

# Prevención de las consecuencias de la hiperbilirrubinemia severa

**Escasos costes que proporcionan grandes beneficios**



Marta Rocca Jiménez

Dra. Luisa Bernad

# ÍNDICE

- Resumen .....	1
- Introducción .....	2-3
- Hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal .....	4
- Hiperbilirrubinemia patológica neonatal .....	5
o Causas .....	5
o Complicaciones .....	6-7
- Prevención .....	8
o Valoración sistemática del riesgo .....	9
▪ Anamnesis .....	9-10
▪ Exploración física .....	11
▪ Determinación de bilirrubina .....	12-14
▪ Factores de riesgo .....	15
▪ Medidas complementarias .....	16
o Seguimiento .....	17-18
- Coste .....	19
- Conclusiones .....	20
- Bibliografía .....	21-23

---

## RESUMEN

Hyperbilirubinemia occurs in most newborn infants and is usually benign. However, because of the potential neurotoxicity of the unbound bilirubin, newborn infants with jaundice must be monitored to identify those who might develop severe hyperbilirubinemia and, in some cases, acute bilirubin encephalopathy or kernicterus. In contrast to the other causes of cerebral palsy kernicterus should almost always be preventable; however cases continue to occur in Europe and North America.

The purpose of this review is to analyze the proven prevention strategies for severe neonatal hyperbilirubinemia. The key elements in preventing kernicterus are risk assessment and appropriate follow-up for the newborn infant. Implementation of this approach contributes to the prevention of severe hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy. Besides, it has proven to be a cost - effective system.

**Key words:** hyperbilirubinemia; severe neonatal hyperbilirubinemia; kernicterus; acute bilirubin encephalopathy

La hiperbilirrubinemia ocurre en la mayoría de los recién nacidos y suele ser un proceso benigno. Sin embargo, debido a la potencial neurotoxicidad de la bilirrubina no conjugada, los recién nacidos ictericos deben ser monitorizados para identificar aquellos que pudieran desarrollar hiperbilirrubinemia severa y, en algunos casos, encefalopatía bilirrubina aguda o kernícterus. A diferencia de otras causas de parálisis cerebral, el kernícterus es prevenible; sin embargo siguen ocurriendo casos en Europa y América del Norte.

El propósito de esta revisión es analizar las estrategias preventivas de eficacia científicamente validada para la hiperbilirrubinemia neonatal severa. Los elementos clave en la prevención de kernícterus son la evaluación de riesgos y el seguimiento apropiado del recién nacido icterico. La aplicación de este enfoque contribuye a la prevención de la hiperbilirrubinemia severa y la encefalopatía bilirrubínica. Además ha demostrado ser un sistema costo-efectivo.

**Palabras clave:** Hiperbilirrubinemia; hiperbilirrubinemia severa neonatal; kernícterus, encefalopatía bilirrubínica aguda,

# INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad. Se expresa a través de la coloración amarillenta de piel y mucosas (ictericia), consecuencia del depósito de dicha bilirrubina en los tejidos corporales. <sup>(1)</sup>

Constituye el síndrome más frecuente de la Neonatología. Alrededor del 60% de los recién nacidos a término (RNT) y del 80% de los recién nacidos pretérmino (RNPT) presentan ictericia durante la primera semana de vida. <sup>(2)</sup>

Además, es la causa más frecuente de reingreso hospitalario en recién nacidos en el primer mes de vida; <sup>(3)</sup> situación probablemente relacionada con el alta precoz (antes de las 48 horas de vida) que hace que el pico máximo de bilirrubina que tiene lugar entre el 3° y 5° día de vida ocurra en casa.

Suele ser un proceso benigno, sin embargo, por la potencial neurotoxicidad de la bilirrubina, se debe controlar a todos los recién nacidos para identificar a aquellos que puedan desarrollar una hiperbilirrubinemia severa (Bilirrubina sérica total > 340  $\mu\text{mol/L}$  o 20 mg/dL). <sup>(4) (5)</sup>

Sus riesgos son la encefalopatía bilirrubínica y el kernícterus cuyas consecuencias van desde el daño neurológico hasta la muerte.

El kernícterus es prevenible y sin embargo siguen ocurriendo casos en países desarrollados.

Esta realidad ha llevado a replantear y establecer un nuevo sistema de diagnóstico a través de un programa de screening neonatal de hiperbilirrubinemia con el propósito de prevenir estas devastadoras consecuencias.

Para que la prevención sea eficaz es necesaria una vigilancia continua y un enfoque sistémico y práctico para distinguir los neonatos con ictericia neonatal benigna de aquellos con ictericia patológica.

Los protocolos que utilizan el nomograma de bilirrubina específico por horas, la exploración física y los factores clínicos de riesgo han tenido éxito a la hora de identificar pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia severa. <sup>(2)</sup>

## Fisiopatología

Es importante conocer el metabolismo de la bilirrubina para entender los mecanismos por los que se genera la hiperbilirrubinemia.

La bilirrubina procede principalmente de la degradación del grupo hemo de la hemoglobina, presente en el interior de los hematíes. Cuando el hematí se rompe, se libera hemoglobina, que es degradada por el sistema mononuclear fagocítico, principalmente en el bazo, en globinas y grupo hemo.

El grupo hemo por la enzima hemo-oxigenasa se transforma en biliverdina quien posteriormente por la acción de la biliverdina reductasa se transforma en bilirrubina indirecta o no conjugada que es liposoluble y tóxica en su estado libre.

Cuando se libera a la sangre, se une a la albúmina y se transporta al hígado. Si se sobrepasa la capacidad de transporte de la albúmina, esta fracción libre atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo lesiones en el sistema nervioso (encefalopatía bilirrubinica y kernícterus).<sup>(6)</sup>

En el hepatocito la bilirrubina se conjuga con ácido glucurónico por la acción de la UDP-glucuronil transferasa (UDP-GT) formándose la bilirrubina conjugada o directa.

La bilirrubina directa es excretada por la bilis al intestino. A este nivel, se transforma en urobilinógeno y en urobilina por acción de la flora intestinal y es excretada por las deposiciones.

Una fracción de urobilinógeno, se absorbe luego de haber sido desconjugada por la enzima betaglucuronidasa, pasando a la vena porta y volviendo a eliminarse por el hígado tras una nueva reacción de conjugación. Este mecanismo se conoce como circulación enterohepática.

Solo una pequeña parte de la fracción reabsorbida elude la captación hepática, se filtra en el glomérulo renal y se eliminan por la orina.

# HIPERILIRRUBINEMIA FISIOLÓGICA NEONATAL

La hiperbilirrubinemia fisiológica se refiere al aumento de los valores séricos de bilirrubina que tiene lugar en todo recién nacido durante la primera semana de vida. Es la causa más frecuente de ictericia neonatal. <sup>(7)</sup>

Se debe a una limitación del hígado neonatal inmaduro para metabolizar el exceso de bilirrubina producida en los primeros días de vida. Esta predisposición del recién nacido a la producción excesiva de bilirrubina se explica por varios motivos: <sup>(8)</sup>

Por un lado, posee mayor número de glóbulos rojos cuyo tiempo de vida media es menor que en otras edades y muchos de ellos ya están envejecidos y en proceso de destrucción.

Por otro lado, el sistema enzimático del hígado todavía no está del todo desarrollado y es insuficiente para la captación y conjugación adecuadas, hecho que se acentúa aun más en los prematuros. <sup>(9)</sup>

Además, la circulación enterohepática está aumentada debido a que la ingesta oral está disminuida los primeros días y a que existe una disminución de la flora y de la motilidad intestinal y una alta concentración de la enzima betaglucuronidasa intestinal.

Finalmente al nacimiento el neonato está expuesto a diferentes traumas que resultan en hematomas o sangrados que aumentan la formación de bilirrubina.

En consecuencia la mayoría de los recién nacidos experimenta una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre los días dos a cinco después del nacimiento que se caracteriza por cumplir todas y cada una de las siguientes características:

- La hiperbilirrubinemia es exclusivamente a expensas de bilirrubina indirecta (Bilirrubina directa  $\leq 2$  mg/dl).
- Bilirrubina indirecta en sangre de cordón  $\leq 3$  mg/dl.
- Incremento diario de bilirrubina  $\leq 5$  mg/dl/día.
- Cifras máximas de bilirrubina  $\leq 12$  mg/dl en RNT y  $\leq 14$  mg/dl en RNPT
- Autolimitada. Aparece a partir del segundo día de vida y su duración es inferior a una semana en el RNT o dos semanas en el RNPT.
- Monosintomática y benigna: Ausencia de patología de base (hemólisis, palidez, megalias, fallo de fototerapia, vómitos, letargia, anorexia, pérdida de peso, bradicardia, hipotermia, heces acólicas, bilirrubina en orina positiva o signos de ictericia nuclear)

No requiere tratamiento pero sí observación y seguimiento por si se tratase de una ictericia patológica, la cual sí que es indicación de ingreso.

# HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA NEONATAL

La ictericia y su hiperbilirrubinemia subyacente se definen como patológicas cuando su momento de aparición, su duración o el patrón no se corresponde con lo observado en la ictericia fisiológica: <sup>(2)</sup>

- Se inicia en las primeras 24 horas
- Se acompaña de otros síntomas
- La bilirrubina aumenta más de 5 mg/dl diarios
- Sobrepasa los límites definidos para ictericia fisiológica
- Bilirrubina directa superior a 2 mg/dl o más del 20 % de la bilirrubina sérica total
- Dura más de una semana en el RNT (en el caso de la lactancia materna puede durar tres semanas o más) o más de dos semanas en el RNPT.

## Causas <sup>(7)</sup>

La hiperbilirrubinemia no conjugada es causada por cualquier factor que aumente la cantidad de bilirrubina o que disminuya su eliminación.

- Hemolítica
  - o Isoinmunización Rh, ABO y otras menos frecuentes
  - o Alteraciones en la morfología eritrocitaria: esferocitosis, eliptocitosis
  - o Hemoglobinopatías
  - o Déficits enzimáticos (déficit de G-6-PD)
  - o Policitemia
- Reabsorción de sangre: Cefalohematoma, hemorragia intracraneal, sangre deglutida.
- Aumento de la circulación enterohepática
  - o Ingesta insuficiente
  - o Dismotilidad intestinal: Íleo meconial, enfermedad de Hirschsprung
  - o Obstrucción gastrointestinal: Estenosis hipertrófica de píloro, atresia duodenal
- Endocrinopatías: Hipotiroidismo congénito, hipopituitarismo congénito, insuficiencia suprarrenal congénito, hijo de madre diabética, galactosemia.
- Defectos hereditarios en el metabolismo de la bilirrubina: Síndrome de Crigler-Najjar, enfermedad de Gilbert.

## Complicaciones

La bilirrubina produce toxicidad en diferentes órganos y tejidos corporales, siendo el cerebro particularmente susceptible. <sup>(10)</sup>

Las complicaciones asociadas a la neurotoxicidad por bilirrubina indirecta son la encefalopatía bilirrubínica y el kernícterus.

El término **encefalopatía bilirrubínica** define el amplio espectro de manifestaciones clínicas consecuencia de los efectos de bilirrubina no conjugada libre sobre el sistema nervioso central.

El término **kernícterus** define las alteraciones anatomopatológicas que se caracterizan por el depósito de pigmentación amarilla en regiones específicas del encéfalo, ocasionadas por la bilirrubina no conjugada libre.

En la práctica, se utiliza el término encefalopatía bilirrubínica aguda para describir las manifestaciones agudas de la toxicidad bilirrubínica y el término kernícterus para las crónicas y las secuelas. <sup>(4)</sup>

El kernícterus constituye una enfermedad infrecuente, grave y potencialmente mortal. <sup>(10)</sup>

Su incidencia no se conoce <sup>(5) (10) (11) (12)</sup> y varía mucho de unos estudios a otros y de unas poblaciones a otras. <sup>(13)</sup>

Se estima que su incidencia es baja y varía entre 1/100 000 y 2,3/100 000. <sup>(14)</sup>

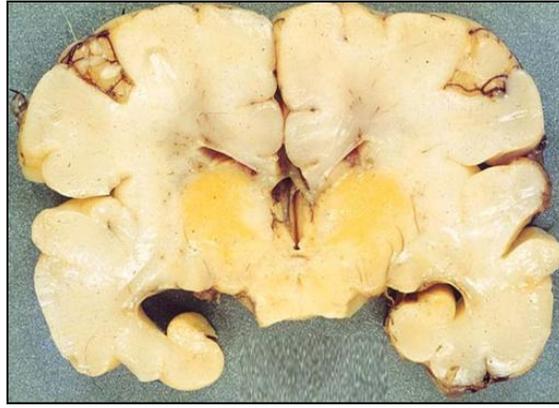
Country	Years of infants' birth	Incidence/live births	
		Acute bilirubin encephalopathy	Kernicterus – chronic bilirubin encephalopathy
Denmark	1994–1998	1/53,000	1/64,000
Denmark	1994–2003		1/79,000
United Kingdom	2003–2005	1/100,000	1/150,000
Canada	2007–2008	1/49,000	1/43,000

**Tabla 1.** Estudios basados en poblaciones sobre la incidencia de kernícterus en niños  $\geq 35$  semanas de gestación en el mundo occidental. <sup>(13)</sup>

Prácticamente todas las estructuras del sistema nervioso central están afectadas en el kernícterus. Las áreas comúnmente pigmentadas son: <sup>(10)</sup>

- La superficie cerebral que adquiere una coloración amarilla pálida
- Ganglios basales (núcleos subtalámicos y globo pálido)
- Hipocampo
- Sustancia negra
- Núcleo dentado y olivares inferiores
- Células del asta anterior de la médula espinal
- Núcleos de los pares craneales III, VII y VIII
- Formación reticular de la protuberancia.

Posteriormente se pueden observar pérdidas de neuronas, gliomatosis y cicatrices.



**Figura 1.** Anatomía patológica macroscópica de un cerebro con kernícterus.

La patogenia es multifactorial y supone una interacción entre los valores de bilirrubina no conjugada, la unión a la albúmina y los valores de bilirrubina libre, el paso a través de la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad neuronal a la lesión. También contribuyen la rotura de la barrera hematoencefálica y los cambios de su permeabilidad asociados a la maduración.

Clínicamente, puede haber desde manifestaciones de daño aislado de alguna de las zonas descritas hasta la encefalopatía bilirrubínica.

Encefalopatía bilirrubínica aguda			Kernícterus
<p><b>Fase precoz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letargía</li> <li>• Hipotonía</li> <li>• Succión pobre</li> </ul>	<p><b>Fase intermedia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estupor moderado</li> <li>• Hipertonía</li> <li>• Retrocolis</li> <li>• Opistotonos</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Llanto agudo</li> <li>• Hipotonía</li> <li>• Somnolencia</li> </ul>	<p><b>Fase tardía</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrocolis marcado</li> <li>• Opistótonos marcados</li> <li>• Llanto estridente</li> <li>• Apnea</li> <li>• No alimentación</li> <li>• Fiebre</li> <li>• Estupor profundo/coma</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Muerte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parálisis cerebral</li> <li>• Coreoatetosis</li> <li>• Sordera</li> <li>• Displasia dental</li> <li>• Parálisis mirada hacia arriba</li> <li>• Retraso intelectual</li> </ul>

**Tabla 2:** Manifestaciones clínicas de la encefalopatía bilirrubínica.<sup>(4)</sup>

El pronóstico es malo. El 10% de los recién nacidos fallecen y de los que sobreviven el 70% van a quedar con afectación grave.<sup>(12)</sup>

# PREVENCIÓN DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA

Entre el 6-10% de las hiperbilirrubinemias superan las cifras consideradas fisiológicas. Sin embargo, resulta muchas veces difícil diferenciar la ictericia fisiológica de la patológica.

Para ello, debemos llevar a cabo una estrecha monitorización de los niveles de bilirrubina utilizando todos los recursos disponibles a nuestro alcance; y que además, nos permitan conocer los factores de riesgo individuales de cada recién nacido, con el objetivo de prevenir el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa y consecuentemente de Kernícterus.

Aunque se pensaba que el kernícterus era una enfermedad del pasado, en la última década, se han descrito casos en niños nacidos a término y próximos a término en Norte América, Europa occidental y otras partes menos desarrolladas del mundo.<sup>(15)(16)</sup>

Son casos de niños dados de alta como sanos, que reingresan con niveles extremos de bilirrubina desarrollando las complicaciones neurológicas del Kernícterus.

Al contrario que lo que ocurre con otras causas de parálisis cerebral, el kernícterus es prevenible. De hecho, sigue siendo el trastorno más fácilmente prevenible entre las causas de lesión cerebral en la infancia a pesar de desconocerse el umbral a partir del cual la bilirrubina indirecta es neurotóxica.<sup>(7)(16)</sup>

Por ello, es necesario implementar estrategias preventivas científicamente validadas que eviten la hiperbilirrubinemia severa y consecuentemente el kernícterus.<sup>(4)(17)</sup>

Las guías clínicas basadas en la evidencia y en el consenso pretenden reducir la incidencia de lesión cerebral, a la vez que minimizar los daños colaterales no deseados, como preocupación familiar, disminución de la lactancia materna o tratamiento excesivo.<sup>(4)(7)</sup>

Con este fin, la Academia Americana de Pediatría (AAP) en 2004<sup>(4)</sup> y la Sociedad Canadiense de Pediatría en 2007<sup>(5)</sup> publicaron sus guías sobre el manejo de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos  $\geq 35$  semanas de gestación con recomendaciones para la prevención de hiperbilirrubinemia severa. La AAP posteriormente hizo modificaciones de sus recomendaciones en el año 2009,<sup>(18)</sup> pero manteniendo los principios básicos.

Estas guías clínicas y otras publicadas hasta ahora proporcionan las herramientas básicas para prevenir la hiperbilirrubinemia severa siendo las dos más importantes la **valoración sistemática del riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa en cada niño antes del alta y un apropiado seguimiento tras el alta.**<sup>(4)(15)(17)(19)(20)</sup>

Además de estas dos medidas clave en la prevención de la hiperbilirrubinemia severa, existe otra que debe comenzarse desde el periodo prenatal, la inmunoprofilaxis de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) o eritroblastosis fetal.<sup>(6)</sup>

## Valoración sistemática del riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa

Antes del alta de la sala de maternidad se debe realizar una correcta identificación y evaluación del recién nacido icterico.

La identificación precoz, no solo predice el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa sino que además permite una intervención temprana, ayudando a reducir el número de niños que la desarrollen.<sup>(17)</sup>

Tradicionalmente, se realizaba mediante la estimación visual de la ictericia y determinaciones aisladas de la bilirrubina sérica total. Actualmente, el mejor método es el screening de hiperbilirrubinemia que consiste en **combinar los niveles de bilirrubina sérica total (BST) o transcutánea (BTc) antes del alta con los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia.**<sup>(12) (15) (17) (19)</sup>

En general, para una correcta evaluación clínica, y en este caso en particular para poder conocer los factores de riesgo, lo primero que debe realizarse es una adecuada historia clínica con una anamnesis y exploración física completas.

### Anamnesis

El plan de estudio debe comenzar investigando los antecedentes personales o familiares que pudiesen dar lugar a incrementos en las cifras de bilirrubina. Para ello, conocer la historia clínica obstétrica es fundamental.

En este punto, es clave la comunicación entre los distintos profesionales sanitarios que atienden al niño y a la madre a través de un fácil acceso a su historia clínica, para que puedan conocer cualquier antecedente o dato de interés. Deberán constar los siguientes aspectos de forma detallada:

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Es importante preguntar por los antecedentes familiares sobre todo de enfermedades hemolítica y por el antecedente de algún hijo con ictericia que haya necesitado fototerapia u otro tratamiento.

Entre los factores familiares está la raza. En los asiáticos la incidencia de hiperbilirrubinemia es más alta.

Las alteraciones genéticas de la conjugación, como el síndrome de Gilbert, se debe a una alteración de la glucuronil transferasa y suele cursar con síntomas leves, excepto en los homocigotos, que tienen mayor riesgo de hiperbilirrubinemia. En caso de sospecha, se le debe preguntar a la familia si alguno de sus miembros adquiere un tono amarillo en presencia de fiebre o estrés. En el síndrome de Crigler-Najjar hay alteraciones marcadas de la glucuronil transferasa, por lo que se manifiesta en forma mucho más grave.

Hay defectos enzimáticos en poblaciones determinadas, como la deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los israelíes, y que consiste en una alteración del glóbulo rojo que condiciona un aumento de la hemólisis y, por lo tanto, una hiperbilirrubinemia.

## ANTECEDENTES PERINATALES

Los factores perinatales asociados a hiperbilirrubinemia son todos los traumas del parto (cefalomatomas, fórceps) que signifiquen una mayor destrucción de glóbulos rojos, con la consiguiente sobrecarga hepática.

Las complicaciones durante el embarazo, como la diabetes mellitus, la incompatibilidad Rh y de grupo clásico, y el uso de oxitocina en soluciones hipotónicas se han asociado con niveles más altos de bilirrubina.

El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica puede ocurrir por inflamación, infecciones, asfixia e hipercapnia. Todos los niños inmaduros tienen aumentada la permeabilidad, lo mismo que los pequeños para la edad gestacional o con retardo de crecimiento intrauterino.

## FACTORES DEL RECIÉN NACIDO

Entre los factores neonatales está la lactancia materna que en una etapa inicial por hipoalimentación y en una etapa tardía por otros mecanismos, causa hiperbilirrubinemias más altas y prolongadas.

El inicio de la ictericia y su evolución deben tenerse en cuenta para valorar si se trata de un patrón fisiológico o patológico.

Se deben indagar los síntomas que presenta el neonato porque pueden indicar la presencia de una patología de base que este causando la hiperbilirrubinemia.

<b>Factores familiares</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Origen étnico</li><li>• Antecedentes familiares de enfermedades hemolítica, hermanos con ictericia, anemia, esplenectomía o litiasis biliar, enfermedad hepática o enfermedad de Gilbert.</li></ul>
<b>Factores perinatales</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grupo sanguíneo, factor Rh y test de coombs indirecto materno</li><li>• Peso y edad gestacional</li><li>• Embarazo: Edad materna. HTA o diabetes gestacional. Consumo de drogas o fármacos</li><li>• Parto: distocia, inducción con oxitocina, pérdida del bienestar fetal, reanimación, asfixia perinatal, cefalohematoma</li><li>• Infecciones durante la gestación</li></ul>
<b>Factores del recién nacido</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hematocrito de cordón, grupo sanguíneo, Rh, Coombs directo.</li><li>• Tipo de alimentación y pérdida de peso</li><li>• Inicio de la ictericia, velocidad del incremento de la bilirrubina</li><li>• Síntomas sugestivos de enfermedad de base (infección, metabolopatía, sangrado): vómitos, letargia, rechazo alimento, inestabilidad térmica, taquipnea, apnea.</li><li>• Síntomas sugestivos de colestasis: coloración verdínica/parduzca, coluria, acolia</li></ul>

**Tabla 3:** Antecedentes personales y familiares que pueden dar lugar a incrementos en las cifras de bilirrubina.

## Exploración física

El segundo punto consiste en observar qué manifestaciones clínicas presentan los neonatos durante los días que están hospitalizados.

A veces el único signo clínico es la ictericia, la cual debe valorarse en una habitación bien iluminada (mejor con luz natural diurna) presionando con los dedos la piel para valorar bien su color y el del tejido subcutáneo.

Otras veces, esta se acompaña de más signos clínicos y que orientan hacia su posible etiología: coluria, acolia, hepatomegalia, esplenomegalia...

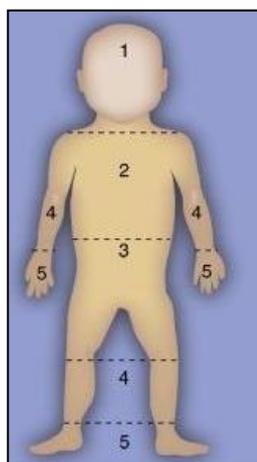
Igualmente debe evaluarse el estado general, la reacción a estímulos y descartar signos de infección.

Por último, se deben buscar colecciones de sangre extravasada (cefalohematoma, hematoma suprarrenal) por la frecuencia con la que su reabsorción favorece el desarrollo de hiperbilirrubinemia.

La estimación visual de la ictericia debería realizarse cada vez que se exploran los signos vitales del recién nacido, pero no menos de cada 8-12 horas.

Se suele apreciar primero en la cara y luego progresa caudalmente hacia el tronco y las extremidades.<sup>(17)</sup>

Se ha descrito la relación entre la progresión de la ictericia dérmica y los niveles de bilirrubina sérica determinados por Kramer, si bien usar su intensidad o extensión para estimar los niveles de TSB puede conducir a error especialmente en recién nacidos de piel oscura.<sup>(15)</sup>



**Zona 1:** Ictericia de la cabeza y cuello  $\leq 5$  mg/dL

**Zona 2:** Ictericia hasta el ombligo = 5-12 mg/dL

**Zona 3:** Ictericia hasta las rodillas = 8-16 mg/dL

**Zona 4:** Ictericia hasta los tobillos = 10-18 mg/dL

**Zona 5:** Ictericia plantar y palmar  $\geq 15$  mg/dL

**Figura 2.** Relación entre la progresión cefalocaudal de la ictericia y los niveles de TSB determinados por Kramer.<sup>(8)</sup>

La precisión de la progresión cefalocaudal de la ictericia para predecir hiperbilirrubinemia severa es pequeña.<sup>(23)</sup> Sin embargo, la ausencia completa de ictericia tiene una alta sensibilidad (95%) y un alto valor predictivo negativo (99%) para descartarla.<sup>(15) (17)</sup>

Actualmente, el personal sanitario no debería guiarse únicamente por la estimación visual de la ictericia.<sup>(17)</sup>

Antes de las 72 horas de edad (antes del alta) y especialmente antes de las 24 horas de vida, la presencia clínica de ictericia debe ser corroborada con una medición de bilirrubina (sérica o transcutánea).<sup>(17)</sup>

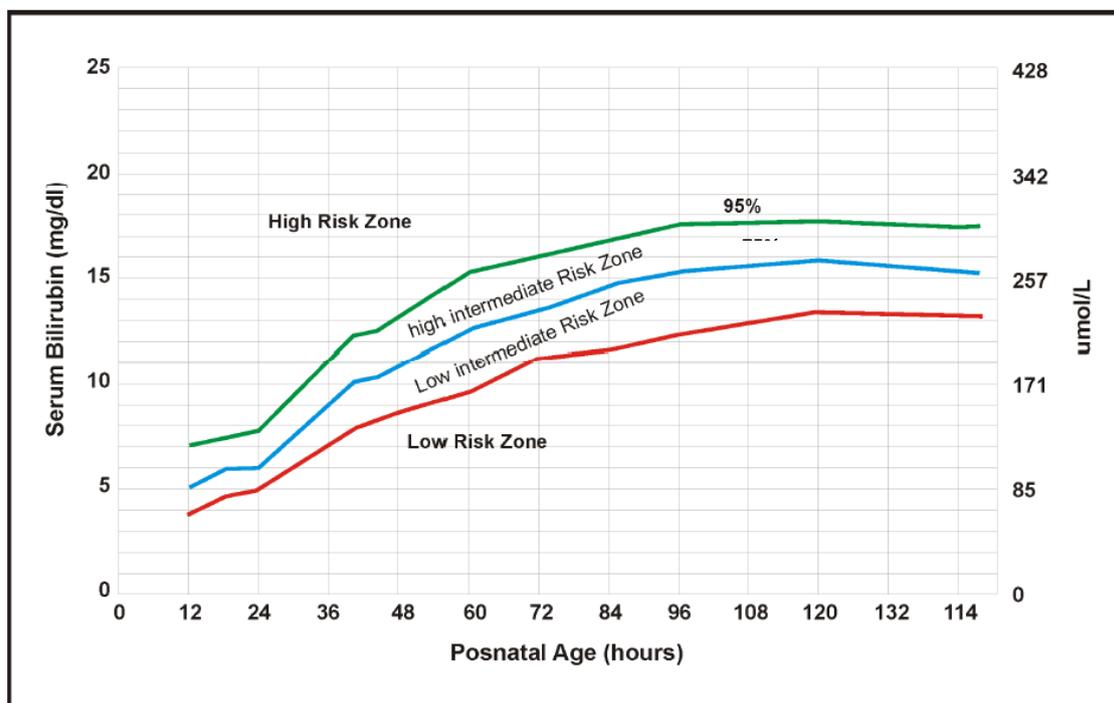
## Determinación de los niveles de bilirrubina

El mejor método documentado para evaluar el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa es medir la bilirrubina sérica total (BST) o la bilirrubina transcutánea (BTc) y trazar los resultados sobre un nomograma horario específico.<sup>(4) (5) (17) (19) (24) (25)</sup>

El nomograma diseñado por Buthani et al.<sup>(25)</sup> para los niveles de BST ha sido validado científicamente y ampliamente aceptado.<sup>(24)</sup>

Dicho nomograma, consta de tres zonas que permiten predecir la severidad de la hiperbilirrubinemia y guiar el manejo con las previsiones respectivas.<sup>(5)</sup>

Su objetivo es el de ayudar de forma rápida, exacta y sencilla, a identificar a aquellos niños con niveles de bilirrubina superiores al percentil 75 para la edad en horas y a aquellos con incrementos rápidos de los niveles de bilirrubina ( $> 0,2$  mg/100ml/h) antes del alta<sup>(17)</sup>



**Figura 3.** Riesgo de los neonatos sanos nacidos a término o casi a término según los valores de bilirrubina sérica específicos de cada hora. La zona de alto riesgo está señalada por la línea del percentil 95. La zona de riesgo intermedio se subdivide en zonas de riesgo mayor y menor en la línea del percentil 75. La zona de bajo riesgo se define de manera particular y estadística por la línea del percentil 40.<sup>(25) (26)</sup>

Tanto la determinación de BST como la de BTc antes del alta han sido ampliamente confirmadas por varios estudios.<sup>(14)</sup>

Por un lado, la determinación de la **bilirrubina sérica total** es el actual gold standard para medir los niveles de bilirrubina.<sup>(3)</sup>

Algunos autores la consideran como la manera más exacta de evaluar la hiperbilirrubinemia neonatal. Inclusive recomiendan determinarla en forma rutinaria en todos los recién nacidos antes del alta, sobre todo si son externados antes de 24 horas.<sup>(4)</sup>  
(8)

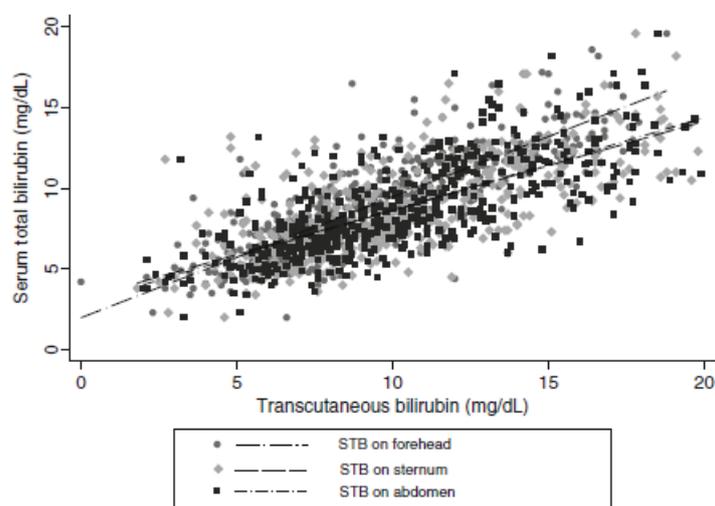
La APP además, recomienda medirla cada 8-12 horas en cada recién nacido en un periodo de entre 12 y 120 horas de vida.<sup>(4)</sup>

Sin embargo, repetidas mediciones venosas o capilares son dolorosas, consume tiempo y dinero y pueden resultar en anemia iatrogénica.<sup>(27) (28)</sup>

Por otro lado, la determinación de la **bilirrubina transcutánea**, es una herramienta que proporciona información instantánea sobre los niveles de bilirrubina sérica de un modo no invasivo.<sup>(24) (27)</sup>

Al ser transcutánea, tiene la ventaja de reducir el número de mediciones séricas pero sin que pase desapercibido un nivel de BST clínicamente significativo.

Se ha demostrado que la BTc presenta una alta correlación con los niveles de bilirrubina sérica en recién nacidos a término, próximos a término<sup>(3) (15) (28)</sup> y pretérmino (incluidos recién nacidos < 32 semanas de edad gestacional<sup>(23)</sup> y con bajo peso al nacer > 1500 g.)<sup>(27)</sup> tanto a nivel frontal como esternal.<sup>(27) (29)</sup>



**Figura 4.** Correlación entre los valores de bilirrubina sérica total (mg/dl) en el eje vertical vs la bilirrubinometría transcutánea (mg/dl) en el eje horizontal, en la frente, el tórax y el abdomen a las 24 y 72 horas. Se observa la línea continua de regresión lineal en cada caso correspondiente.<sup>(27)</sup>

La correlación con la BST en la raza caucásica y en los europeos es fuerte <sup>(19) (29)</sup> y al contrario que lo que se pensaba anteriormente, actualmente, con los dispositivos de nueva generación, la precisión es la misma en cualquier población <sup>(28)</sup> habiéndose demostrado que factores como el peso al nacer, la edad gestacional y el color de piel no la afectan. <sup>(3)</sup>

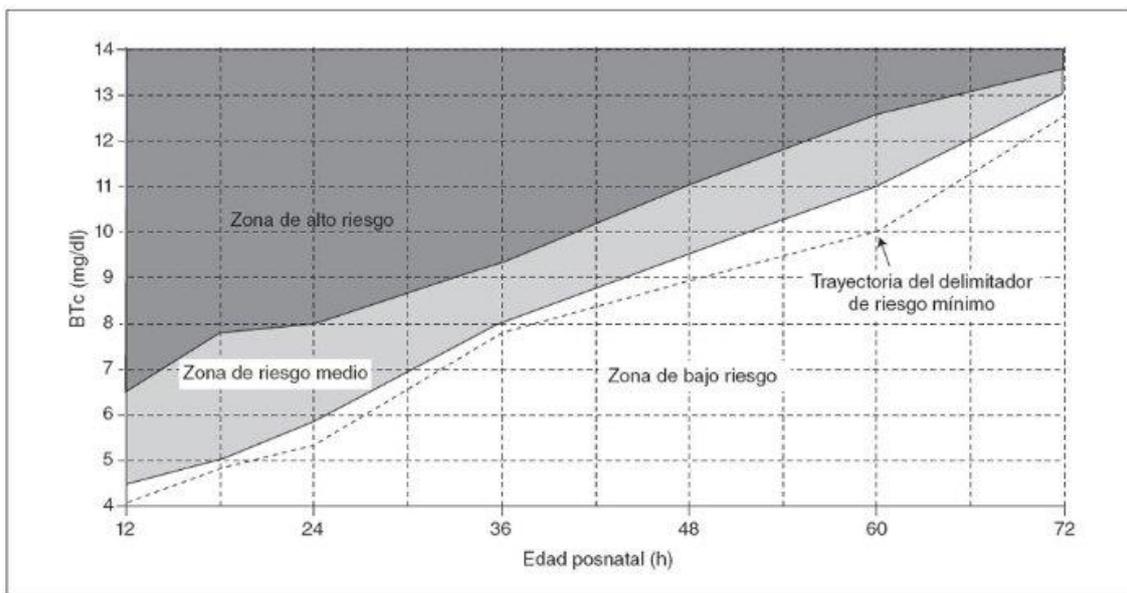
Estudios recientes con diferentes equipos de medición indican que en la mayoría de los recién nacidos los valores transcutáneos varían como máximo 2 o 3 mg respecto de los valores séricos, y que, en cifras inferiores a 15 mg/dL, pueden sustituir la determinación en sangre, evitando la punción y el análisis bioquímico. <sup>(4) (17) (23) (27)</sup>

Los bilirrubinómetros transcutáneos ofrecen una medición precisa y reproducible de los niveles de bilirrubina comparados con los del laboratorio. Alcanzan una sensibilidad casi del 100% para predecir hiperbilirrubinemia con valores de BTc hasta 11mg/dl. <sup>(19)</sup> Sin embargo, niveles de bilirrubina cercanos al umbral de tratamiento necesitan ser confirmados con la BST. <sup>(27)</sup>

Por lo expuesto, la BTc no debería ser sustitutiva a la determinación de BST; sino que debería usarse como herramienta de screening neonatal para diagnosticar y monitorizar la hiperbilirrubinemia y para ayudar a determinar si los niveles de BST han de ser medidos o no. <sup>(4) (15) (28)</sup>

Además, ya se ha demostrado que la BTc es un buen método de screening neonatal para detectar hiperbilirrubinemia. <sup>(17) (19) (27) (28)</sup> habiéndose observado una asociación favorable entre su realización y una disminución de los niveles de hiperbilirrubinemia y de los reingresos provocados por esta, <sup>(12)</sup> así como de kernícterus. <sup>(20)</sup>

Por último, añadir que hasta ahora los valores de BTc habían servido como predictores de hiperbilirrubinemia severa utilizando nomogramas de BST pero que recientemente se han desarrollado nomogramas horario-específicos para valores de BTc. <sup>(24) (30)</sup>



**Figura 5.** Nomograma de BTc para la evaluación del riesgo de hiperbilirrubinemia significativa en neonatos sano a término y preérmino tardíos. <sup>(31) (32)</sup>

Gracias a la información obtenida con la historia clínica, la exploración física y las determinaciones de bilirrubina podemos conocer que recién nacido presenta factores de riesgo para desarrollar una hiperbilirrubinemia severa.

## Factores de riesgo

### Factores de riesgo mayores

- Valor de BST o BTc antes del alta en la zona de alto riesgo del nomograma
- Ictericia en las primeras 24 horas de vida
- Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba de Coombs positiva
- Enfermedades hemolíticas conocidas (déficit de 6GPD)
- Edad gestacional menor a 37 semanas
- Hermanos que recibieron fototerapia
- Cefalohematoma u otras hemorragias importantes
- Lactancia materna exclusiva. Mala técnica alimentaria.
- Raza asiática oriental (chinos, japoneses, coreano e indios norteamericanos)
- Infecciones perinatales
- Policitemia

### Factores de riesgo menores

- Valor de BST o BTc al alta en la zona de riesgo intermedio del nomograma.
- Ictericia visible al alta
- Edad gestacional entre 37-38 semanas
- Historia de hermanos con ictericia
- Macrosomía o neonato de madre diabética
- Edad materna mayor a 25 años
- Sexo masculino
- Preclampsia materna
- Oxitocina durante el parto
- Fármacos (cloranfenicol, sulfamidas...)
- Ayuno, estreñimiento

**Tabla 4.** Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia. <sup>(2) (4) (11) (13) (33)</sup>

Cuanto más factores de riesgo, mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa. De entre todos, los factores de riesgo asociados más frecuentemente con hiperbilirrubinemia severa son lactancia materna exclusiva, edad gestacional menor a 38 semanas, antecedente de hermanos con ictericia e ictericia previa al alta. <sup>(4) (5) (15)</sup>

La prevención de los factores de riesgo o la identificación de recién nacidos con estos factores de riesgo es un paso crucial en la detección de niños con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa. <sup>(34)</sup>

Además de todas estas medidas imprescindibles para la valoración sistemática del riesgo descritas hasta ahora, existen otras complementarias que también podrían ayudar en el manejo del recién nacido icterico.

De este modo, medidas complementarias como la concentración de albumina y el ratio bilirrubina/albumina (ratio B/A) pueden proporcionar un mejor entendimiento de la probabilidad de una encefalopatía inducida por bilirrubina.<sup>(35)</sup>

### **Ratio bilirrubina/albumina (B/A)**

La bilirrubina libre, y no la BST, es el factor principal de la neurotoxicidad por bilirrubina. Por lo tanto, parece que la bilirrubina libre puede usarse como un mejor indicador para fines terapéuticos con el fin de reducir la incidencia de encefalopatía bilirrubínica.

Sin embargo, la bilirrubina libre no se mide rutinariamente en los laboratorios ni existen dispositivos aprobados para su determinación. Por ello es útil el ratio bilirrubina/albumina, para usarse como el sustituto de la determinación de bilirrubina libre.<sup>(35)</sup>

El uso del ratio B/A en conjunto con BST puede mejorar la precisión de las predicciones de disfunciones neurológicas inducidas por la bilirrubina y prevenir terapias invasivas innecesarias como la exanguinotransfusión en neonatos ictericos.<sup>(36)</sup>

## Seguimiento

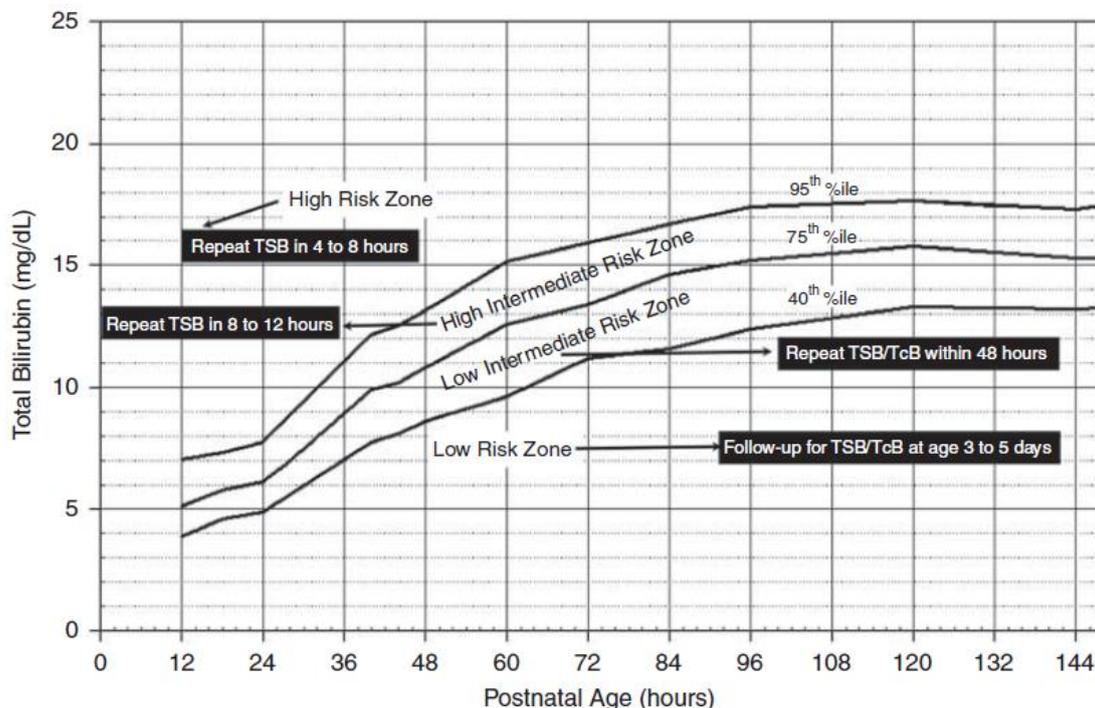
En los últimos años se han incorporado en nuestro medio políticas de salud que incluyen el alta precoz del recién nacido y su madre de manera casi universal. Dicha práctica requiere de un programa de seguimiento estricto del recién nacido, situación que no siempre se realiza constituyendo una causa de encefalopatía bilirrubínica potencialmente evitable. <sup>(16)</sup>

Es esencial el seguimiento después del alta para detectar precozmente problemas relacionados con la hiperbilirrubinemia y la progresión de la enfermedad. Un seguimiento adecuado puede evitar el kernícterus. <sup>(7) (37)</sup>

La Academia Americana de Pediatría recomienda examinar a todos los RN antes de darlos de alta para asegurarse de que no tienen ictericia. Los mismos deben volver a ser examinados a los 3-5 días de vida ya que éste es el momento en que los niveles de bilirrubina son más elevados. <sup>(4)</sup>

El seguimiento precoz es sobre todo importante en los neonatos de menos de 38 semanas de gestación. El momento de realizar el seguimiento depende de la edad al alta y de la presencia de factores de riesgo. <sup>(16)</sup>

Si el alta tiene lugar en las primeras 24 horas, se recomienda un nuevo control hacia las 72 horas. Si se da entre las 24 y las 48 horas, citar hacia las 96 horas. Si el alta se produce entre las 48 y las 72 horas, citar hacia las 120 horas. La presencia o ausencia de factores de riesgo puede modificar estos intervalos. <sup>(7)</sup>



**Figura 6:** Enfoque del seguimiento a realizar en la hiperbilirrubinemia neonatal basado en los niveles de bilirrubina sérica total o transcutánea previos al alta trazados en un nomograma horario específico. <sup>(17)</sup>

La comunicación con los padres con respecto a sus preocupaciones sobre el color de la piel del niño y las actividades conductuales debe hacerse con rapidez y con frecuencia. Se debe proporcionar a los padres información oral y escrita sobre la ictericia neonatal, su riesgo potencial y la neurotoxicidad.<sup>(16)</sup>

Así mismo, debe indicárseles que muestren una observación atenta del recién nacido y si apreciaren que el tinte icterico aumente o se continua en el tiempo acudan al hospital.<sup>(4)(7)</sup>

Durante el período neonatal es fundamental promover la lactancia, la educación, el apoyo y los servicios de seguimiento.<sup>(16)</sup>

## COSTES

La valoración sistemática del riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa utilizando el programa de screening basado en la determinación de BTc es un método seguro y coste-efectivo en neonatos de cualquier raza o edad gestacional. <sup>(28)</sup>

A pesar de que una determinación de BTc es más cara que una de BST con un coste aproximado de 5 euros/medición, utilizándola como herramientas de screening se podrían ahorrar entre el 58% y el 79% de las mediciones de bilirrubina en sangre lo que permitiría una reducción de costes de entre 1555-2120 euros/año. <sup>(19)</sup>

Además, con el screening se reducirían tanto los casos de kernícterus como la tasa de ingresos por hiperbilirrubinemia severa tras el alta y de tratamientos y por tanto los gastos derivados de dichas situaciones. <sup>(3)(20) (27)</sup>

Por lo tanto, poniendo en una balanza los gastos derivados del screening, frente a los gastos derivados de no aplicarlo, esta se declina a favor del screening, siendo más barato prevenir un caso de kernícterus frente al gasto médico vitalicio de un niño con kernícterus. <sup>(20)</sup>

---

## CONCLUSIONES

Las potenciales consecuencias neurotóxicas y sobre todo prevenibles de la hiperbilirrubinemia severa y el hecho de que el kernícterus siga ocurriendo, han llevado a replantear la necesidad de un sistema de diagnóstico precoz de hiperbilirrubinemia.

El screening universal combinando los factores de riesgo con la determinación de bilirrubina y un adecuado seguimiento, proporciona un método científicamente validado para la identificación de recién nacidos con alto riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa.

Este método ha demostrado ser costo-efectivo y siendo que el kernícterus es prevenible, es económicamente justificable implantar este sistema.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Miguélez JM, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. En: Protocolos de Neonatología. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. 2008; p. 371-373.
2. Ambalavanan N, Waldemar A. Ictericia e hiperbilirrubinemia en el recién nacido. En: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R. Nelson tratado de pediatría. Vol 1. 19a ed. España: Elsevier; 2013. p. 632 -641.
3. Kaynak-Türkmen M, Aydoğdu SA, Gökbulut C, Yenisey C, Söz O, Çetinkaya-Çakmak C. Transcutaneous measurement of bilirubin in Turkish newborns: comparison with total serum bilirubin. The Turkish Journal of Pediatrics 2011; 53: 67- 74.
4. American Academy of pediatrics. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 297-316.
5. Barrington KJ, Sankaran K, Canadian paediatric society. Management and prevention of hiperbilirrubinemia in term and late preterm newborn infants. Paediatric Child Health 2007, 12 (Suppl B): 1B-12B.
6. Omeñaca Teres F, Gonzalo Gallardo M. Ictericia neonatal. Pediatr Integral 2014; XVIII (6): 367-374.
7. Martín A, del Río R. Ictericia e hiperbilirrubinemia. En: Moro M, Málaga S, Madero L. Cruz Tratado de pediatría. Vol 1. 11ª ed. España: Panamericana; 2014. p. 225-235.
8. Mazzi E. Hiperbilirrubinemia neonatal. Rev Soc Bol Ped 2005; 44 (1): 26- 35.
9. Wolkoff AW. Hiperbilirrubinemias. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 2. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p 2531-2537.
10. Losada A, García M. Ictericia nuclear. En: Moro M, Málaga S, Madero L. Cruz Tratado de pediatría. Vol 1. 11ª ed. España: Panamericana; 2014. p. 241-244.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy: recommendation statement. AmFmPhysician 2010; 82(4): 408-410.
12. Trikalinos TA, Chung M, Lau J, Stanley LP. Systematic Review of Screening for Bilirubin Encephalopathy in Neonates. Pediatrics 2009; 124: 1162-1171.

13. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. Not gone but sometimes forgotten. *Early human development* 2009; 85: 727- 732.
14. Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, Wu YW, McCulloch CH, Walsh EM, Wi S et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Hazardous Hyperbilirubinemia in Newborns. *Pediatrics* 2014; 134:504-509.
15. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborn of 35 or more weeks of gestation. *Seminars in fetal and neonatal Medicine* 2010; 15: 129-135.
16. Ambalavanan N, Waldemar A. Ictericia bilirrubínica (kernícterus). En: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Behrman R. *Nelson tratado de pediatría*. Vol 1. 19a ed. España: Elsevier; 2013. p. 637 -641.
17. Buthani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia.
18. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant  $\geq 35$  weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124:1193–8.
19. Capasso L, Parrella C, Borrelli AC, Maffucci R, Milite P, Sodano A et al. Is it worthwhile using a transcutaneous bilirubinometer in the nursery?. *Early human development* 2012; 88S2:S25-S26.
20. Xie B, da Silva O, Zaric G. Cost-effectiveness analysis of a system-based approach for managing neonatal jaundice and preventing kernicterus in Ontario. *Paediatr Child Health* 2012; Vol 17 (1): 11-16.
21. Guzmán JM, Fernandez B. Enfermedad hemolítica. En: Moro M, Málaga S, Madero L. *Cruz Tratado de pediatría*. Vol 1. 11ª ed. España: Panamericana; 2014. p. 236-241.
22. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol*. 2013 Apr-Jun; 2(2): 61–69.
23. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2013; 132: 871-881.
24. Romagnoli C et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinaemia: A prospective, observational, multicenter study. *Early human development* 2012; 88: 51-55.
25. Buthani VK. Bilirubin nomogram: a prediction tool or natural history profile?. *Indian pediatrics* 2013; 50: 365-366.

26. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hourspecific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6–14.
27. Chawla D, Jain S, Kaur G, Sinhmar V, Guglani V. Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in preterm low-birth-weight neonates. *Eur J Pediatr* 2014; 173:173–179.
28. Afanetti M, Trolli SE, Yousef N, Jrad I, Mokhtari M. Transcutaneous bilirubinometry is not influenced by term or skin color in neonates. *Early human development* 2014; 90: 417-120.
29. Akhaira-Azuma M et al. Validation of a transcutaneous bilirubin meter in Mongolian neonates: comparison with total serum bilirubin. *BMC Pediatrics* 2013; 13:51.
30. Yu Z-B, Dong X-Y, Han S-P, Chen Y-L, Qiu Y-F, Sha L, et al. Transcutaneous bilirubin nomogram for predicting neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and latepreterm Chinese infants. *Eur J Pediatr* 2010.
31. Varvarigou A, Fouzas S, Skylogianni S, Mantagou L, Bougioukou D, Mantagos S. Nomograma de la bilirubina transcutánea para la predicción de la hiperbilirrubinemia neonatal importante. *Pediatrics* 2009; 68 (4): 173-179.
32. American Academy of Family Physician. Transcutaneous bilirubin nomogram can predict significant hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician*. 2010 Aug 15; 82(4):427-428.
33. Punnoose AR, Schwartz LA, Golub RM. Hiperbilirrubinemia neonatal. *JAMA* 2012; 307, Núm. 19.
34. Olusanya B, Osibanjo F, Slusher T. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117229.
35. Hulzebos C, Dijk P, van Imhoff D, Bos A, Lopriore E, Offringa M et al. The Bilirubin Albumin Ratio in the Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants to Improve Neurodevelopmental Outcome: A Randomized Controlled Trial – BARTrial. *PLoS One* 2014; 9: e99466.
36. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani M-TH, Djavid GE, Alijani M. Bilirubin/album ratio for predicting acute bilirubin-induced neurological dysfunction. *Iran J Pediatr* 2011; 21:28-32.
37. Carolis M, Cocca C, Valente E, Lacerenza S, Rubortone S, Zuppa A, Romagnoli A. Individualized follow up programme and early discharge in term neonates. *Ital J Pediatr*. 2014; 40: 70.