surfactante, produciendo una depleción de éste en los alvéolos del recién nacido con SDRA, por la acción de la fosfolipasa A2 invertida. La fosfolipasa A2 desempeña un importante papel en la síntesis de surfactante pulmonar, pero en el intestino esta enzima hidroliza las fosfatidilcolinas de cadena larga en lisofosfatidilcolina, una reacción que es inversa a lo que induce en el pulmón.

La inversión en acción de la fosfolipasa A2 estaría determinada, principalmente, por el cociente de bilis/fosfolípidos.² Por lo tanto valores anormalmente altos de AB habrían revertido la acción de la fosfolipasa A2 en los alvéolos, originando una degradación de la fosfatidilcolina en lisofosfatidilcolina, generando disminución o ausencia de la actividad del surfactante y el consiguiente SDR.²

En el caso presentado llegamos al diagnóstico de SDRA por AB, previa exclusión de neumonía infecciosa y sepsis, por no presentar signos indirectos de infección con valores normales, como hemograma, relación NI/NT, recuento de plaquetas, PCR seriadas durante los primeros 72 horas normales, cultivos negativos y evolución clínica y radiológica; presentando además serología negativa y antecedentes maternos que descartaban procesos infecciosos. No se pudieron dosar AB séricos en el recién nacido, porque no contamos en nuestro hospital con dicha determinación. La utilidad de esta determinación también está limitada debido a la ausencia de datos sobre valores normales en recién nacidos.

El tratamiento obstétrico actual de embarazos con diagnóstico de ICP, se basa en una vigilancia fetal intensiva y una norma de inducción del parto a término, con el objeto de reducir las tasas de mortalidad perinatal. Esta estrategia puede producir un mayor número de recién nacidos de término con riesgo de desarrollar distress respiratorio por AB. Se sugiere que con antecedentes maternos de

ICP, en todo recién nacido que presente síndrome de dificultad respiratoria aguda las primeras horas de vida, habiéndose descartado otras causas del mismo, principalmente procesos infecciosos, debemos tener en cuenta el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda por AB y administrar, lo antes posible, surfactante exógeno, lo que contribuirá a mejorar la morbimortalidad de este grupo de recién nacidos.

Bibliografía

1. Brioso G, Perego MC, González M. Valores de referencia de los ácidos biliares séricos en embarazos del tercer trimestre. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2005, 24:7-11.
2. Zecca E, Costa S y col. Neumonía por ácidos biliares: una nueva forma de síndrome de distress respiratorio. *Pediatrics Ed Esp* 2004, 58:44-47.
3. Haemmerli UP. Jaundice during pregnancy with special reference on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis. *Acta Medscand suppl* 1996; 179:43-86.
4. Rencoret R, Aste H. Jaundice during pregnancy. *Med J Aust* 1973; 1:167-169.
5. Ushijima K, Kimura A, Inokuchit et al. Placental transport of bile acids analysis of bile acids in maternal, umbilical cord, and amniotic fluid. *Kurume Med J* 2002, 48:87-91.
6. Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S, et al. pathophysiologic changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest* 1993; 104:919-924.
7. Kaneko T, Satot Katsuyatt, et al. Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally infected bile acid. *Crit Care Med* 1990; 18:77-83.
8. Hills BA, Chen, et al. Reised bile acid concentrations in sids lungs at necroscopy. *Arch Dis Child* 1997; 77:120-123.
9. Zecca E, Lud DD, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117:1669-1672.