

## Ictericia en el Neonato Igual o Mayor a 35 Semanas de Edad Gestacional. Evaluación

Dra. Ana Belén Guevara Aguirre  
Pediatra-Neonatóloga

La ictericia neonatal ocurre por aumento de la bilirrubina sérica y se manifiesta como coloración amarillenta de la piel y mucosas. Se presenta en la mayoría de los recién nacidos (RN); aproximadamente el 60% de los recién nacidos de término (RNT) y el 80% de los de pretérmino (RNP) desarrollan ictericia en la primera semana de vida. Un 6-10% de los RN con hiperbilirrubinemia superan los niveles considerados fisiológicos<sup>5</sup> y cerca del 2% de los RN mayores de 35 semanas alcanzan niveles de bilirrubina total (BT) superiores a 20 mg/dL.

Es uno de los principales motivos de consulta durante las 2 primeras semanas de vida, y es el principal motivo de rehospitalización, con una incidencia de 4,2 casos por cada 1000 egresos.

### Fisiopatología

El 75% de la bilirrubina proviene del grupo heme del catabolismo de los glóbulos rojos y el restante 25% de la degradación de otras proteínas (mioglobina, citocromos, catalasa y peroxidasas). La reducción enzimática de la biliverdina la convierte en bilirrubina, la cual es conjugada en el hígado con ácido glucorónico.

La bilirrubina conjugada se excreta en el sistema biliar al intestino donde una parte se desconjuga y es reabsorbida por recirculación enterohepática.

La ictericia fisiológica es el resultado de un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina no conjugada. La bilirrubina no conjugada es liposoluble y puede pasar la barrera hematoencefálica, generando neurotoxicidad. La ictericia prolongada (> 2 - 3 semanas), aunque usualmente es benigna y común, puede ser manifestación de una enfermedad hepática, por lo que debe ser evaluada.

**Tabla 1. Ictericia: mecanismos fisiológicos**

Carga de bilirrubina aumentada en células hepáticas
<b>- Mayor volumen de eritrocitos</b>
<b>- Vida de eritrocitos disminuida</b>
<b>- Aumento de bilirrubina conjugada</b>
<b>- Circulación enterohepática aumentada</b>
Menor captación hepática de bilirrubina
<b>- Ligandinas disminuidas</b>
Conjugación de bilirrubina disminuida
<b>- Menor actividad de glucoroniltransferasa</b>
Alteración en la excreción de bilirrubina
<b>- Excreción alterada pero sin límite en la tasa</b>

\*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

## Ictericia por fallo de lactancia

El 13% de los neonatos alimentados con leche materna tienen BT  $\geq 12,9$  mg/dL vs 4% de los RN alimentados con fórmula. Aproximadamente 5-10% de los neonatos alimentados con lactancia materna exclusiva perderán el 10% o más del peso al nacer. Cuando la lactancia está bien establecida y hay suficiente producción y adecuada técnica, los RN alimentados al seno no tienen un riesgo mayor de desarrollar hiperbilirrubinemia comparado con los alimentados con fórmula. La mayor incidencia de ictericia severa en este grupo se produce en el contexto de un **fallo en la lactancia**. Muchos pacientes que desarrollan kernicterus tienen una ingesta inadecuada y grados variables de deshidratación y pérdida de peso. Podrían existir otros mecanismos que influyen en la ictericia asociada con lactancia materna ya que no en todos los casos se logra determinar un fallo de la misma. La leche materna podría actuar como un modificador ambiental de ciertos genotipos y por lo tanto predisponer al desarrollo de ictericia severa. Se reportan las siguientes condiciones:

- Polimorfismo en la secuencia del gen codificador de la enzima glucuronidasa UGT1A1 o del transportador SLCO1B1 aumenta 22 veces el riesgo de desarrollar niveles de bilirrubina  $\geq 20$  mg/dL.
- Polimorfismo del transportador SLCO1B1 aumenta 3 veces el riesgo.
- Cuando las variantes UGT1A1 y SLCO1B1 se combinan con lactancia materna, el riesgo de hiperbilirrubinemia aumenta 88 veces.
- Variante en el gen promotor de UGT1A1 se asocia con ictericia prolongada ( $>14$  días).

A pesar de estos hallazgos, el beneficio de la lactancia materna supera el riesgo de desarrollar ictericia.

Se recomienda la evaluación rutinaria de los RN a las 48 horas pos-egreso de la maternidad. Un valor de bilirrubina mayor o igual a 17 mg/dL después de las 72 horas de vida debe ser considerado como una hiperbilirrubinemia significativa, con riesgo de desarrollar ictericia severa. Los RN con factores de riesgo deben ser evaluados a las 24 horas de vida.

La BT aumenta en los primeros 3-5 días y luego empieza a disminuir, por lo que los niveles deben interpretarse según edad gestacional (EG), edad en horas y factores de riesgo según los normogramas vigentes para determinar necesidad de tratamiento y guiar las decisiones clínicas.

## Factores de riesgo para hiperbilirrubinemia severa

### Factores riesgo mayores

- Nivel de bilirrubina sérica o transcutánea pre-egreso en la zona de alto riesgo
- Ictericia en las primeras 24 horas de vida
- Incompatibilidad de grupo con Coombs directo positivo
- Edad gestacional  $< 36$  semanas
- Hijo previo que requirió fototerapia
- Cefalohematoma o equimosis extensa
- Alimentación exclusiva con leche materna y falla de lactancia
- Raza asiática

### Factores de riesgo menores

- Nivel de bilirrubina sérica o transcutánea pre-egreso en la zona de riesgo alto a

intermedio

- Edad gestacional de 37 a 38 semanas
- Ictericia observada antes del egreso
- Ictericia en hijo previo
- Macrosomía en hijo de madre diabética
- Sexo masculino

### **Causas patológicas de ictericia**

#### **Enfermedad hemolítica**

- Inmuno-mediadas
  - Rh alloinmunización, ABO e incompatibilidad de subgrupos
- Trastornos hereditarios
  - Defectos de membrana de eritrocitos; esferocitosis, eliptocitosis, piropoiquilocitosis
  - Deficiencias enzimáticas de eritrocitos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvatocinasa
  - Hemoglobinopatías: alfa talasemia, beta talasemia
  - Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica de cuerpos de Heinz

#### **Otras causas de producción aumentada**

- Extravasación sanguínea: Hematomas; hemorragias ocultas (pulmonar, abdominal, cerebral)
- Sepsis
- Coagulación intravascular diseminada
- Policitemia

#### **Aumento de circulación enterohepática**

- Fallo de lactancia
- Estenosis pilórica
- Obstrucción intestinal o íleo

### **Criterios diagnósticos de enfermedad hemolítica por ABO**

- Madre grupo O, niño grupo A o B
- Coombs directo positivo
- Ictericia en la primeras 12 a 24 horas de vida
- Microesferocitos en la morfología de GR
- Coombs directo negativo pero homocigoto para síndrome de Gilbert

### **Evaluación clínica**

- a. La evaluación visual con el bebé desnudo en luz natural a través de una ventana o bien en una habitación bien iluminada.
- b. Examinar escleras, encías y hacer digitopresión sobre la piel para revelar si el tejido subyacente se observa amarillo.
- c. La ictericia usualmente comienza en la cara y tiene una progresión céfalo-caudal hacia el tronco y extremidades. **La evaluación visual aislada no es confiable para estimar los niveles de bilirrubina (zonas de Kramer) por lo que no debe ser usada**

### **Bilirrubinómetro transcutánea (BTc)**

Método de tamizaje que utiliza espectrofotometría para correlacionar con el nivel de

BTs. Su medición previo al egreso de la maternidad, ha demostrado ser efectiva en predecir hiperbilirrubinemia severa en RN >35 semanas de EG y reducir el número de rehospitalizaciones. Aunque existe una relación lineal entre la BTc y la BTs, cuando la BTs excede los 15 mg/dL la exactitud del método transcutáneo no es tan confiable por lo que debe corroborarse por laboratorio. La exposición a fototerapia y luz solar pueden afectar la medición de BTc llevando a falsos negativos.

La medición en el esternón y la frente son los sitios que mejor correlacionan con la BTs. El esternón podría ser mejor que la frente ya que es menos expuesto a la luz solar

### Evaluación de laboratorio

Condición o hallazgo	Obtener
Ictericia en primeras 24 horas	Bilirrubina sérica (BT)
Ictericia excesiva para edad del paciente	Bilirrubina sérica
Paciente en fototerapia o BT > P75 o incremento rápido e inexplicado por la historia clínica	Grupo sanguíneo, Coombs directo, hemograma, reticulocitos, MGR, Bilirrubinas total y fraccionada. Repetir BT en 4 a 24 horas según edad del paciente y nivel de BT
BT cerca del nivel de ET o que no responde a Fototx.	Albumina, G-6PD
Bilirrubina directa elevada	Orina y urocultivo. Evaluar por sepsis según historia clínica
Ictericia a las 3 semanas de vida o RN agudamente enfermo	Bilirrubina total y fraccionada. Revisar resultados del tamizaje neonatal (hipotiroidismo, galactosemia)

### Estratificación del riesgo con BTc

Se recomienda el uso de un nomograma basado en los valores de BTc según EG y edad en horas, los nomogramas basados en BTs podrían arrojar falsos negativos.

Cuando el valor de BTc excede el 90 percentil o si el incremento excede lo esperado por hora, se recomienda valoración en las subsecuentes 24 horas.

### Tiempo de revaloración recomendado según evaluación del riesgo:

- Si BTc > 90 percentil o aumento por horas mayor al esperado para la edad, revalorar en 24-48 horas.
- Si además asocia factores de riesgo clínicos o pérdida de peso > 5% en el primer día, revalorar en 24 horas.
- Si no se puede garantizar el seguimiento, no debe egresarse de la maternidad

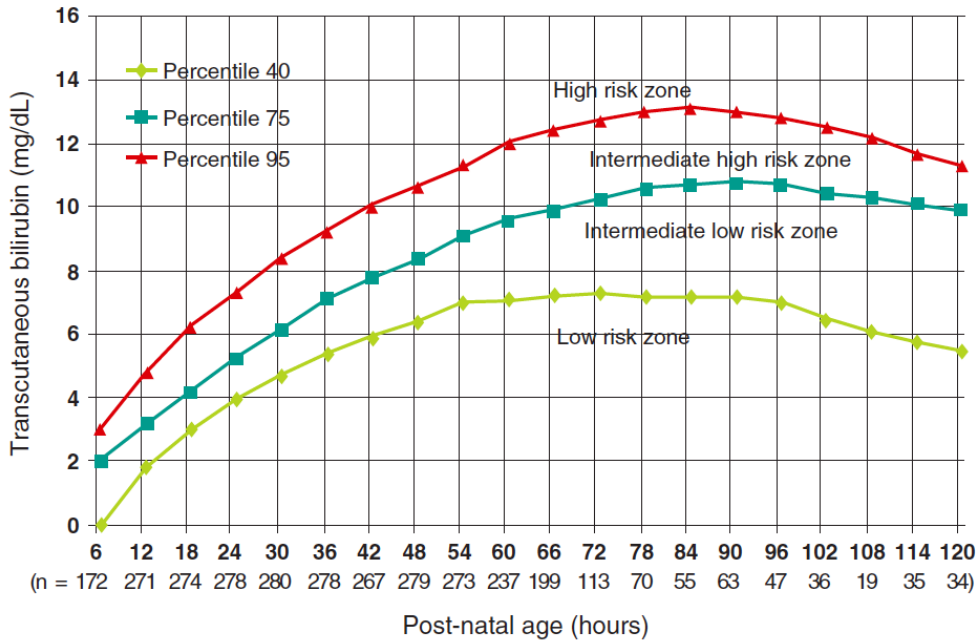
### Encefalopatía por bilirrubina

Aunque su incidencia disminuyó posterior a la introducción de la fototerapia y exanguineotransfusión, ha ocurrido una reemergencia atribuida entre otros, al egreso en las primeras 24-48 horas posparto (alta precoz)

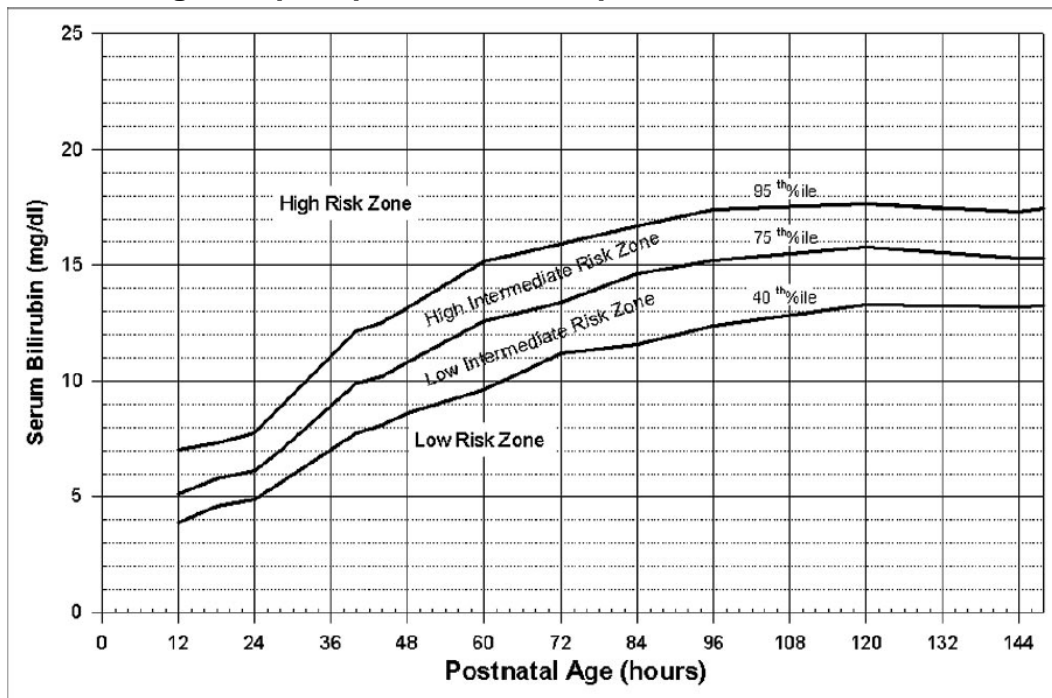
La encefalopatía aguda se caracteriza por tres fases:

- Fase temprana: Letargia, hipotonía y pobre succión.
- Fase intermedia: Estupor moderado, irritabilidad e hipertonía (con retrocollis y opistótonos), puede asociar fiebre, llanto agudo que puede alternarse con somnolencia e hipotonía.

**Nomograma para predicción de hiperbilirrubinemia transcutánea**



**Nomograma para predicción de hiperbilirrubinemia sérica**



\*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

- Fase avanzada: Retrocolis-opistótonos marcado, llanto estridente, ausencia de succión, apnea, fiebre, coma o estupor profundo, convulsiones y muerte en casos muy severos.

El kernicterus se refiere al tinte amarillento observado en los ganglios basales de los pacientes con ictericia severa y debe reservarse para las manifestaciones crónicas. Se caracteriza por una parálisis cerebral atetoide, displasia del esmalte dental, desviación de la mirada y otras discapacidades intelectuales. El riesgo aumenta con niveles extremadamente altos de BTs pero también puede ocurrir con niveles más bajos en pacientes con factores de riesgo y en prematuros.

## Bibliografía

1. Colletti J, Kothori S, Jackson D, Kilgore K, Barringer K. An Emergency Medicine Approach to Neonatal Hyperbilirubinemia. *EmergMedClin N Am* 2007; 25: 1117-1135.
2. Maisels MJ, McDonagh A. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med* 2008; 358: 920-8
3. Watson R. Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2009; 21: 97-120
4. Carbonell Estrany X, BotetMussons F, Figueras Aloy J, RiuGodó A. Estudio de los factores predictivos de la hiperbilirubinemia en recién nacidos a término. *Anales Españoles de Pediatría* 1999; 50 (4): 389-392.
5. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
6. Maisels J. Neonatal Jaundice. *Pediatrics in Review* 2006; 27 (12): 443-454
7. Schneider P. Breastmilk Jaundice in the Newborn. A Real Entity. *JAMA* 1986; 255(23): 3270-3274.
8. Watchko J. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: Emerging clinical insights. *PediatrClin N Am* 2009; 56: 671-687.
9. Hintz SR, Gaylord TD, Oh W, Fanaroff AA, Mele L, Stevenson DK. Serum bilirubin levels at 72 hours by selected characteristics in breastfed and formula-fed term infants delivered by cesarean section. *Acta Paediatr* 2001; 90: 776-81.
10. Ruud Hansen T. Core concepts: Bilirubinmetabolism. *NeoReviews* 2010; 11: e316-e322.
11. Chang P, Lin Y, Liu K, Yeh S, Ni Y. Risk of Hyperbilirubinemia in Breast-Fed Infants. *J Pediatr* 2011; 159: 561-5.
12. Wood A. Neonatal Hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344(8): 581-590.
13. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani V. A comparison of Alternative Risk-Assessment Strategies for Predicting Significant Neonatal Hyperbilirubinemia in Term and Near-Term Infants. *Pediatrics* 2008; 121(1): e170-e179.
14. Holland L, Blick K. Implementing and Validating Transcutaneous Bilirubinometry for Neonates. *Am J ClinPathol* 2009; 132: 555-561.
15. El-Beshbishi S, Shattuck K, Mohammad A, Petersen J. Hyperbilirubinemia and Transcutaneous Bilirubinometry. *Clinical Chemistry* 2009; 55(7): 1280-1287