

HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

Ogas, Marcela del Valle; Campos, Andrea Campos y Ramacciotti, Susana

Resumen

La ictericia ocurre en la mayoría de los recién nacidos y es, generalmente, benigna. La toxicidad potencial de la bilirrubina, responsable de la ictericia, obliga a identificar a los neonatos con riesgo de padecerla. Los riesgos de la hiperbilirrubinemia severa son la encefalopatía y kernicterus agudo. Para disminuir la incidencia de éstos cuadros se debe insistir en un adecuado control previo al alta, adoptando una conducta preventiva, aunque evitando tratamientos innecesarios.

Entre las recomendaciones en el cuidado del recién nacido se cuentan la promoción de la alimentación a pecho y el control sistemático del RN antes del alta. Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema.

Palabras clave: fototerapia, encefalopatía por hiperbilirrubinemia, kernicterus

Servicio de Neonatología - Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología. Facultad de Ciencias Médicas – UNC. Septiembre 2006.

INTRODUCCIÓN

La ictericia en el Recién Nacido (RN), la mayor parte de las veces es un hecho fisiológico, causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, secundaria a inmadurez hepática e hiperproducción de bilirrubina (Bb), es un cuadro benigno y autolimitado, que desaparece generalmente antes del mes de edad¹. Es un término que designa todas las situaciones en las que la bilirrubina sérica está suficientemente aumentada para que la piel y/o la esclerótica ocular estén por lo menos ligeramente amarillas². Constituye uno de los fenómenos clínicos más frecuente durante el periodo neonatal y es la causa más común de reinternación en salas de cuidados de RN durante las primeras dos semanas de vida³. Esto se debe a que se intenta impedir que el nivel de bilirrubina no conjugada sérica alcance concentraciones tóxicas. La toxicidad de la bilirrubina en el sistema nervioso interviene, la importancia de la edad gestacional del niño, presencia de patologías o factores hematológicos u otros factores, como el amamantamiento, que pudieran favorecer la aparición de Kernicterus⁶.

MÉTODO DE SELECCIÓN DE MATERIAL

Se realizó la búsqueda de referencias bibliográficas en Pubmed y Lilacs, se consultó material bibliográfico completo disponible en las bases de

central ha sido suficientemente reconocida desde que Orth, en 1875, observara bilirrubina en cerebros de niños hiperbilirrubinémicos, y más tarde Schmorl describiera el Kernicterus como expresión de la encefalopatía bilirrubínica².

El Kernicterus, inicialmente fue un diagnóstico anátomo patológico, que se caracterizaba por la tinción con bilirrubina en los núcleos de la base del cerebro. Sin embargo, el término "kernicterus" es utilizado para describir los resultados agudos y crónicos de la encefalopatía por bilirrubina. Las características clínicas incluyen atetosis, espasticidad muscular o hipotonía, trastornos para fijar la mirada vertical, y sordera⁴. Reportes recientes indican que, aunque con menor frecuencia, continúan ocurriendo casos⁵.

Existe controversia sobre las posibles consecuencias de la ictericia neonatal y sobre el momento en que se debe iniciar su tratamiento, definir los niveles de bilirrubina sérica total (BST) para datos de Cochrane Library, Scielo, Freemedicaljournals, EBSCO y BJM. Se utilizaron las palabras clave "Hype-rbilirubinemia, Neonatal", "Kernicterus", "epidemiology", "complications", "diagno-sis", "drug therapy", "etiology", "Phicio-pathology", "prevention and control", "metabolism" y "nursing". Se seleccionó el material de 1990 a marzo de 2006, considerando calidad de la evidencia y originalidad. También se citan trabajos previos que se constituyeron en referentes del tema.

DESARROLLO

Definiciones:

- **Ictericia:** Una manifestación clínica de hiperbilirrubinemia, que consiste en la acumulación de pigmentos biliares en la piel, lo que resulta en una coloración amarillenta de la piel y las mucosas.
- **Ictericia neonatal:** Hiperbilirrubinemia no conjugada, transitoria, que ocurre entre el segundo a quinto día de vida debido a la deficiencia de la enzima glucuroniltransferasa que se requiere para la desintoxicación adecuada de Bilirrubina.
- **Bilirrubina:** Un pigmento biliar que es un producto de degradación del hem.
- **Hiperbilirrubinemia:** Proceso patológico que consiste en el incremento anormal de la cantidad de bilirrubina en la sangre circulante, lo que puede producir ictericia.
- **Hiperbilirrubinemia hereditaria:** Errores congénitos del metabolismo de la bilirrubina que producen cantidades excesivas de bilirrubina en la sangre circulante, debido a un incremento en la producción de bilirrubina o a la disminución en el aclaramiento de la bilirrubina de la sangre
- **Kernicterus (Encefalopatía Bilirrubínica):** Término utilizado en patología para describir la coloración con bilirrubina de los ganglios basales; tronco cerebral; y cerebelo y que clínicamente describe a un síndrome asociado con la hiperbilirrubinemia. Las características clínicas incluyen atetosis, espasticidad muscular o hipotonía, trastornos para fijar la mirada vertical, y sordera. La bilirrubina no conjugada penetra en el cerebro y actúa como una neurotoxina, a menudo ésta se asocia con condiciones que dificultan la función de la barrera hemato-encefálica (ejemplo, sepsis). Esta condición ocurre principalmente en recién nacidos (infantes, recién nacidos), pero raramente pueden ocurrir en adultos.

Ictericia Fisiológica:

Epidemiología: La ictericia neonatal es el síndrome más frecuente de la neonatología. Su incidencia tiene íntima relación con la edad gestacional, patologías asociadas, tipo de alimentación, raza y áreas geográficas. Se calcula que el 60 o 70% de los recién nacidos (RN) la presentan⁷. La incidencia del

hiperbilirrubinemia neonatal severa es más alta en asiáticos que en blancos.

La aportación calórica pobre o la deshidratación asociada al ayuno pueden contribuir al desarrollo de hiperbilirrubinemia⁸

La mayoría de los RN desarrolla niveles de bilirrubina sérica no conjugada superiores a 2 mg/dl durante la primera semana de vida. Este valor crece normalmente en los RN a término hasta un promedio de 6-8 mg/dl a los tres días de vida y disminuye a menos de 1,5 mg/dl al décimo día en RN normales³.

Características: fisiológica, monosintomática, benigna y autolimitada. Se caracteriza por⁹:

- Aparición a partir del 2º día.
- Cifras máximas de bilirrubina inferiores a:
 - 13 mg/dl en RN a término alimentados con leche de fórmula.
 - 17 mg/dl en RN a término alimentados con leche materna.
 - 15 mg/dl en RN pretérmino alimentados con leche de fórmula.
- Ictericia exclusivamente a expensas de bilirrubina indirecta (B. directa <1.5 mg/dl).
- El incremento diario de bilirrubina no debe ser superior a 5 mg/dl.
- Duración inferior a:
 - Una semana en RN a término.
 - Dos semana en RN pretérmino.

Factores de riesgo:

- Alimentación a pecho.
- Mayor pérdida de peso (más de 5%).
- Sexo masculino.
- Edad gestacional < 35 semanas.
- Diabetes materna.
- Hematomas.
- Raza Oriental.

Etiología: La principal causa de la aparición de ictericia fisiológica en el RN es la inmadurez del sistema enzimático del hígado, a esto se le suma: una menor vida media del glóbulo rojo, la poliglobulia, la extravasación sanguínea frecuente y la ictericia por lactancia.

Fisiopatogenia: Las causas más comúnmente implicadas son:

1. Aumento de la oferta de bilirrubina.

- Mayor Producción: un RN produce el doble de bilirrubina que un adulto, esto se explica por una mayor masa globular relativa y por la menor vida media del eritrocito fetal. Esto aumenta la oferta de bilirrubina al hígado por mayor destrucción de glóbulos rojos.
 - Circulación enterohepática: el RN reabsorbe gran parte de la bilirrubina debido a este mecanismo, esto se debe principalmente a que el intestino no ha instalado su flora, y a una mayor actividad de la enzima betaglucuronidasa. El mecanismo de la leche materna probablemente se deba a sus elevados niveles de beta-glucuronidasa. Es 3 y 6 veces más probable que aparezca ictericia y que progrese, en los neonatos alimentados a pecho¹⁰.
2. Disminución en la eliminación de la bilirrubina.
- o Captación y Transporte Intracelular: es menor en el RN y logra alcanzar los niveles del adulto al 5to. día de vida.
 - o Conjugación: la enzima glucuroniltransferasa presenta una disminución de su actividad (no de su concentración) durante los primeros tres días de vida, aumentando luego hasta los niveles del adulto.
 - o Excreción: en caso de producción excesiva hay una “incapacidad relativa” de eliminación.
 - o Circulación Hepática: el clampeo del cordón produce una cesación brusca de la sangre oxigenada que recibía el hígado en la vida fetal, esto podría ocasionar una insuficiencia relativa y transitoria en los 1ros. Días.

Manejo: La Academia de Pediatría de los Estados Unidos (American Academy of Pediatrics) 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 tres o cinco días de vida ya que éste es el momento en que los niveles de Bb son más elevados. El diagnóstico de ictericia fisiológica libera de la búsqueda de otras causas para explicar la ictericia. El manejo de esta entidad suele consistir en observación en el hogar.

Ictericia no fisiológica:

Características: Se produce en las primeras 24 horas de vida, en presencia de un incremento

superior a los 0,5 mg% por hora o los 5 mg% diarios; o bien, en caso de que supere los 15 mg% en neonatos a término y 10 mg% en pretérminos. También se considera que la ictericia es patológica cuando hay evidencia de hemólisis aguda o si persiste durante más de 10 o 21 días, respectivamente, en recién nacidos a término o pretérmino

Etiología: Las causas más frecuentes son:

1. Aumento patológico de la oferta de bilirrubina:
 - Enfermedad Hemolítica: la gran mayoría causadas por incompatibilidad sanguínea materno-fetal (ABO o Rh).
 - Otras causas de hemólisis: Anomalías en la morfología del eritrocito: esferocitosis familiar, Déficit enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G-6-PD), los cuales disminuyen la vida media de los eritrocitos.
 - En infecciones severas (sepsis) existen hemólisis además de otros factores, como causa de ictericia.
 - Hematomas y Hemorragias: un ejemplo de estos son los Cefalohematomas, cuya reabsorción aumenta la oferta de bilirrubina.
 - Incremento en la Reabsorción Intestinal: en condiciones patológicas, la mayor actividad del circuito enterohepático produce un aumento de la oferta de bilirrubina al hígado, como sucede en el retraso en la alimentación gástrica en RN enfermos o la presencia de obstrucción intestinal total y parcial.
 - Policitemia: por mayor volumen globular, esto ocasiona una destrucción y producción aumentada de bilirrubina que llevaría a una hiperbilirrubinemia, generalmente entre el 3er. y 4to. día.
2. Disminución patológica de la eliminación
 - o Defectos Enzimáticos Congénitos: déficit enzima G-6-PD: Síndrome de Crigler-Najjar: Tipo I: déficit total. Tipo II: déficit parcial, pronóstico menos severo que responde al tratamiento con Fenobarbital.
 - o Ictericia Acolúrica Familiar Transitoria: (Síndrome de Lucey-Driscoll). Se presentan en RN cuyas madres son portadoras de un factor inhibitorio en el suero que impide la conjugación. Su pronóstico es bueno.
 - o Ictericia por incompatibilidad de factor Rh: Es la causa más frecuente de ictericia neonatal no fisiológica y en el 97% de los

casos se debe a isosensibilización para el antígeno Rh D.

Fisiopatogenia: La ictericia resulta del depósito de bilirrubina en la piel y las membranas mucosas, llegando a ser clínicamente visibles cuando alcanza el nivel de 5 a 7 mg/dL en suero.

Los pasos más importantes del metabolismo de la bilirrubina implicados en la fisiopatología del hiperbilirrubinemia neonatal son:

- 1) Degradación de la hemoglobina por el hemo-oxigenasa.
- 2) Unión de la bilirrubina a la albúmina para su transporte en el suero.
- 3) Conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico por la glucoronil transferasa.

El progreso en el conocimiento de estos pasos metabólicos permitió comprender porqué la hemólisis, las infecciones, la hipoxia y la prematurez aumentan el riesgo del kernicterus y por lo tanto justifican medidas preventivas y terapéuticas¹¹.

Entre los factores de riesgo que se correlacionan con el nivel de bilirrubina en los RN figuran: amamantamiento, incompatibilidad ABO, incompatibilidad Rh, el nacimiento prematuro, presencia de infección, el cefalohematoma, la asfisia, la deficiencia de glucosa 6 fosfato dehidrogenasa (G6PD), y del gene 1A1 (UGT1A1) de UDP-glucuroniltransferasa, y una variante análoga sospechosa, el transportador orgánico 2 (gen del anión de OATP 2)¹²

Ictericia por incompatibilidad de factor Rh, se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de glóbulos rojos Rh(+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh(-). Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh. Las IgG al atravesar la barrera placentaria, llegan al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh (+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren a él y causan hemólisis extravascular en el bazo.

En niveles altos, la bilirrubina puede depositarse en el cerebro, ocasionando una disfunción transitoria o lesiones neurológicas permanentes¹³. La bilirrubina conjugada es bilirrubina solubilizada en el hígado mediante la unión a ácido glucurónico. La bilirrubina directa se denomina así porque reacciona directamente con el ácido sulfanílico diazotizado, sin la adición de acelerantes. Para

propósitos clínicos, ambos términos pueden utilizarse indistintamente. La determinación de la bilirrubina directa no es precisa, y los valores de una misma muestra pueden variar entre diferentes laboratorios¹⁴

Los datos experimentales y clínicos sugieren fuertemente que, en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, la medida de bilirrubina libre (BL) tiene mejor sensibilidad y especificidad de los otros indicadores y que se podrían establecer nuevos umbrales del riesgo usando nuevos métodos para medir BL, reduciendo la intervención agresiva innecesaria y coste y morbilidad asociados¹⁵.

El efecto de la bilirrubina en el sistema nervioso central:

El mecanismo básico de la neurotoxicidad por bilirrubina sigue siendo poco claro, y no se sabe porqué algunos infantes no desarrollan lesión neurológica con niveles del bilirrubina en suero en los cuales otros si lo hacen¹⁶. Por otra parte, el nivel de bilirrubina del suero por sí mismo es un indicador poco preciso del futuro neurológico a largo plazo¹⁷, excepto cuando es extremadamente alto y asociado con encefalopatía de la bilirrubina.

Un aporte calórico pobre y/o la deshidratación asociada al ayuno¹⁸ pueden contribuir al desarrollo de hiperbilirrubinemia¹⁹. El suplemento con agua o agua de la dextrosa no previene la hiperbilirrubinemia ni disminuye los niveles de bilirrubina^{20, 21}.

PREVENCIÓN

El mejor método documentado para determinar el riesgo del hiperbilirrubinemia subsecuente es medir el BST o BTc y trazar los resultados sobre un nomograma^{22, 23, 24}.

Algunos autores han sugerido que una medida de BST sea parte de la investigación de rutinaria de todo recién nacido^{25, 26}. El recién nacido con valores de BST en la zona de poco riesgo tiene muy baja probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia²⁷

Índice de riesgo niveles totales de bilirrubina en suero:

Se desarrolló un índice para predecir los niveles totales de BTS de 25 mg/dL o más, en pacientes que no presentaban ictericia temprana, basado en alimentación exclusiva al pecho, edad gestacional, contusiones, edad materna \geq de 25 años, sexo del neonato presencia de cefalohematoma y raza (Ver Anexo 1). El índice en base a factores de riesgo clínicos fue perceptiblemente mejor para predecir

hiperbilirrubinemia comparada con una determinación temprana de BST²⁸.

Incompatibilidad AB0: Los niños de madres con grupo sanguíneo 0 corren el doble de riesgo de requerir tratamiento por hiperbilirrubinemia que los niños de madres del grupo sanguíneo A, y 5-10 veces mayor riesgo de exanguinotransfusión. La causa más frecuente de necesidad de exanguinotransfusión es la incompatibilidad AB0 entre la madre y el niño. El grupo sanguíneo O en la madre se debe considerar para ser un factor de riesgo independiente para el niño²⁹. Los RN con incompatibilidad AB0 con títulos maternos de anti-A o del anti-B de IgG $\geq 512X$, los niveles del bilirrubina de cordón ≥ 4 mg/dl o prueba de Coombs directo del positivo de la sangre de cordón representan una categoría del “alto riesgo”, y deben ser hospitalizados para evaluación frecuente y la terapia apropiada³⁰.

La iniciación de fototerapia temprana en RN con prueba de Coombs directo e incompatibilidad AB0: La fototerapia profiláctica está asociada a una reducción significativa de TSB en las primeras 48 horas de la vida pero no más no adelante encendido. Las ventajas clínicas de esta estrategia no han podido ser probadas³¹.

Incompatibilidad D (Rh): Es la causa más frecuente de ictericia neonatal no fisiológica y en el 97% de los casos se debe a isosensibilización para el antígeno Rh D. Un alto título materno de anticuerpos anti-Di ≥ 64 de se asocia a un riesgo elevado de hiperbilirrubinemia severa para los recién nacidos³². Ictericia por incompatibilidad de factor Rh (2). La administración profiláctica de inmunoglobulina Anti-D, ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y como consecuencia disminuyeron los RN ictericos por este motivo.

Deficiencia de G6PD: Se debe investigar deficiencia de G6PD en RN con hiperbilirrubinemia significativo, porque puede desarrollar un aumento repentino en el BST. Además, éstos niños requerirán intervención a niveles más bajos de BST. Se debe tener en cuenta que la hemólisis puede elevar los niveles de G6PD, de modo que un nivel normal en un RN no descarta la deficiencia de G6PD, y debieran pedirse nuevos controles a los 3 meses³³. Sin embargo, nuevos estudios han encontrado que la correlación entre ictericia (y hemólisis) y deficiencia de G6PD no es tan fuerte³⁴.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ictericia usualmente se observa primero en la cara y avanza progresivamente sobre tronco y extremidades³⁵, pero la valoración visual de los niveles del bilirrubina del grado de ictericia puede conducir a errores^{36, 37, 38, 39}, por lo que se debe usar un umbral bajo para medir la BST.

Manifestaciones clínicas de la encefalopatía aguda por bilirrubina y del Kernicterus:

En la fase temprana de la encefalopatía aguda por bilirrubina, los infantes seriamente ictericos pueden mostrar letargia e hipotonía y succión débil^{40, 41}. La fase intermedia es caracterizada por estupor moderado, irritabilidad, e hipertonía. El infante puede desarrollar una fiebre y grito agudo, que pueden alternarse con somnolencia e hipotonía.

La fase avanzada, que se asocia a daños irreversibles del sistema nervioso central, se caracteriza por arqueando del cuello (retrocollis) y del tronco (opisthotonos) pronunciados, grito agudo, no se alimenta, apnea, fiebre, estupor profundo y coma⁴².

El kernicterus es la forma crónica de encefalopatía por bilirrubina, los infantes que sobreviven pueden desarrollar una forma severa de parálisis cerebral, disfunción auditiva, parálisis de la mirada fija ascendente y, menos a menudo, retraso intelectual y otras anomalías. La mayoría de los RN que desarrollaron kernicterus manifestaron los síntomas agudos, sin embargo se describen pacientes con niveles muy altos de bilirrubina y posterior kernicterus que presentaron escasa sintomatología aguda⁴³.

DIAGNÓSTICO

El plan de estudios del RN icterico:

- Interrogatorio: Investigar Antecedentes de: ictericia y anemia crónica familiar, drogas tomadas durante el embarazo. Antecedentes Perinatales: correspondientes al Embarazo y el Parto (parto traumático, fórceps, ginecorragia del 3er. trimestre, inducción con oxitocina, etc).
- Examen Clínico: La presencia de la coloración icterica de la piel puede ser el único signo clínico. Su aparición sigue, en general, una distribución céfalo-caudal. Se ha descrito la relación entre la progresión de la ictericia dérmica y los niveles de Bb sérica determinados por Kramer, si bien está sujeta a controversia.

- Laboratorio: Existen exámenes básicos que contribuirán a realizar el diagnóstico fisiopatológico. El diagnóstico de la hiperbilirrubinemia está representado en el algoritmo de la figura 1. (Ver Anexo 2)
- **Medición de bilirrubina sérica:** Diversos estudios ha discutido sobre la exactitud y la reproductibilidad de las medidas de BST en el laboratorio^{44, 45, 46} y también se analizaron las técnicas de sangre extraída por tubo capilar contra la obtenida por punción venosa⁴⁷. Casi todos los datos publicados con respecto a los niveles de BST y kernicterus se basan en análisis de tubos capilares.

Los datos con respecto a las diferencias entre los niveles capilares y venosos de BST son algo dispares. Mientras un estudio encontró que los niveles del tubo capilar eran más altos, otros encontraron lo contrario^{48, 49}.

Pruebas de hemólisis: Debido a su baja especificidad y sensibilidad, las pruebas de laboratorio estándares para hemólisis son, con frecuencia, de escasa utilidad^{50, 51}, sin embargo, el monóxido de carbono tidal final, corregido con el monóxido de carbono ambiente, puede confirmar la presencia o la ausencia del hemólisis, y proporcionar una medida directa del índice de catabolismo del hem y de la producción de bilirrubina^{52, 53}. Es necesario mejorar la precisión y la exactitud de la medida de BST en los estudios de laboratorio^{54, 55}.

Medición de bilirrubina por técnica transcutánea (BTc): La determinación de la bilirrubina mediante técnicas no invasivas ha probado ser muy útil para la pesquisa⁵⁶, mientras que los instrumentos más nuevos proporcionan una estimación válida del nivel de BST^{57, 58}. Datos publicados sugieren que en la mayoría de las poblaciones de RN, estos instrumentos proporcionan medidas dentro de 2 a 3 mg/dL del BST y pueden, en muchos casos, sustituir una medida de BST, particularmente para los niveles de BST menos de 15 mg/dL⁵⁹, porque a raíz del blanqueo de la piel por la fototerapia, la evaluación visual de la ictericia y la medición de la BTc no son confiables. También se requiere evaluar la capacidad de instrumentos transcutáneos para proporcionar medidas exactas en diversos grupos raciales^{60, 61}.

En la mayoría de los RN con bilirrubina sérica total (BST) de menos de 15 mg/dL, los dispositivos no invasores como los de determinación de bilirrubina transcutánea (BTc) pueden proporcionar una estimación válida del nivel de BST^{62, 63}.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia se basan en los niveles de BST y otros factores que afectan el riesgo de la encefalopatía por bilirrubina. Este riesgo puede aumentar si la exposición a cierto nivel de BST es prolongada^{64, 65}, pero no se han realizado estudios adecuados en éste sentido, por lo que no es posible proporcionar las recomendaciones específicas basadas en la duración del hiperbilirrubinemia.

Fototerapia: La principal utilidad de la luminoterapia es que reduce el riesgo de que los niveles de BST alcancen un nivel en el cual esté indicado realizar exanguinotransfusión^{66, 67}. Aproximadamente 5 a 10 RN con los niveles de BST entre 15 y 20 mg/dL recibirán fototerapia para evitar que un RN alcance 20 mg/dL^{68, 69, 70}. (Ver Anexo 3 y 4) La interrupción temporal de la alimentación al pecho materno puede reducir niveles del bilirrubina y/o realzar la eficacia de la fototerapia^{71, 72}.

RN prematuros: La recomendación de utilizar niveles más bajos de bilirrubina para decidir fototerapia y exanguinotransfusión en RN con menor edad gestacional se basa en gran parte en mantener los niveles de bilirrubina por debajo de los valores para los cuales el kernicterus ha sido reportado en esos casos^{73, 74}.

Gamma-globulina: En la enfermedad hemolítica isoimmune, si la BST se mantiene alta a pesar de fototerapia intensiva, o el nivel de BST está dentro de 2 a 3 mg/dL del nivel del intercambio, se recomienda la administración del intravenosa de gamma-globulina a 0,5-1 g/kg en 2 horas⁷⁵. En caso de necesidad, esta dosis se puede repetir a las 12 horas. La globulina se ha demostrado útil para reducir la necesidad de transfusiones del intercambio en enfermedad hemolítica por Rh y ABO⁷⁶. Es razonable asumir que la globulina intravenosa también será provechosa en los otros tipos de enfermedad hemolítica tales como anti-C y anti-E.

Exanguinotransfusión: Si la BST está en un nivel en el cual se recomiende la Exanguinotransfusión o

si el nivel de BST es 25 mg/dL o mayor, se trata de una emergencia médica, y el neonato debe ser admitido inmediatamente e ingresar directamente a un servicio pediátrico para fototerapia intensiva⁷⁷.

Cualquier RN icterico que manifieste signos de encefalopatía aguda en etapas intermedias o avanzadas, se recomienda exanguinotransfusión inmediata, incluso si el TSB se está bajando^{78, 79}.

Tratamiento farmacológico: Existe evidencia que la hiperbilirrubinemia se puede prevenir o tratar con eficacia con tin-mesoporphyrin^{80, 81} una droga que inhiba la producción de la oxigenasa del heme. Podría encontrar uso en la prevención de la necesidad de exanguinotransfusiones los RN que no responden a la fototerapia⁸².

La Asociación Americana de Pediatría elaboró recomendaciones en 2004 para el manejo de RN ictericos de 36 o más semanas de gestación (Ver Anexo 5 y 6).

DISCUSIÓN

El kernicterus todavía sigue ocurriendo, siendo en gran parte prevenible si el personal encargado del cuidado neonatal sigue pautas adecuadas de evaluación clínica, prevención y seguimiento.

Han disminuido los casos de ictericia por incompatibilidad Rh debido a la utilización profiláctica de inmunoglobulina Anti-D.

La administración de fototerapia ha disminuido ante la práctica de exanguinotransfusión. Pero tanto la fototerapia como la exanguinotransfusión siguen siendo los pilares en el tratamiento, aunque no están exentas de riesgos. La administración de Gammaglobulina puede evitar la necesidad de algunas exanguinotransfusiones, mientras que tin-mesoporphyrin también podría ser útil en esos casos.

Sigue siendo fundamental una investigación sistemática de todos los RN para el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa, un seguimiento adecuado y una inmediata intervención, cuando sea necesaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Ríos GM. Síndrome icterico del primer trimestre. Revista Chilena de Pediatría 2002, 73 (4); 399-401.
- 2 Tardío JO. Ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta.. editor: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. [consultado 20/05/2006]. Disponible en:

- <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/ictericia-hbrn-indirecta.pdf>.
- 3 Vásquez de Kartzow R, Martínez Orozco MX, Acosta Argoti F, Velasco López D. Ictericia Neonatal. Guías de Práctica Clínica Basada en la Evidencia. Postgraduate Medicine 1999, 38 (5): 233-250.
- 4 Descriptores de Ciencias de la Salud. Biblioteca virtual de Salud. 04/03/06. <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>
- 5 Ip S, Glicken S, Kulig J, Obrien R, Sege R, Lau J. Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication 03-E011
- 6 Parodi J, Meana Ibarra J, Cosimi J. Ictericia Neonatal: Revisión. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 151 – Noviembre 2005: 9 – 16.
- 7 Martínez JC. El real problema del recién nacido icterico. Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría Arch.argent.pediatr 2005; 103(6)524-532
- 8 Bertini G, Dani C, Trochin M, Rubaltelli F. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? Pediatrics. 2001;107(3).
- 9 Martinez JC, Garcia HO, Otheguy L, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hiperbilirrubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirrubina production Sn-mesoporphyrin. Pediatrics. 1999;103 :1 –5.
- 10 Melton K, Akinbi H. Neonatal jaundice. Strategies to reduce bilirrubin-induced complications. Postgraduate Medicine 2000, 106(6): 167-178.
- 11 Vert P. [Physiopathology of neonatal hiperbilirubinemia] Arch Pediatr. 1998 Sep;5(9):1028-30. Review. French. PMID: 9789638
- 12 Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hiperbilirubinemia in neonates. Pediatr Res. 2004 Nov;56(5):682-9. Epub 2004 Aug 19.
- 13 Reiser DJ Neonatal jaundice: physiologic variation or pathologic process. Crit Care Nurs Clin North Am. 2004 Jun;16(2):257-69.
- 14 Watkinson LR, St John A, Penberthy LA. Investigation into paediatric bilirubin analyses in Australia and New Zealand. J Clin Pathol. 1982;35 :52 –58
- 15 Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. Pediatrics. 2006 Feb;117(2):474-85.
- 16 Hanko E, Lindemann R, Hansen TW. Spectrum of outcome in infants with extreme neonatal jaundice. Acta Paediatr. 2001 Jul;90(7):782-5.
- 17 Ip S, Glicken S, Kulig J, Obrien R, Sege R, Lau J. Management of Neonatal Hiperbilirrubinemia. Rockville, MD: US Department of Health and Human

- Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication 03-E011
- 18 Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics*. 1995;96 :730–733
 - 19 Bertini G, Dani C, Trochin M, Rubaltelli F. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics*. 2001;107 (3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/3/e41
 - 20 De Carvalho M, Holl M, Harvey D. Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. *Arch Dis Child*. 1981;56 :568–569
 - 21 Nicoll A, Ginsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71 :759–761
 - 22 Bhutani V, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalman C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106 (2).
 - 23 Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103 :6–14
 - 24 Alpay F, Sarici S, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanç N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics*. 2000;106 (2).
 - 25 Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002;140 :396–403
 - 26 Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103 :6–14
 - 27 Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*. 2001;108 :31–39
 - 28 Newman TB, Liljestrang P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Feb;159(2):113-9.
 - 29 Heier HE, Fugelseth D, Lindemann R, Qvigstad E. [Maternal blood group 0 as a risk factor of neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1996 Jan 10;116(1):34-6. Norwegian.
 - 30 Chen JY, Ling UP. Prediction of the development of neonatal hyperbilirubinemia in ABO incompatibility. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1994 Jan;53(1):13-8.
 - 31 Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs' test? *J Perinatol*. 2005 Sep;25(9):590-4.
 - 32 Mochizuki K, Ohto H, Hirai S, Ujiie N, Amanuma F, Kikuta A, Miura S, Yasuda H, Ishijima A, Suzuki H. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di: a case study and review of the literature. *Transfusion*. 2006 Mar;46(3):454-60
 - 33 Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 1994;84 :3613–3636
 - 34 Jalloh S, Van Rostenberghe H, Yusoff NM, Ghazali S, Nik Ismail NZ, Matsuo M, Wahab NA, Nishio H. Poor correlation between hemolysis and jaundice in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient babies. *Pediatr Int*. 2005 Jun;47(3):258-61.
 - 35 Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child*. 1969;118 :454–458
 - 36 Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154 :391–394
 - 37 Davidson LT, Merritt KK, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child*. 1941;61 :958–980
 - 38 Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1995;95 :914–916
 - 39 Eggert P, Stick C, Schroder H. On the distribution of irradiation intensity in phototherapy. Measurements of effective irradiance in an incubator. *Eur J Pediatr*. 1984;142 :58–61.
 - 40 Fiberoptic phototherapy systems. *Health Devices*. 1995;24 :132–153
 - 41 International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment—part 2-50: particular requirements for the safety of infant phototherapy equipment. 2000. IEC 60601-2-50. Available at www.iec.ch. Accessed June 7, 2004
 - 42 Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics*. 1996;98 :283–287
 - 43 Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr*. 2000;136 :771–774
 - 44 Vreman HJ, Verter J, Oh W, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem*. 1996;42 :869–873
 - 45 Doumas BT, Eckfeldt JH. Errors in measurement of total bilirubin: a perennial problem. *Clin Chem*. 1996;42 :845–848[Free Full Text]
 - 46 Lo S, Doumas BT, Ashwood E. Performance of bilirubin determinations in US laboratories—revisited. *Clin Chem*. 2004;50 :190–194

- 47Ip S, Chung M, Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2004;113(6).
- 48Leslie GI, Philips JB, Cassady G. Capillary and venous bilirubin values: are they really different? *Am J Dis Child*. 1987;141 :1199–1200
- 49Eidelman AI, Schimmel MS, Algur N, Eylath U. Capillary and venous bilirubin values: they are different—and how [letter]! *Am J Dis Child*. 1989;143 :642
- 50Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics*. 1988;81 :505–511
- 51Newman TB, Easterling MJ. Yield of reticulocyte counts and blood smears in term infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33 :71–76
- 52Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs') test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs' test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol*. 2002;22 :341–347
- 53 Stevenson DK, Vreman HJ. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics*. 1997;100 :252–254
- 54Vreman HJ, Verter J, Oh W, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem*. 1996;42 :869–873[Abstract/Free Full Text]
- 55Lo S, Doumas BT, Ashwood E. Performance of bilirubin determinations in US laboratories—revisited. *Clin Chem*. 2004;50 :190–194
- 56Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice—the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr*. 1997;86 :843–846.
- 57Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organization. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1303–1311.
- 58Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 1994;125 :607–612.
- 59Lau SP, Fung KP. Serum bilirubin kinetics in intermittent phototherapy of physiological jaundice. *Arch Dis Child*. 1984;59 :892–894
- 60Engle WD, Jackson GL, Sendelbach D, Manning D, Frawley W. Assessment of a transcutaneous device in the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population. *Pediatrics*. 2002;110 :61–67
- 61 Schumacher R. Transcutaneous bilirubinometry and diagnostic tests: "the right job for the tool." *Pediatrics*. 2002;110 :407–408
- 62Bhutani V, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalman C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106 (2).
- 63Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics*. 2001;107 :1264–1271
- 64Johnson L, Boggs TR. Bilirubin-dependent brain damage: incidence and indications for treatment. In: Odell GB, Schaffer R, Simopoulos AP, eds. *Phototherapy in the Newborn: An Overview*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1974:122–149
- 65Ozmert E, Erdem G, Topcu M. Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr*. 1996;85 :1440–1444
- 66Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. *Pediatrics*. 1993;91 :470–473
- 67 Maisels MJ. Phototherapy—traditional and nontraditional. *J Perinatol*. 2001;21(suppl 1) :S93–S97.
- 68 Ip S, Glicken S, Kulig J, Obrien R, Sege R, Lau J. *Management of Neonatal Hyperbilirubinemia*. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication 03-E011
- 69 Armitage P, Mollison PL. Further analysis of controlled trials of treatment of hemolytic disease of the newborn. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1953;60 :602–605
- 70 Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol*. 1990;17 :331–358
- 71Osborn LM, Bolus R. Breast feeding and jaundice in the first week of life. *J Fam Pract*. 1985;20 :475–480
- 72Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: a controlled trial of four interventions. *Pediatrics*. 1993;91 :470–473
- 73 Mollison PL, Walker W. Controlled trials of the treatment of haemolytic disease of the newborn. *Lancet*. 1952;1 :429–433
- 74 Hsia DYY, Allen FH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med*. 1952;247 :668–671
- 75Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of

- the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88 :F6–F10
- 76 Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. Biol Neonate. 1996;70 :69–74
- 77 Garland JS, Alex C, Deacon JS, Raab K. Treatment of infants with indirect hiperbilirrubinemia. Readmission to birth hospital vs nonbirth hospital. Arch Pediatr Adolesc Med. 1994;148 :1317–1321
- 78 Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 4th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2001
- 79 Harris M, Bernbaum J, Polin J, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hiperbilirrubinemia. Pediatrics. 2001;107 :1075–1080
- 80 Martinez JC, Garcia HO, Otheguy L, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hiperbilirrubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirrubina production Sn-mesoporphyrin. Pediatrics. 1999;103 :1–5
- 81 Suresh G, Martin CL, Soll R. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hiperbilirrubinemia in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2003;2 :CD004207
- 82 Kappas A, Drummond GS, Munson DP, Marshall JR. Sn-mesoporphyrin interdiction of severe hiperbilirrubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. Pediatrics. 2001;108 :1374.