

Un lactante con ictericia crónica y resultados normales en la medición de bilirrubina directa del recién nacido

Sanjiv Harpavat,^{1*} Sridevi Devaraj,^{1,2} y Milton J. Finegold^{1,2}

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un lactante de 54 días de edad, de ascendencia asiática se presentó con ictericia. Inicialmente, presentaba una coloración amarilla unas semanas después de nacer. Su pediatra recomendó en primer lugar aumentar la exposición a la luz solar. En las posteriores consultas, el pediatra recomendó suspender el amamantamiento. A pesar de estas intervenciones, la ictericia del lactante persistía y sus heces se volvieron de color pálido. A los 52 días de vida (ddv),³ se le realizó una medición de bilirrubina sérica y la concentración informada de “bilirrubina directa” de 5.54 mg/dl (intervalo de referencia 0.0–0.4 mg/dl) requirió una derivación inmediata (consulte la Tabla 1 para obtener un resumen de los resultados de laboratorio).

Los resultados de la exploración física y la evaluación del lactante coincidieron en esencia con la atresia biliar (AB). Este presentaba una ictericia marcada, con una “bilirrubina conjugada” informada de 4.7 mg/dl (intervalo de referencia, 0.0–0.2 mg/dl), así como un aumento en la actividad del aspartato aminotransferasa, la alaninoaminotransferasa y la γ -glutamilttransferasa. Por lo demás, el lactante parecía sano y presentaba 2 exámenes neonatales con resultados dentro de los intervalos de referencia, lo que volvía improbables las causas infecciosas o metabólicas. Asimismo, la determinación de inhibidores de proteasa, la radiografía de tórax y el ultrasonido abdominal no demostraron anomalías, lo que cuestiona otras causas hepáticas, como la enfermedad de α_1 -antitripsina, el síndrome de Alagille y el quiste coledociano.

Sin embargo, se observó un resultado de laboratorio no compatible con la AB: la concentración de bilirrubina conjugada del recién nacido, informada como “bilirrubina directa (Dbil) neonatal”. En nuestra experiencia, los lactantes con AB presentan concentraciones de bilirru-

PREGUNTAS PARA CONSIDERAR

1. ¿Cuál es la diferencia entre la “bilirrubina directa (Dbil) neonatal”, “bilirrubina directa” y “bilirrubina conjugada”?
2. ¿Cómo deberían establecerse los intervalos de referencia?
3. ¿Por qué son diferentes los intervalos de referencia de las 3 pruebas en la Tabla 1?

bina conjugada o directa neonatal que superan el intervalo de referencia del hospital al nacer (1). Por el contrario, este lactante presentó una concentración de “bilirrubina directa neonatal (Dbil)” informada de 0.5 mg/dl en el ddv 1, que se encontraba dentro del intervalo de referencia informado del hospital al nacer de 0.0–0.6 mg/dl. La medición de la bilirrubina se realizó con un analizador Vitros y el intervalo de referencia se obtuvo del fabricante tomando como base “40 recién nacidos aparentemente sanos” (2).

Debido a que los lactantes con AB que recibieron tratamiento anteriormente presentan los mejores resultados, continuamos con la evaluación a pesar de las concentraciones de bilirrubina neonatal discrepantes. Se le realizó de inmediato una biopsia de hígado al lactante, que demostró fibrosis y proliferación del colédoco, característico de la AB. La posterior colangiografía intraoperatoria confirmó el diagnóstico de AB. Sin embargo, aún queda por resolver una cuestión importante: ¿cómo podría explicarse la concentración de “bilirrubina directa (Dbil) neonatal” supuestamente normal del lactante al nacer?

ANÁLISIS

Hasta un 15 % de los lactantes pueden presentarse a la consultar a su pediatra para la realización de una evaluación de ictericia (3). La mayoría presenta un aumento en las concentraciones de bilirrubina no conjugada, que habitualmente pueden recibir tratamiento de apoyo, al aumentar la exposición a la luz solar o cambiar de la leche materna a la de fórmula. Por otra parte, algunos lactantes presentan concentraciones elevadas de bilirrubina conjugada. Estos lactantes pueden presentar enfermedades más graves que requieren la intervención inmediata, dado que los aumentos en las concentraciones de bilirrubina con-

¹ Department of Pediatrics (Departamento de Pediatría) y; ² Department of Pathology, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital (Departamento de Patología, Facultad de Medicina de Baylor y Hospital de Niños de Texas), Houston, TX.

* Dirigir correspondencia para estos autores a: Clinical Care Center 1010, 6701 Fannin St., Houston, TX 77030. Fax 832-825-3633; correo electrónico: harpavat@bcm.edu.

Recibido para la publicación el 8 de febrero de 2014; aceptado para la publicación el 24 de junio de 2014.

DOI: 10.1373/clinchem.2014.223115

© 2014 American Association for Clinical Chemistry

³ Abreviaturas no estándar: Ddv, días de vida; AB, atresia biliar.

Tabla 1. Resumen de los resultados de bilirrubina fraccionada.

Días de vida	Nombre de la prueba	Análisis	Instrumento	Resultado, mg/dl	Intervalo de referencia, mg/dl	Fuente del intervalo de referencia
1	"Bilirrubina directa (dbil) neonatal"	Espectrofotometría directa	Vitros	0.5	0.0-0.6	Fabricante
52	"Bilirrubina directa"	Reacción química (Díazo)	Roche	5.54	0.0-0.4	De laboratorio
54	"Bilirrubina conjugada"	Espectrofotometría directa	Vitros	4.7	0.0-0.2	De laboratorio

jugada son un marcador de una variedad de afecciones hepáticas, metabólicas o infecciosas.

En el caso de los lactantes con concentraciones elevadas de bilirrubina conjugada, los médicos deben revisar las mediciones de bilirrubina en el período neonatal para ayudar a establecer el diagnóstico. Las concentraciones de bilirrubina total neonatal con frecuencia se miden para determinar la necesidad de fototerapia y, como en este caso, se informan las concentraciones de bilirrubina total y conjugada (habitualmente denominadas "Dbil" (bilirrubina directa), "directa" o "conjugada"). Si la concentración de bilirrubina conjugada del recién nacido es elevada, el médico puede asumir que el lactante nació con la enfermedad y debería sospechar la presencia de causas hepáticas o metabólicas. Si la concentración de bilirrubina conjugada del recién nacido se encuentra dentro de los intervalos de referencia, el médico puede asumir que el lactante adquirió la enfermedad en algún momento luego del nacimiento y debería considerar las causas infecciosas con mayor probabilidad.

Desafortunadamente, como se resalta en este caso, los médicos enfrentan un número de desafíos al interpretar correctamente las concentraciones de bilirrubina conjugada. Nuestro lactante de hecho presentó concentraciones elevadas de bilirrubina conjugada al nacer, lo que coincide con su diagnóstico de AB. Sin embargo, se pasó por alto su concentración al nacer debido a dos detalles sutiles aunque críticos: (a) el resultado se informó como "Dbil" (bilirrubina directa), cuando en realidad se analizó la bilirrubina "conjugada" y (b) el intervalo de referencia fue demasiado amplio para los análisis de bilirrubina "conjugada". La forma en que estos errores ocurrieron, y siguen ocurriendo, puede comprenderse al examinar los matices de las mediciones de bilirrubina conjugada.

LA BILIRRUBINA CONJUGADA AUMENTA EN LAS HEPATOPATÍAS

El suero generalmente contiene 2 tipos de bilirrubina. El primer tipo, la bilirrubina no conjugada, se forma cuando los antiguos glóbulos rojos se eliminan y se degrada la hemo. La bilirrubina no conjugada puede presentar un problema en los recién nacidos debido a que las concentraciones elevadas pueden acumularse en el cerebro en

desarrollo y causar la devastadora enfermedad neurológica ictericia nuclear. Como consecuencia, las altas concentraciones de bilirrubina no conjugada en recién nacidos se tratan con fototerapia, que reduce la bilirrubina no conjugada al convertirla en docenas de diferentes isómeros que se eliminan de forma más eficiente de la circulación (4).

El segundo tipo, la bilirrubina conjugada, se forma cuando los hepatocitos procesan la bilirrubina no conjugada para su excreción. Los hepatocitos reúnen la bilirrubina no conjugada de la circulación y la vuelven más hidrosoluble al unir, o conjugar, 1 o 2 grupos glucorónicos a la bilirrubina mediante una reacción de esterificación correctamente caracterizada. A continuación, los hepatocitos secretan el monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina al espacio canalicular, donde se disuelve en la bilis y por último sale del cuerpo con las heces (4).

Las isoformas conjugadas se acumulan en el suero en una variedad de hepatopatías. Por ejemplo, las concentraciones de monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina pueden aumentar si se lisan los hepatocitos (como en las infecciones virales) o si la bilirrubina no se transporta por la membrana del hepatocito de forma correcta (como en el síndrome Dubin-Johnson). También pueden aumentar en las enfermedades como la AB, donde se observa obstrucción del colédoco. El flujo biliar normal cesa, lo que impide el paso en forma apropiada de todos los componentes de la bilis, incluida la bilirrubina conjugada. En su lugar, la bilis se retrae al hígado y eventualmente al torrente sanguíneo.

La bilirrubina delta es una tercera forma de bilirrubina conjugada, que solo está presente en las hepatopatías crónicas. La bilirrubina delta se forma cuando las concentraciones séricas de monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina son tan elevadas que algunas se unen de forma covalente con la albúmina. El enlace de la bilirrubina delta con la albúmina es esencialmente irreversible y la eliminación de la bilirrubina delta sigue a la cinética lenta de la eliminación de albúmina. Como consecuencia, las concentraciones de bilirrubina delta pueden presentarse incluso después de que se haya eliminado el monoglucoronido y diglucoronido de

bilirrubina y se haya solucionado el principal problema hepático del paciente (4).

LOS ANÁLISIS DE BILIRRUBINA DIRECTA Y CONJUGADA NO SON EQUIVALENTES

El primer problema en este caso fue un tema en la notificación. El laboratorio informó un resultado de “Dbil” (bilirrubina directa) cuando en realidad se analizó la bilirrubina “conjugada”. Los análisis de bilirrubina “directa” y “conjugada” están ampliamente disponibles y, como en el caso de este paciente, con frecuencia se realizan en el mismo paciente en diferentes momentos. Como resultado, con frecuencia ambos se confunden y se usan de forma intercambiable. Sin embargo, estos son dos análisis muy diferentes y miden diferentes fracciones de bilirrubina con tecnologías no relacionadas.

Los análisis de bilirrubina “directa” miden toda la bilirrubina conjugada (monoglucoronido de bilirrubina, diglucoronido de bilirrubina y bilirrubina delta) así como cierta bilirrubina no conjugada. Los análisis de bilirrubina “directa” incluyen una reacción química con tinciones diazo seguida de la cuantificación de la azobilirrubina producida durante un período determinado. Todas las formas de bilirrubina conjugada reaccionan rápidamente, mientras que las formas de bilirrubina no conjugada reaccionan de forma más lenta (las formas de bilirrubina no conjugada pueden reaccionar rápidamente si se agrega un acelerante, como se realiza en el caso de las mediciones de bilirrubina total). Por lo tanto, los análisis de bilirrubina “directa” siempre incluyen la bilirrubina delta y una reducida cantidad de bilirrubina no conjugada (4).

Por otra parte, el análisis de bilirrubina “conjugada” mide el monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina solamente. Este análisis está basado en la espectrofotometría directa y utiliza el portaobjetos BuBc en el analizador Vitros. El portaobjetos BuBc cambia el espectro de absorbancia del monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina en 30–40 nm; de esta forma, permite la cuantificación independiente de estas formas de las formas delta y no conjugada (5). Como consecuencia, las mediciones de bilirrubina “conjugada” son con frecuencia inferiores a las mediciones de bilirrubina “directa”, dado que no incluyen la bilirrubina delta ni ninguna bilirrubina no conjugada [comparar las concentraciones en el ddv 54 y 52 en este caso (Tabla 1)].

Si bien los análisis de bilirrubina “directa” y “conjugada” son los que están disponibles con mayor frecuencia, no son las únicas formas de medir las concentraciones de bilirrubina conjugada. Por ejemplo, los métodos de oxidación del vanadio y la bilirrubina oxidasa son análisis enzimáticos y químicos, respectivamente. Incluyen la conversión de las formas de bilirrubina conjugada en biliverdina y, a diferencia del método diazo, no se ven afectados por sustancias coexistentes tales como la hemoglobina o la vitamina C (6). También puede usarse la

HPLC, actualmente usada principalmente con fines de investigación (4). La HPLC ofrece la ventaja de la detección de fracciones menores de bilirrubina, tales como aquellas obtenidas con fototerapia.

DEBEN VERIFICARSE LOS INTERVALOS DE REFERENCIA DE BILIRRUBINA “DIRECTA” Y “CONJUGADA”

El segundo problema en este caso fue uno de utilización de los intervalos de referencia no propios. Diversos laboratorios enfrentan desafíos con los intervalos de referencia pediátricos. Pocos de ellos cuentan con los recursos para obtener sus propios rangos de valores para cada prueba y edad. En su lugar, utilizaron los intervalos de referencia de los fabricantes y ahora, más recientemente, de iniciativas importantes, como la base de datos CALIPER (Iniciativa de laboratorio canadiense sobre intervalos de referencia pediátricos) (7). Esto es apropiado en varios escenarios; sin embargo, los análisis de bilirrubina “directa” y “conjugada” merecen una consideración especial.

Por ejemplo, los métodos de análisis de bilirrubina “directa” difieren entre los laboratorios, lo que complica el uso de un único intervalo de referencia. Las mediciones de bilirrubina “directa” que utilizan el método diazo varían según un número de factores específicos del sitio, que incluyen la longitud permitida de la reacción química para continuar, el pH de la reacción, la concentración de los reactivos diazo y el instrumento usado (4). Como consecuencia, los intervalos de referencia que combinan datos de diversos laboratorios, como un rango publicado de aproximadamente 0.0–1.0 mg/dl de 2898 lactantes de 0–14 días de edad, son muy amplios para brindar una utilidad práctica (8). En su lugar, los intervalos de referencia obtenidos similares al rango de medición de 52 ddv en este caso son clínicamente más significativos.

Para el análisis de bilirrubina “conjugada”, la utilización de intervalos de referencia no propios presenta un problema diferente, como está demostrado en este caso. El análisis de bilirrubina “conjugada” debería variar menos entre laboratorios debido a que siempre usa el mismo reactivo (portaobjetos BuBc) y se realiza en el mismo instrumento (el analizador Vitros). Sin embargo, el intervalo de referencia del fabricante de 0.0–0.6 mg/dl no coincide con el obtenido en la práctica clínica. Por ejemplo, un rango mucho más restringido de 0.0–0.3 mg/dl se calculó a partir de 64095 recién nacidos de 0–14 días que presentaron un motivo clínico para realizarse la medición de la bilirrubina (8). De forma similar, nuestro hospital y otros con el analizador Vitros obtuvieron de forma independiente un intervalo de referencia de 0.0–0.2 mg/dl mediante el uso de concentraciones de cohortes de recién nacidos sanos.

Sospechamos de 2 motivos por los cuales el fabricante utilizó un intervalo de referencia tan amplio. Primero, el fabricante puede haber utilizado un tamaño de muestra muy reducido para los cálculos de su intervalo de

referencia. El fabricante informa el uso de las mediciones de 40 recién nacidos para su intervalo de referencia, mientras que la norma es calcular los rangos de referencia mediante el uso de muestras de al menos 120 individuos (2, 9). Segundo, ampliar el intervalo de referencia podría reducir los resultados positivos falsos y aumentar la especificidad. El límite superior del intervalo de referencia se define tradicionalmente como la mayor de las concentraciones de 2.5%, lo que da lugar a un aumento en las concentraciones hasta en 1 de 40 casos. Al ampliar el intervalo de referencia más allá de los límites habituales, el alto índice positivo ciertamente se reduciría; sin embargo, lo hace a expensas de fallar en ciertos casos con enfermedades graves, como el lactante en este caso.

REPERCUSIONES CLÍNICAS

En este caso, el recién nacido pasó inadvertido debido a 2 problemas sutiles pero de importancia clínica, que pudimos descubrir solo después de realizar una considerable investigación. La indicación más importante fue descubrir que el laboratorio estaba realmente midiendo las concentraciones de bilirrubina “conjugada”. Si bien una concentración de bilirrubina “directa” de 0.5 mg/dl podría encontrarse dentro del intervalo de referencia debido a las variaciones en las mediciones, una concentración de bilirrubina “conjugada” de 0.5 mg/dl se encuentra muy por encima de todos los intervalos de referencia publicados y obtenidos de forma independiente. Esta discrepancia nos llevó posteriormente a cuestionarnos cómo obtuvo el laboratorio sus intervalos de referencia.

Notablemente, si solo 1 de los 2 problemas hubiera ocurrido, se podría haber identificado a este lactante en el período neonatal. Por ejemplo, si se hubiera marcado correctamente la prueba, algunos prestadores podrían haber reconocido la alta concentración de bilirrubina “conjugada” a pesar del intervalo de referencia proporcionado. De forma similar, si se hubiera usado un intervalo de referencia más restringido, todos los prestadores podrían haber identificado la concentración de bilirrubina como anómala independientemente de cómo se hubiera marcado la prueba. Desafortunadamente, cuando ambos problemas se combinan, resulta imposible interpretar correctamente el resultado de la prueba sin contar con información adicional.

En teoría, el error impidió llegar a lo que hubiera sido un diagnóstico y tratamiento temprano, lo que a su vez guarda relación con demorar o incluso prevenir la necesidad de un trasplante de hígado (10). En el caso de

PUNTOS PARA RECORDAR

- Las concentraciones de bilirrubina “conjugada” y “directa” del recién nacido pueden ayudar a identificar a los lactantes con graves hepatopatías, como la AB.
- Los análisis de bilirrubina “directa” usan una reacción química y miden el monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina, la bilirrubina delta y una pequeña porción de la bilirrubina no conjugada.
- El análisis de bilirrubina “conjugada” usa la espectrofotometría y mide el monoglucoronido y diglucoronido de bilirrubina.
- Los intervalos de referencia para las concentraciones de bilirrubina “conjugada” o “directa” del recién nacido deben verificarse de forma independiente por cada laboratorio.

una anomalía en la concentración neonatal, se podría haber sugerido al pediatra del lactante repetir la prueba en la consulta del niño sano a las 2 semanas. Si bien este método presenta una pequeña demora, en nuestra experiencia, excluye de forma efectiva a varios de los recién nacidos con resultados de pruebas altos pero que no presentan hepatopatías. Este lactante podría haber vuelto a presentar resultados altos a las 2 semanas y luego se lo podría haber derivado con urgencia a nuestro servicio. Nosotros le hubiéramos realizado una evaluación idéntica pero le hubiésemos administrado el tratamiento antes de la marca de 30 ddy en lugar de luego de 54 ddy. Por lo tanto, si bien las concentraciones de bilirrubina conjugada del recién nacido no diagnosticaron la AB, en caso de informarse correctamente con los intervalos de referencia apropiados, tienen el potencial para acelerar el diagnóstico de la AB y por último mejorar la forma en que los lactantes enfrentan la enfermedad.

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.

Referencias

1. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. (Los pacientes con atresia biliar presentan niveles elevados de bilirrubina directa/conjugada inmediatamente después del nacimiento). *Pediatrics* 2011;128:e1428-33.
2. Ortho-Clinical Diagnostics. Instructions for use: VITROS chemistry products BuBc slides (bilirubin, unconjugated and conjugated). [Instrucciones de uso: productos de química VITROS, portabojetos BuBc (bilirrubina, no conjugada y conjugada)]. Versión 6.0. Rochester (NY): Ortho-Clinical Diagnostics, Inc.; 2012.
3. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (Directrices para la evaluación de la ictericia colestásica en lactantes: recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.

- Lo SF, Doumas BT. The status of bilirubin measurements in U.S. laboratories: why is accuracy elusive? (El estado de las mediciones de bilirrubina en laboratorios de EE. UU.: ¿por qué es difícil alcanzar la precisión?). *Semin Perinatol* 2011;35:141-7.
- Wu TW, Dappen GM, Spayd RW, Sundberg MW, Powers DM. The Ektachem clinical chemistry slide for simultaneous determination of unconjugated and sugar-conjugated bilirubin. (El analizador de química clínica Ektachem para la determinación simultánea de bilirru-

rina no conjugada y bilirrubina conjugada con azúcar). *Clin Chem* 1984;30:1304-9.

- Kosaka A, Yamamoto C, Morishita Y, Nakane K. Enzymatic determination of bilirubin fractions in serum. (Determinación enzimática de fracciones de bilirrubina en suero). *Clin Biochem* 1987;20:451-8.
- Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E y cols. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. (Transferencia basada en el CLSI de la base de datos CALIPER sobre intervalos de referencia pediátrica de análisis de Abbott a Beckman, Ortho, Roche y Siemens Clinical Chemistry: validación directa con muestras de ref-

erencia de la cohorte de CALIPER). *Clin Biochem* 2013;46:1197-219.

- Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting conjugated bilirubin levels in newborns. (Interpretación de los niveles de bilirrubina conjugada en recién nacidos). *J Pediatr* 2011;158:562-5 e1.
- CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. (Definición, establecimiento y verificación de intervalos de referencia en el laboratorio clínico). Documento C28-A3 del CLSI. Wayne (PA): CLSI; 2008.
- Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol El. International incidence and outcomes of biliary atresia. (Incidencia internacional y resultados de la atresia biliar). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:344-54.

Comentario

Allah B. Haafiz*

La AB es la causa más común de trasplante de hígado en los niños. El éxito del procedimiento Kasai se reduce progresivamente conforme aumenta la edad al momento de la cirugía. La identificación temprana de la hiperbilirrubinemia conjugada continúa siendo el primer paso hacia el diagnóstico oportuno de la AB. En este contexto, Harpavat y cols. presentan un caso ilustrativo que enfatiza la diferencia sutil aunque clínicamente relevante entre la hiperbilirrubinemia conjugada y directa. Un elegante análisis sigue la presentación del caso y demuestra cómo el uso sinónimo de la bilirrubina “directa” y la “conjugada” es incorrecto, confuso y puede demorar el diagnóstico de la AB. Este análisis es oportuno dado que la mayoría de los médicos no están familiarizados con los matices bioquímicos y metodológicos resaltados. Sin embargo, el análisis no relaciona con firmeza este caso con las implicaciones más amplias de los problemas que se presentan de forma tan elegante (y por tanto, no dirige la atención del lector hacia estas). Por ejemplo, el principal mensaje de este informe, la interpretación incorrecta de la “bilirrubina directa (Dbil) neonatal” que demora del diagnóstico de AB, refuerza las conclusiones de un reciente estudio de referencia publicado por el mismo grupo, al que casualmente se hace referencia en el contexto de la presentación del caso. Este notable estudio (1) documentó que la bilirrubina conjugada o de reacción directa

aumenta ya a las 24–48 h después del nacimiento en la mayoría de los niños con la forma perinatal de AB, que representa el 70 %–85 % de los lactantes con AB. Estos hallazgos elevan la posibilidad de que las mediciones de la bilirrubina conjugada o directa pudieran usarse como una herramienta de análisis para la detección temprana de la AB. La documentación de casos tales como el que presentan aquí Harpavat y cols., y los estudios adicionales que abordan los temas de sensibilidad y costos, ayudarán a cambiar la orientación del enfoque a la detección de todos los niños en lugar de las actuales normas de atención médica de realizar la detección solo a los niños con ictericia crónica que se prolonga más allá de las 2 semanas de vida. Tal cambio podría tener un impacto positivo considerable en la atención y la respuesta de la AB, que continúa siendo una causa tremenda de morbilidad en los niños.

Contribuciones de los autores: Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró ningún conflicto de interés posible.

Referencia

- Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. (Los pacientes con atresia biliar presentan niveles elevados de bilirrubina directa/conjugada inmediatamente después del nacimiento). *Pediatrics* 2011;128:e1428-33.

Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, UAMS College of Medicine (Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas, Facultad de Medicina de la UAMS), Little Rock, AR.

* Dirigir correspondencia para este autor a: UAMS College of Medicine, Arkansas Children Hospital, 1 Children's Way, Slot 512-7, Little Rock, AR 72202. Fax 501-364-6291; correo electrónico: haafizallah@uams.edu.

Recibido para la publicación el 13 de agosto de 2014; aceptado para la publicación el 15 de agosto de 2014.

DOI: 10.1373/clinchem.2014.229831

© 2014 American Association for Clinical Chemistry

Comentario

Dennis J. Dietzen*

No todas las ictericias neonatales se forman de la misma manera. La hiperbilirrubinemia no conjugada y su riesgo relacionado de ictericia nuclear reciben mucha publicidad pero la hiperbilirrubinemia conjugada presenta un tremendo desafío diagnóstico. Además de la AB, el diagnóstico diferencial incluye infección, síndrome de Alagille, hipotiroidismo, galactosemia y defectos metabólicos de los ácidos biliares, fibrosis quística, deficiencia de α_1 -antitripsina y síndromes genéticos como la PFIC (colestasis familiar intrahepática progresiva). En el caso de la AB, el reconocimiento y tratamiento temprano son esenciales para resguardar la función hepática.

Los primeros indicios de la colestasis son con frecuencia bioquímicos dado que los lactantes afectados permanecen asintomáticos o solo ligeramente sintomáticos durante varios días o semanas después del nacimiento. Sin embargo, las herramientas de laboratorio a nuestra disposición no están diseñadas para detectar pequeños aumentos de bilirrubina conjugada. Los análisis de bilirrubina conjugada dependen de la absorción intrínseca de la bilirrubina conjugada entre 420–430 nm y pueden verse comprometidos por los cromóforos que absorben en la misma región. Los métodos diazo directos se comparan de forma deficiente entre plataformas y varían en la sensibilidad a las cantidades frecuentemente considerables de bilirrubina no conjugada en la sangre neonatal. Ninguna medición de los glucorónidos de la bilirrubina

proporciona una precisión excepcional próxima al límite superior del intervalo de referencia. Dado el truncamiento de la bilirrubina directa o conjugada al más próximo 0.1 mg/dl (1.7 μ mol/l), el menor cambio detectable a 0.2 mg/dl (3.4 μ mol/l) es del 50 %. Claramente se precisan mejores herramientas.

Por último, este caso ilustra la importancia del contexto clínico al aplicar los intervalos de referencia. Cuando los valores de los analitos en pacientes no afectados y afectados se superponen, un valor de corte clínico debe dar cuenta de las desventajas de la enfermedad que se pasa por alto, así como las consecuencias del diagnóstico exagerado. En el caso de la colestasis pediátrica, optimizar la sensibilidad resguarda el hígado al posible costo de una repetición de la medición de la bilirrubina. Optimizar la especificidad puede conducir a la insuficiencia hepática irreversible y el trasplante de hígado o la muerte. Como resaltan los autores de este caso, optimizar la sensibilidad en este contexto es aconsejable.

Contribuciones de los autores: *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requerimientos: (a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos o el análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en relación con su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

Declaración de los autores o posibles conflictos de interés: *Tras la presentación del manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaración del autor. Declaraciones o posibles conflictos de interés:*

Empleo o liderazgo: AACC.

Papel del consultor o asesor: No se declara.

Propiedad de acciones: No se declara.

Honorarios: No se declara.

Financiamiento de la investigación: No se declara.

Testimonio de expertos: No se declara.

Patentes: No se declara.

Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine (Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington), St. Louis, MO.

* Dirigir correspondencia para este autor a: Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, Box 8116, One Childrens Place, Rm. 2N68, St. Louis, MO 63110. Fax 314-454-2274; correo electrónico: dietzen_d@kids.wustl.edu.

Recibido para la publicación el 1 de julio de 2014; aceptado para la publicación el 3 de julio de 2014.

DOI: 10.1373/clinchem.2014.229849

© 2014 American Association for Clinical Chemistry