

11237
24
107

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

* VALORACION A TRAVES DE GAMMAGRAMA HEPATOBILIAR DE LA UTILIDAD
DEL FENOBARBITAL COMO PRUEBA TERAPEUTICA EN EL SINDROME
COLESTATICO NEONATAL *

TRABAJO DE TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
PRESENTA
EL DOCTOR

CESAR ENRIQUE NUNEZ MALAVER

* * * * *

FALLA DE ORIGEN

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pag.
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODOS	10
III. RESULTADOS	12
IV. DISCUSION	17
V. CONCLUSIONES	24

*

*

*

INTRODUCCION.

Etimológicamente Colestasis significa obstrucción parcial o completa al flujo de bilis (cole=bilis, estasis=retardo en el flujo). Aunque teóricamente la obstrucción puede hallarse a cualquier nivel (hepatocito-duodeno), en general el término Colestasis se aplica a procesos obstructivos a nivel de las células hepáticas y canaliculos biliares; o sea, a cualquier nivel dentro de las vías biliares. (1)

El Síndrome Colestático Neonatal (SCN), es una entidad relativamente rara de la infancia, con una incidencia reportada en la literatura mundial de 1:4545 nacidos vivos. (2) Se manifiesta principalmente durante el primer mes de vida, caracterizándose por: ictericia persistente por un período mayor de 15 días, hiperbilirrubinemia mayor de 2 mg/Dl., hiperbilirrubinemia directa mayor del 30% de la bilirrubina total y concentración sérica de ácidos biliares mayor a 10 mM/L.; situaciones atribuibles a causas infecciosas, metabólicas, genéticas o por anormalidades morfológicas del árbol biliar. (3)

Es bien conocido que el SCN representa un reto diagnóstico para el médico que se enfrenta a un pro-

blema de este tipo; ya que este debe lograr el diagnóstico diferencial lo más pronto posible a fin de evitar un mayor daño a la célula hepática. Desafortunadamente en un 15% de los casos, el diagnóstico permanece desconocido a pesar del estudio clínico, de laboratorio, gabinete e incluso en ocasiones el histopatológico. (4) Por otro lado, se ha observado que cuando la corrección quirúrgica se realiza antes de los 60 días, el flujo biliar logrará restablecerse en aproximadamente el 80% de los casos; pero, si la corrección se realiza en un tiempo posterior a los 90 días de edad, el flujo disminuye a un 20%. (5)

La Hepatitis Neonatal y la Atresia de Vías Biliares, son las patologías responsables del 80% de los casos de ictericia prolongada en el período neonatal. (6) Ante esta problemática, se han elaborado numerosas pruebas y procedimientos diagnósticos con el objeto de encontrar uno que posea una mayor sensibilidad y especificidad para diferenciar las alteraciones anatómicas como la Atresia de Vías Biliares de aquellas que cursan con Hepatitis. Hasta el momento actual, los métodos diagnósticos más usados con esta finalidad son el Sondeo Duodenal, el Ultrasonido Hepático y de Vías Biliares, la Gammagrafía Hepatobiliar y la Biopsia Hepática percutánea. (7)

La valoración a través de Sondeo Duodenal es un método fácil y práctico, que consiste en colocar una sonda (8-French) en la segunda porción del duodeno guiada por medio de fluoroscopia; se colecta el líquido que de ésta drene a gravedad por espacio de 12 a 24 horas, con la finalidad de verificar la existencia de material biliar a ese nivel. La obtención de éste descarta la posibilidad de obstrucción de las vías biliares en un 80 - 90% de los casos. (8)

El Ultrasonido Hepático y de Vías Biliares es un método diagnóstico no invasivo, que permite visualizar el parénquima hepático, la vesícula biliar, los conductos biliares tanto intra como extrahepáticos, los vasos sanguíneos y malformaciones como el Quiste de Colédoco. Lo cual se logra mediante la emisión de ondas sonoras por un cristal de cuarzo, que al chocar con estructuras anatómicas emite ecos que son recapturados por un transductor y registrados en una pantalla o placa. Este método ha sido usado extensamente en adultos y recientemente en pacientes pediátricos, con cierta reserva ya que la cooperación del paciente en muchas ocasiones es esencial. Se ha venido utilizando como método diagnóstico auxiliar dentro del estudio de pacientes con Síndrome Colestático Neonatal, tratando de distinguir las causas de colestasis intrahepática de

las extrahepáticas. Como prueba aislada se ha observado que la exactitud diagnóstica es tan solo de un 60% - aproximadamente. (9)

El Gammagrama Hepatobiliar es un procedimiento funcional simple y no invasivo que permite valorar la depuración plasmática de los derivados del ácido N- N-(2,6-dimetilfenil) carbamoilmetil iminodiacético por los hepatocitos, con lo cual es posible visualizar el hígado y las vías biliares mediante imágenes secuenciales obtenidas en una cámara de Anger. (10) En la década de los 50's, se uso con este fin el Rosa de Bengala marcado con I-131, colorante que al ser depurado por los hepatocitos permite visualizar la imagen hepática, la permeabilidad de las vías biliares, su excreción por la bilis y su eliminación en las heces sin sufrir biotransformación. En procesos obstructivos, parte de el colorante se degrada en el hígado y el Iodo radioactivo pasa a la sangre y se excreta por orina. (11) Sin embargo, por las características del I-131 de vida media larga (8 días), se buscaron otras alternativas a fin de disminuir la dosis de radiación que recibe el paciente sin alterar la información funcional que proporcionaría el procedimiento. Lo que dió como resultado que los derivados del ácido N- N-(2,6-dimetilfenil) carbamoilmetil iminodiacético se marcaran con Tecnecio

(HIDA-99mTC). Este radiofármaco se administra por vía endovenosa concentrándose rápidamente en el hígado y excretándose por vías biliares hacia el duodeno de no haber obstrucción, en caso contrario se elimina por vías urinarias. (12) La exactitud diagnóstica de este método se ha reportado que varía de 60 - 85% en forma aislada. (13) Gerhold y Cols. reportaron que la imagen hepatobiliar posee una exactitud del 91%, sensibilidad del 97% y una especificidad del 82% en el diagnóstico de la Atresia de Vías Biliares. (14)

La evaluación histológica por medio de Biopsia Hepática percutánea tiene una posibilidad diagnóstica del 75 - 95% según la experiencia del patólogo, en diferenciar una obstrucción extrahepática de una colestasis intrahepática. En algunos pacientes complicados (ascitis, alteración en las pruebas de coagulación, fiebre, etc.), este procedimiento debe ser diferido: debiéndose basar entonces el diagnóstico diferencial en otros métodos. (15)

Por otro lado, ha sido bien documentado que el Fenobarbital es un barbitúrico de larga acción, derivado del ácido barbitúrico, que se introdujo en el mercado en 1912 y se empleó por primera vez en 1968 en forma amplia en varios países, como profiláctico en la

hiperbilirrubinemia, por sus características especiales al respecto. (16) Desde que se inició su empleo con este fin, ha habido discrepancia en cuanto a la dosis, intervalo de esta, tiempo de administración, efectividad y más aún, el tipo de colestasis que responde a su uso; ya que el conocimiento farmacocinético de la droga en neonatos es escasa. (17) Inicialmente su empleo se llevó a todos los tipos de ictericia; pero, al pasar de los años, de los resultados y las observaciones, se ha ido seleccionando solo para algunos tipos; especialmente para las colestasis de tipo intrahepático. (18) La absorción es completa por la vía oral, intramuscular y rectal alcanzando los máximos niveles de 2 a 4 horas. - (19)

Son numerosas las comunicaciones que describen los efectos del Fenobarbital a diferentes niveles de la función hepática, como los observados sobre los sistemas microsomal y mitocondrial actuando como un potente inductor de la actividad enzimática, de la síntesis protéica, del desarrollo de nuevas vías metabólicas e incremento de otras, lo que acelera la biotransformación de una gran variedad de substratos. (20) El aumento de la actividad enzimática se atribuye a la inducción de la síntesis de citocromo P-450, citocromo P-450 reductasa y otras enzimas que participan en el -

metabolismo hepático. Esta actividad se asocia a proliferación e incremento del peso de la glándula hepática, del retículo endoplásmico liso incluyendo su contenido enzimático, protéico y lípido (estando en relación directa con la vida media plasmática de la droga), del flujo hepático sanguíneo, del flujo biliar dependiente e independiente de las sales biliares produciendo por lo tanto, coleresis al mejorar el metabolismo y excreción de estas, de la actividad de la ATPasa de Na-K, la actividad de la glucuroniltransferasa y otras proteínas hepáticas incluyendo las consideradas importantes para regular la captación de aniones orgánicos por el hepatocito como son la Y y la Z; que además, de otros mecanismos conjugan bilirrubina y mejoran su transporte. (12)

Otro importante efecto de la terapia con Fenobarbital, corroborado por biopsia hepática, es la disminución en frecuencia y tamaño de tapones biliares en los canalículos intrahepáticos. (22) El incremento conjunto de la actividad de todos estos sistemas enzimáticos se traducirá en la mejora de los mecanismos de transporte plasmático, captación por los hepatocitos, conjugación, secreción y excreción de bilirrubina y otros metabolitos. (23)

Estos fenómenos se pueden apreciar a los 3 - 7 días de instalada la terápia en el recién nacido de término y probablemente un poco más tarde en prematuros o productos de bajo peso al nacer; ya que la actividad de

estos sistemas es pobre en estos últimos, lo que condiciona por sí una mayor incidencia de colestasis en ellos. (24) Se ha administrado también a madres seleccionadas que posiblemente tendrían hijos con fenómenos colestásicos, a partir de las 28 semanas de gestación, con aparente buen resultado a dosis de 30 - 90 mg/día en una dosis. (25)

Resultados favorables se han publicado en grandes series de pacientes con colestasis de tipo intrahepático; no siendo así en las de tipo extrahepático. (26) La dosis que se recomienda es variable, al igual que las concentraciones plasmáticas y su relación con los efectos a favor; estas oscilan de 4 - 12 mg/kg/día, predominando en el mayor número de casos de 5 mg/kg/día a fin de mantener niveles plasmáticos entre 10 - 25 mcg/ml. La vía de administración recomendada es la oral o intramuscular en dos tomas o aplicaciones al día. (27)

Por otro lado, su empleo además de ventajas cuenta con algunas desventajas que aunque son raras deben tenerse en cuenta. Entre ellas se mencionan: acortamiento del efecto terapéutico de algunos medicamentos secundarios al incremento del metabolismo en la célula hepática, disminución de algunos factores dependientes de la vitamina K por mecanismos desconocidos, seda-

ción, disminución del reflejo de succión, crisis de - -
apnea, enmascaramiento del kerníctero, etc. A pesar -
de todo, lo que predomina en la mayoría de reportes es
la ausencia de estos. (28)

Ante el problema del diagnóstico diferencial
en los pacientes con Síndrome Colestático Neonatal y -
con el objeto de valorar la exactitud, la sensibilidad
y especificidad de la Gammagrafía Hepatobiliar, se esta
bleció que en el protocolo de estudio de todo niño por-
tador de esta patología se emplee el Fenobarbital como
sustancia "colerética", a fin de evitar hasta donde -
sea posible el llevar a un paciente con colestasis a la
sala de operaciones.

*
*
*

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 30 pacientes que ingresaron al servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Pediatría de la S. S. de la Ciudad de México, que presentaron el cuadro clínico característico del Síndrome Colestático Neonatal, cuyas edades oscilaron entre 2 y 195 días, en un lapso de tiempo que abarcó de Enero de 1981 a Diciembre de 1986.

Se revisaron los expedientes Clínicos y Gamma gráficicos obteniendo datos como: edad, sexo, peso percentilar, talla percentilar, diagnóstico de ingreso, ictericia, acolia, coluria, hepatomegalia clínica, cifra de leucocitos, transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa, proteínas totales y fracciones, resultados de Gammagrama Hepatobiliar e Histológico de Biopsia Hepática por punción.

A todos los pacientes se les administró una dosis de Fenobarbital de 5 mg/kg/día por vía oral en dos tomas, por un período de 7 días, y se les realizaron todos los estudios de laboratorio y gabinete antes y después de haber recibido la dosis del fármaco.

La Gammagrafía Hepatobiliar se realizó con el paciente en ayuno, a quien se le administró por vía endovenosa una dosis de HIDA-99mTc que varió de 37 a 55.5 MBq (Megabequerels) (1-1.5mCi). Los rastreos gammagráficos se efectuaron en forma secuencial a los 5, 15, 30, 45, 60 minutos y en forma tardía a las 4 y 24 horas. - La interpretación de estos fue hecha por una sola persona, quien no tuvo conocimiento del paciente o de otros estudios que se le hubiesen practicado.

Los resultados fueron sometidos a pruebas estadísticas en función de la escala de medición de la variable en cuestión. Por lo que se realizó prueba de Ji-cuadrada en las variables de tipo categórico, a excepción de aquellos casos en que se trataba de comparar un momento inicial y uno final de la misma variable, en cuyo caso se realizó la prueba de Mc Nemar. En las variables continuas se practicó análisis de varianza con un criterio de clasificación. También se practicó prueba de T de Student.

*

*

*

RESULTADOS.

En la Tabla No. 1, se presenta la concentración de datos generales de interés de los 30 pacientes estudiados con Síndrome Colestático Neonatal. De los cuales 20 se diagnosticaron como Hepatitis Neonatal y 10 como Atresia de Vías Biliares. El diagnóstico de los primeros se hizo en base a la clínica, laboratorio y resultados de la biopsia hepática percutánea que mostró transformación de células gigantes con arquitectura normal o distorcionada e infiltración con degeneración balonoide o necrosis focal. El diagnóstico de los segundos se confirmó en todos los casos por laparotomía - exploradora, en la cual se verificó la no permeabilidad de las vías biliares mediante colangiografía transoperatoria y estudio histopatológico.

En relación al sexo, se observó una diferencia significativa en los pacientes con Hepatitis Neonatal; ya que 16 fueron del sexo masculino y solo 4 del sexo femenino, con una relación de 4:1 respectivamente. En los pacientes con Atresia de Vías Biliares la diferencia no fue significativa, observándose que 4 fueron del sexo masculino y 6 del sexo femenino, con una relación de 1:1.5 respectivamente.

En cuanto a la edad al momento de ingreso, en los pacientes con Hepatitis Neonatal fue de 49 ± 40 días y una variación de 2 - 131 días. En los pacientes con Atresia de Vías Biliares fue de 72 ± 42 días y una variación de 30 - 195 días.

En cuanto al tiempo de evolución de la sintomatología hasta el momento de ingreso, para los pacientes con Hepatitis Neonatal fue de 36 ± 36 días y una variación de 2 - 128 días; mientras que para los pacientes con Atresia de Vías Biliares fue de 55 ± 49 días y una variación de 30 - 192 días.

En la Tabla No. 2, se presentan los valores de los niveles séricos de Bilirrubina Directa (BD) antes y después de la administración de Fenobarbital en los pacientes con Hepatitis Neonatal. Se encontró que fue de 9.0 ± 6.3 mg/100 ml. y de 5.3 ± 4.9 mg/100 ml. respectivamente. Habiendo una disminución estadísticamente significativa de la cifra de BD después de el empleo del fármaco (P 0.01). Como se observa en la Gráfica No. 1.

En la Tabla No. 3, se presentan los valores de los niveles séricos de Bilirrubina Directa (BD) antes y después de la administración de Fenobarbital en -

los pacientes con Atresia de Vías Biliares. La concentración fue de 9.7 ± 4.1 mg/100 ml. y de 8.8 ± 3.9 mg/100 ml. respectivamente. No habiendo una disminución estadísticamente significativa de la cifra de BD después de el empleo del fármaco (P 0.5). Como se observa en la gráfica No. 2.

En la Tabla No. 4, se presentan los hallazgos Gammagráficos antes y después de la administración de Fenobarbital en los 20 pacientes con Hepatitis Neonatal. Se observó que 16 pacientes mostraron mejoría en la concentración y excreción del radiofármaco hacia el tubo digestivo, con lo cual se consideró que las vías biliares estaban permeables. En 4 pacientes no se apreció mejoría en cuanto a los mismos parámetros; observando además, que estos pacientes tuvieron un tiempo de evolución más prolongado ya que la ictericia se presentó desde el nacimiento. (Tabla No. 1).

Así mismo, en la tabla No. 5, se presentan los hallazgos Gammagráficos antes y después de la administración de Fenobarbital en los 10 pacientes con Atresia de Vías Biliares. En 8 pacientes se observó mejoría en cuanto a la concentración hepática del radiofármaco; pero, no en cuanto a la excreción del mismo hacia tubo digestivo, por lo cual se sospechó en diag--

nóstico de Atresia de Vías Biliares, el cual fue corroborado por medio de laparatomía exploradora. En 2 pacientes no se observó mejoría en cuanto a la concentración, ni tampoco en la excreción del radiofármaco; lo que sugirió que además de Atresia de Vías Biliares, el daño hepatocelular fue en mayor grado.

En la tabla No. 6, se analizan en forma comparativa los hallazgos Gammagráficos y las concentraciones de Bilirrubina Total y Directa antes y después de la administración de Fenobarbital en los 20 pacientes con Hepatitis. Se consideraron 3 diferentes grados de concentración y excreción del radiofármaco (HIDA-99mTC) por el hepatocito: buena, regular y mala. Así tenemos que en este grupo de pacientes, la concentración del radiofármaco a nivel hepático previo al estudio fue buena en 8 pacientes y regular en 12; posterior al empleo de Fenobarbital, se observó mejoría en 14 y fue regular en 6. Resultados similares se presentaron con la excreción del radiofármaco hacia tubo digestivo; ya que en un solo caso fue buena, regular en 4 y en 15 pacientes fue mala. Sin embargo, después del Fenobarbital fue buena en 7, regular en 9 y disminuyó a 4 la mala excreción. Se apreció también, una importante disminución en los niveles séricos de Bilirrubinas en los 3 subgrupos estudiados, reducción que fue significativa en un promedio

del 50%.

En la Tabla No. 7, se analizan comparativamente los hallazgos Gammagráficos y las concentraciones de Bilirrubina Total y Directa antes y después del empleo de Fenobarbital en los 10 pacientes con Atresia de Vías Biliares. En este grupo, se apreciaron resultados opuestos al de las Hepatitis. Observando que - antes del Fenobarbital la concentración Gammagráfica - fue buena en 6 y regular en 4; después del empleo del fármaco, los casos con buena concentración disminuyeron a 5, aumentando los de regular concentración a 5. Este fenómeno fue similar en el resultado de la excreción; en la cual, aumentaron a 10 el número de casos con mala eliminación después del tratamiento. En cuanto a los niveles de Bilirrubinas, en general se observó incremento; no obstante que la Bilirrubina Directa fue la que mostró una mínima disminución.

Las determinaciones de Transaminasa Glutámico-Oxalacética, Transaminasa Glutámico-Pirúvica, Fosfatasa Alcalina y Proteínas Totales con fracciones no mostraron variaciones significativas en ninguno de los 2 grupos de pacientes antes y después del empleo de Fenobarbital.

*

*

DISCUSION.

No obstante a los avances y refinamientos en los estudios de laboratorio y gabinete, en ocasiones no es posible establecer la diferenciación entre colestasis intrahepática de aquellas secundarias a obstrucción por Atresia de Vías Biliares; sabemos que la sensibilidad y especificidad de cada metodología varía de un 43 a 92%. (3,6,7,13,31,33).

En los estudios previos se ha demostrado que la administración de Fenobarbital a pacientes con colestasis intrahepática, mejora la función hepatocelular; disminuyendo los niveles de bilirrubina e incrementando la depuración de ácidos biliares. Cambios debidos a que el medicamento es un potente inductor de la actividad enzimática a nivel hepático, al actuar sobre los sistemas microsomal y mitocondrial; lo que se traduce en incremento de la síntesis protéica, desarrollo de nuevas vías metabólicas y generación de otras por activación de la ATPasa de Na-K, mayor proliferación de retículo endoplásmico liso, del flujo sanguíneo y biliar dependiente e independiente de las sales biliares; produciendo por tanto, coleresis al estimular el metabolismo general de la glándula hepática. (20-25). Así también, en algunos casos mejora la depuración plasmática

de aniones orgánicos como son la Bromosulfostaleina, el 131-I Rosa de Bengala y los derivados del ácido imino--diacético. (17,18,21-23,26-28, 30).

La Gammagrafía Hepatobiliar realizada con los derivados del 99mTC-HIDA, ha sido empleada como método para valorar la utilidad del Fenobarbital como prueba - terapéutica en pacientes con Síndrome Colestático Neonatal. Así tenemos, que Majd y Cols. emplearon esta técnica en 16 neonatos con ictericia prolongada, observando que incrementa y acelera la excreción biliar de - HIDA en presencia de vías biliares permeables, lo cual ofrece una mayor exactitud en el diagnóstico diferen---cial con Atresia de Vías Biliares, y recomiendan su empleo rutinario dentro del estudio de pacientes con ictericia colestática. (30) Por otro lado, Altman y - Cols. han reportado que el método de más confianza en el diagnóstico diferencial de las colestasis, es la Gammagrafía Hepatobiliar realizada con 99mTC-HIDA antes y después de la administración de Fenobarbital. (29)

En nuestra revisión se encontró, que en el - grupo de los 20 pacientes con Hepatitis Neonatal, la - concentración del 99mTC-HIDA presentó una mejoría de 8 a 14 casos después de la administración de Fenobarbital, sin embargo en los 6 restantes la concentración persis-

tió regular y sin evidencia de empeoramiento. En cuanto a la excreción del radiotrazador hacia duodeno se apreció mejoría de ésta; ya que de 15 casos con mala eliminación, disminuyeron a 4 después del empleo de Fenobarbital. Por tanto se observó una mejoría en las imágenes Gammagráficas, en 16 de 20 pacientes, que corresponde al 80% de casos en este grupo. Situación similar es reportada por Majd y Cols. en su estudio de 16 pacientes con ictericia prolongada, en quienes se observó una mejor definición de las imágenes Gammagráficas - después del empleo de Fenobarbital, que correspondieron al 85% de los casos. (30) Resultados comparativos reporta Altman y Cols. en su grupo de estudio. (29) Sin embargo, Spivak y Cols. concluyen en su trabajo una menor eficacia en la visualización de las imágenes Gammagráficas, obteniendo tan solo una mejoría del 60%; pero, con la aclaración de que en su muestra incluyó algunas otras causas de colestasis no tomadas en cuenta en los trabajos antes mencionados; como fueron el Síndrome de Bilis Espesa, la Alimentación Parenteral y la Escases de conductos biliares. (13) Lo que sugiere que el beneficio del Fenobarbital en las ictericias prolongadas se limita solo a algunos tipos de colestasis intrahepática y no a todas ellas, como se menciona en la literatura. (18)

En cuanto a los 4 casos del grupo de Hepatitis Neonatal que no mostraron mejoría en las imágenes Gammagráficas después del empleo de Fenobarbital (pacientes No. 4,5,11 y 12), podemos pensar que se debió a un mayor daño de la función hepatocelular, ya que todos presentaron sintomatología desde el momento del nacimiento y por lo tanto, mayor grado de exposición a la agresión de la estasis biliar; o bien, a algún factor desconocido que ocasionara mayor susceptibilidad a la agresión. A pesar de esto, las cifras de bilirrubina disminuyeron en forma importante en los 4 pacientes. Aunque en el No. 4, persistieron elevadas por un tiempo de casi 2 meses para después disminuir. En el seguimiento de todos ellos se observó favorable, su evolución fue asintomática, hasta ser vistos por última vez 2 años después de su alta hospitalaria. Lo que sugiere que los beneficios del Fenobarbital son también a largo plazo.

Por otro lado, las cifras de Bilirrubina tanto Total como Directa en el grupo de los 20 pacientes con Hepatitis Neonatal, demostraron una disminución mayor al 50% después del empleo de Fenobarbital; situación que está en relación directa con la mejoría observada en las imágenes Gammagráficas, que demuestran excreción del radiotrazador hacia intestino, con una

consecuente reanudación del flujo biliar y por lo tanto disminución de la colestasis y de los niveles séricos de bilirrubina. Resultados semejantes han sido publicados por diversos autores. (18,21,22,26,28)

Situación opuesta a la observada en el grupo de las Hepatitis, fue la que se apreció en los 10 - - pacientes con Atresia de Vías Biliares. En ellos, la concentración del 99mTC-HIDA no mostró gran variación en relación al estudio preliminar después del empleo de Fenobarbital; ya que de tener buenas concentraciones - inicialmente en 6 pacientes y regulares en 4, hubo empeoramiento en 1 caso, para aumentar el grupo de las - concentraciones regulares a 5. Lo cierto es que salvo el caso mencionado, las imágenes Gammagráficas en todos los demás persistieron prácticamente sin cambios; - contrario a lo esperado, que sería de empeoramiento dada su patología de base. Esto posiblemente hubiera - ocurrido, de no haber sido sometidos en momento oportuno a derivación quirúrgica; y por otro lado, el no empeoramiento creemos fue secundario al Fenobarbital, que mantuvo la función hepatocelular si no óptima, cuando - menos aceptable. Se proporcionó así un mejor pronóstico en cuanto a la función metabólica del hígado. Sobre la excreción de material radioactivo a duodeno, esta no se logró apreciar en ninguno de los pacientes; -

por el contrario, uno de ellos (paciente No. 9), empeoró; lo que estuvo en relación a la evolución natural del padecimiento. Resultados que están de acuerdo con los hallazgos de los autores mencionados al comienzo de la discusión.

Sobre los niveles séricos de Bilirrubina Directa en este grupo de pacientes, no observamos en conjunto una disminución estadísticamente significativa; lo que correlaciona con el diagnóstico final de Atresia de Vías Biliares. Sin embargo, hubo 4 pacientes (No. 24, 25, 29 y 30), que mostraron disminución en las cifras de Bilirrubina Directa, 3 de ellos en forma importante. La explicación no es clara, pero posiblemente por alguna causa no bien establecida, su función hepatocelular se mantuvo en forma adecuada; ya que la concentración del radiotrazador siempre se observó buena, contrario a lo observado en los demás en quienes persistió regular o empeoró.

Los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática, tanto en el grupo de pacientes con Hepatitis como en los de Atresia de Vías Biliares; correspondieron a las características propias de cada uno de los grupos. No encontrando alguna correlación especial con aquellos pacientes que mostraron diferentes respues

tas Gammagráficas o en Bilirrubinas después del empleo
de Fenobarbital.

*

*

*

CONCLUSIONES.

1. El empleo de Fenobarbital a dosis de 5 mg/kg/día durante un período de 7 días, incrementa tanto la conjugación de Bilirrubina como su excreción a nivel canalicular, permitiendo disminuir los niveles séricos de la fracción directa en aquellos casos de colestasis intrahepática y vías biliares permeables.

2. Mejora la concentración y promueve la excreción biliar de derivados del ácido iminodiacético, visualizando así en mejor forma la silueta hepática y las vías biliares extrahepáticas.

3. Permite un diagnóstico diferencial más exacto entre los pacientes con Hepatitis Neonatal y aquellos con Atresia de Vías Biliares, evitando en lo posible una cirugía innecesaria.

4. De acuerdo a nuestros resultados, recomendamos el empleo de la Gammagrafía Hepatobiliar antes y después de la estimulación con Fenobarbital, en forma rutinaria como parte del estudio de todo niño con Síndrome Colestático Neonatal.

*

*

Tabla N°1

DATOS GENERALES EN 30 PACIENTES CON SINDROME COLESTATICO NEONATAL

N°	SEXO	EDAD INGRESO (días)	EVOL. SINT. (días)	BILI. DIRECTA (mg/Dl)		GAMMAGRAFIA				BIOPSIA HEPATICA	DX FINAL
						C		E			
				A	D	A	D	A	D		
1	M	2	2	9.9	17.0	B	B	M	R	CHA	H
2	M	3	2	2.7	7.8	R	B	M	R	HS	H
3	M	3	2	6.0	1.3	R	B	M	R	HCG	H
4	M	4	4	6.2	7.6	R	R	M	M	HCG	H
5	M	9	8	25.0	13.0	R	R	M	M	CHA	H
6	F	15	13	22.1	0.6	R	B	M	B	HV	H
7	M	16	16	17.0	4.0	B	B	M	R	HS	H
8	M	28	10	10.0	6.0	B	B	R	B	HS	H
9	F	28	24	17.4	12.7	B	B	M	R	HCG	H
10	M	38	30	4.0	3.8	B	B	B	B	HV	H
11	M	50	49	3.6	0.7	R	R	M	M	HCG	H
12	M	60	59	7.0	0.9	R	R	M	M	HCG	H
13	M	62	17	8.8	5.2	R	R	R	R	HV	H
14	M	62	12	8.8	6.6	B	B	R	R	HCG	H
15	M	80	80	3.6	1.7	B	B	M	B	HS	H
16	M	80	72	6.8	0.3	R	R	M	R	HCG	H
17	M	90	30	6.3	2.2	R	B	M	R	HCG	H
18	F	95	45	10.1	12.8	R	B	M	B	CHA	H
19	F	129	125	3.5	1.5	B	B	R	B	HS	H
20	M	131	128	2.4	0.7	R	B	M	B	HCG	H
21	F	30	30	5.2	11.0	B	R	M	M	CE	AVB
22	F	50	20	10.5	11.0	R	R	M	M	CHA	AVB
23	F	50	20	10.0	13.5	R	B	M	M	CHA	AVB
24	F	60	45	19.8	8.9	B	B	M	M	CE	AVB
25	F	60	52	8.2	0.8	B	B	M	M	CE	AVB
26	M	62	17	6.7	7.1	B	B	M	M	CHA	AVB
27	M	62	32	6.7	7.1	R	R	M	M	CE	AVB
28	M	72	69	8.1	11.9	B	R	M	M	CE	AVB
29	F	80	72	7.9	3.3	B	B	R	M	CE	AVB
30	M	195	192	14.8	13.8	R	R	M	M	CE	AVB

A = Antes.
 D = Después.
 C = Concentración.
 E = Excreción.

B = Buena.
 R = Regular.
 M = Mala.
 H = Hepatitis
 AVB = Atresia de Vías Biliares.

CHA = Colest. Hepat. Acent.
 HCG = Hepat. Cels. Gigantes.
 HS = Hepatitis Séptica.
 HV = Hepatitis Viral.
 CE = Colangiopatía Esclerosante.

Tabla N°2

EFFECTO DEL FENOBARBITAL EN LOS NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA DIRECTA EN
LOS PACIENTES CON HEPATITIS

N°	BILIRRUBINA DIRECTA (mg/Dl)	
	ANTES	DESPUES
1	9.9	17.0
2	2.7	7.8
3	6.0	1.3
4	6.2	7.6
5	25.0	13.0
6	22.1	0.6
7	17.0	4.0
8	10.0	6.0
9	17.4	12.7
10	4.0	3.8
11	3.6	0.7
12	7.0	0.9
13	8.8	5.2
14	8.8	6.6
15	3.6	1.7
16	6.8	0.3
17	6.3	2.2
18	10.1	12.8
19	3.5	1.5
20	2.4	0.7
\bar{X}	9.0	5.3
DE	± 6.3	± 4.9
P	< 0.01	

\bar{X} = Promedio. DE = Desviación Standar, P = Significancia estadística,

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Gráfica N°1

BILIRRUBINA DIRECTA
EN NIÑOS CON HEPATITIS

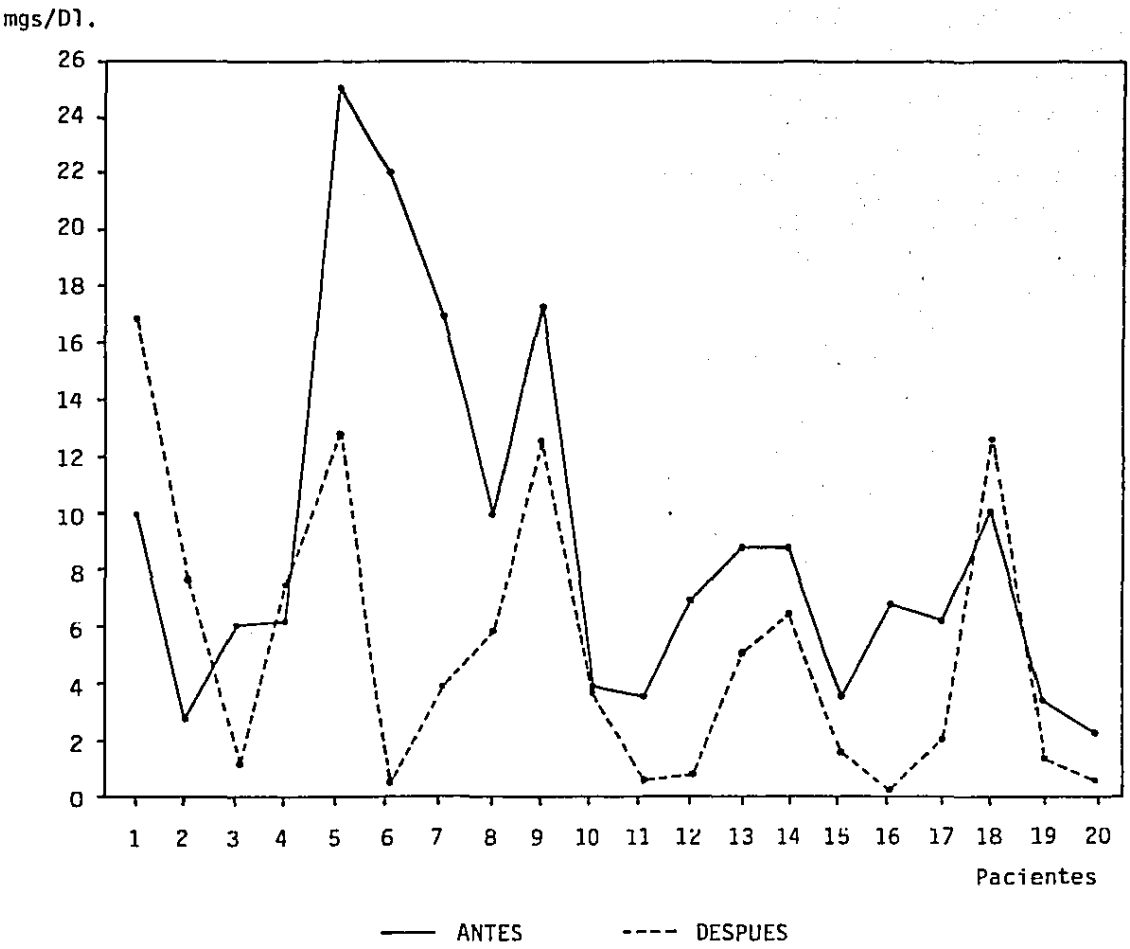


Tabla N°3

EFEECTO DEL FENOBARBITAL EN LOS NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA DIRECTA
EN LOS PACIENTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES

N°	BILIRRUBINA DIRECTA (mg/Dl)	
	ANTES	DESPUES
1	5.2	11.0
2	10.5	11.0
3	10.0	13.5
4	19.8	8.9
5	8.2	0.8
6	6.7	7.1
7	6.7	7.1
8	8.1	11.9
9	7.9	3.3
10	14.8	13.8
\bar{X}	9.7	8.8
DE	4.1	3.9
P	> 0.5	

\bar{X} = Promedio

DE = Desviación Standar

P = Significancia Estadística

Gráfica N°2

BILIRRUBINA DIRECTA

EN NIÑOS CON ATRESIA DE VIAS BILIARES

mgs/Dl.

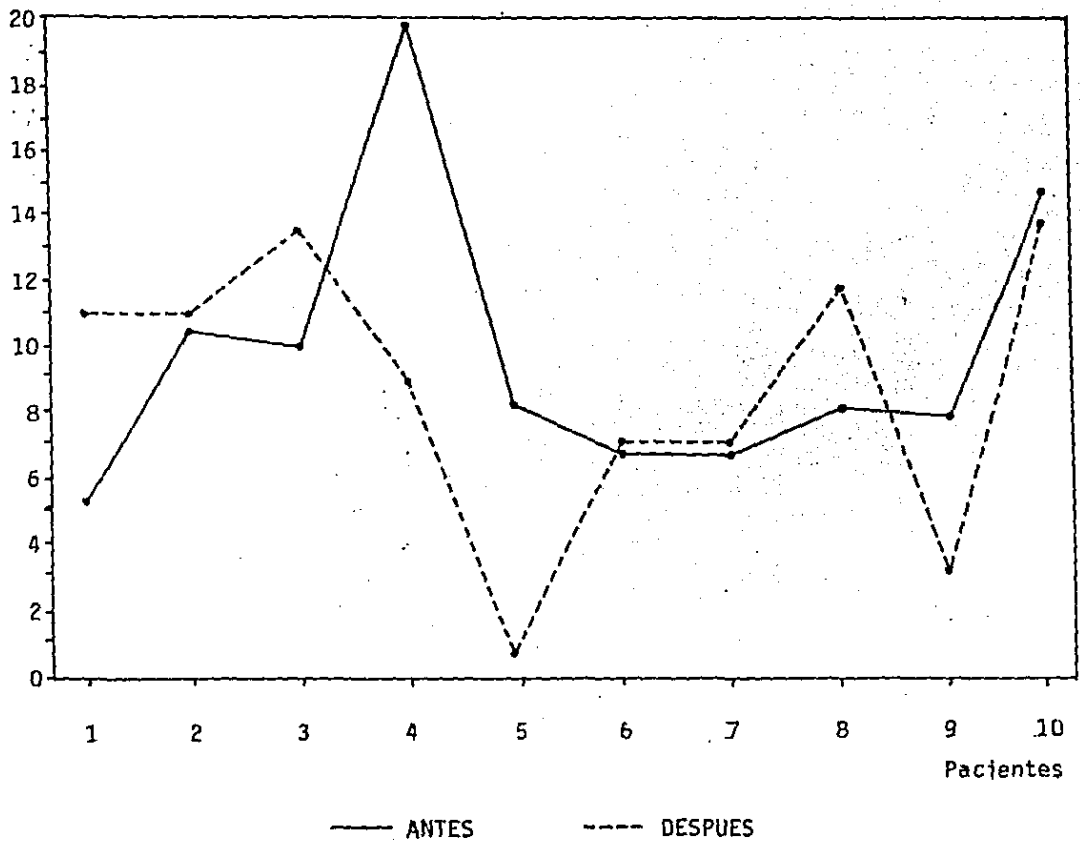


Tabla N°4

EFEECTO DEL FENOBARBITAL EN LA GAMMAGRAFIA HEPATOBILIAR DE
20 PACIENTES CON HEPATITIS

N°	GAMMAGRAFIA HEPATOBILIAR			
	CONCENTRACION		EXCRECION	
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
1	B	B	M	R
2	R	B	M	R
3	R	B	M	R
4	R	R	M	M
5	R	R	M	M
6	R	B	M	B
7	B	B	M	R
8	B	B	R	B
9	B	B	M	R
10	B	B	B	B
11	R	R	M	M
12	R	R	M	M
13	R	R	R	R
14	B	B	R	R
15	B	B	M	B
16	R	R	M	R
17	R	B	M	R
18	R	B	M	B
19	B	B	R	B
20	R	B	M	B
TOTAL	8/12	14/6	1/4/15	7/9/4

B = Buena. R = Regular. M = Mala.

Tabla N°5

EFFECTO DEL FENOBARBITAL EN LA GAMMAGRAFIA HEPATOBILIAR DE
10 PACIENTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES

N°	GAMMAGRAMA HEPATOBILIAR			
	CONCENTRACION		EXCRECION	
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
1	B	R	M	M
2	R	R	M	M
3	R	B	M	M
4	B	B	M	M
5	B	B	M	M
6	B	B	M	M
7	R	R	M	M
8	B	R	M	M
9	B	B	R	M
10	R	R	M	M
TOTAL	6/4	5/5	1/9	10

B = Buena. R = Regular. M = Mala.

Tabla N°6

CAMBIOS OBSERVADOS CON EL EMPLEO DE FENOBARBITAL EN 20 PACIENTES CON HEPATITIS

DX	GAMMAGRAMA HEPATOBIILIAR				BILIRRUBINA TOTAL			BILIRRUBINA DIRECTA		
	CONCENTRACION		EXCRECION		(mgs/Dl)			(mgs/Dl)		
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	\bar{X}	DESPUES	ANTES	\bar{X}	DESPUES
B	8	14	1	7	13.9		6.8	9.2		3.8
H	R	12	6	4	9	14.5	5.7	8.9		4.6
	M	-	-	15	4	15.0	6.8	9.7		5.5

H = Henatitis

B = Buena

R = Regular

M = Mala

\bar{X} = Promedio

Tabla N°7

CAMBIOS OBSERVADOS CON EL EMPLEO DE FENODARBITAL EN 10 PACIENTES CON ATRESIA DE VIAS BILIARES

DX	GAMMAGRAMA HEPATOBILIAR				BILIRRUBINA TOTAL (mgs/Dl)			BILIRRUBINA DIRECTA (mgs/Dl)		
	CONCENTRACION		EXCRECION		ANTES	X	DESPUES	ANTES	X	DESPUES
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES						
B	6	5	-	-	12.8		12.1	9.3		6.7
A V B	R	4	5	1	-		15.4	17.0	10.5	10.9
	M	-	-	9	10		14.2	14.6	10.0	8.8

AVB = Atresia de Vias Biliares

B = Buena

R = Regular

M = Mala

X̄ = Promedio

- 12.- Callery PS, Fath WC, Loberg MD, et al: Tissue distribution of 99m-Tech netium and Carbon-14 labelled N-(2,6,-Dimethylphenylcarbamoylmethyl) - iminodiacetic acid. J Med Chem 1976;19:962-68.
- 13.- Spivak W, Sarkar S, Winter D, et al: Diagnostic utility of hepatobiliary scintigraphy with 99m-Tc-Diisida in neonatal cholestasis. J Pediatr 1987; 110:855-61.
- 14.- Gerhold JP, Klingensmith WC, Kuni CC, et al: Diagnosis of biliary atre sia with radionuclide hepatobiliary imaging. Radiol 1983;146:499-504.
- 15.- Tetrelli M and Scheuer PJ: Variation in subcapsular liver atstructure -- and its significance in the interpretation of wedge biopsy. J Clin Pa- thol 1967;20:743-48.
- 16.- Gilman AG, Goodman LS, Rall TN, et al: The Pharmacological Basis of -- Therapeutics. Macmillan Publishing Company, a Division of Macmillan,-- Inc. Section III, 1985.
- 17.- Wallin A, Jalling B, Boréus LO, et al: Plasma concentrations of pheno- barbital in the neonate during prophylaxis for neonatal hyperbilirubi- nemia. J Pediatr 1974;85:392-97.
- 18.- Stiehl A, Admirand WH, Thaler MM, et al: Effects of phenobarbitol on - intrahepatic and extrahepatic cholestasis. Gastroenterology 1971;60:183.
- 19.- Roberts RJ: Drug Therapy in Infants. Pharmacologic principles and cli- nical experience. W.B. Saunders Company 1984;5:97-104.
- 20.- Conney AH: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev 1967;19:317-27.
- 21.- Bloomer JR and Boyer JL: Phenobarbitol effects in cholestatic liver di sease. Ann Inter Med 1975;82:310-17.
- 22.- Sharp HL and Mirkin BL: Effect of phenobarbitol on hyperbilirubinemia- bile acid metabolism and microsomal enzyme activity in chronic intrahe- patic of childhood. J Pediatr 1972;81:116-26.
- 23.- Thaler MM and Schmid R: Drugs and Bilirubin. Pediatrics 1971;47:807-10.
- 24.- Berk PD, Bloomer JR, Berlin NI, et al: Y and Z: New terms in the bili- rubin equation. N Engl J Med 1970;283:1166-67.

- 25.- Wallin A, Jalling B, Boréus LO, et al: Plasma concentrations of phenobarbital in the neonate during prophylaxis for neonatal hyperbilirubinemia. J Pediatr 1974;85:392-97.
- 26.- Stiehl A, Thaler MM, Admirand WH, et al: The effects of phenobarbital on bile salts and bilirubin in patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis. N Engl J Med 1972;286:858-61.
- 27.- Wallin A and Boréus LO: Phenobarbital prophylaxis for hyperbilirubinemia in preterm infants. Acta Paediatr Scand 1984;73:488-97.
- 28.- Yeung CY, Edin MR, Glasg MR, et al: Phenobarbitone prophylaxis for neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1971;48:372-76.
- 29.- Altman RP and Abramson S: Potential errors in the diagnosis and surgical management of neonatal jaundice. J Pediatr Surg 1985;20:529-34.
- 30.- Majd M, Reba R and Altman RP: Effect of phenobarbital on 99mTc-IDA scintigraphy in the evolution of neonatal jaundice. Semin Nucl Med 1981;11:194-204.
- 31.- Guiscafré H, Dumois R, Treviño J, Villanueva RM y Muñoz O: Centellograma hepatobiliar para el diagnóstico diferencial entre Hepatitis neonatal y Atresia de Vías Biliares. Bol Med Hosp Infant Mex 1983;40:677-84.
- 32.- Manolaki AG, Larcher VF, Mowat AP, et al: The prelaparotomy diagnosis of extrahepatic biliary atresia. Arch Dis Child 1983;58:591-94.
- 33.- Mowat AP, Psacharopoulos HT and Williams R: Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Arch Dis Child 1976;51:763-70.