

Hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término

MIRIAM MARTÍNEZ-BIARGE Y ALFREDO GARCÍA-ALIX

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.
mmbiarge@wanadoo.es; alfredoalix@terra.es

Desde 1990 se ha comunicado un aumento en la incidencia de encefalopatía por bilirrubina y de ictericia nuclear en Estados Unidos y en otros países occidentales, con la particularidad de que una proporción significativa de los casos observados han ocurrido en recién nacidos sanos, sin enfermedad hemolítica¹⁻³. El análisis clínico y epidemiológico ha puesto de manifiesto que varios factores han contribuido a este resurgimiento:

- El alta precoz tras el parto, junto con un insuficiente seguimiento médico en los días posteriores^{4,5}.
- La percepción de que la ictericia nuclear es un problema extinguido y que la hiperbilirrubinemia neonatal es un asunto menor, lo que ha conducido a una relajación en los criterios de identificación, diagnóstico y tratamiento^{6,7}.
- El aumento de la lactancia materna, acompañado por un deficiente apoyo a las madres lactantes, lo que conlleva con frecuencia situaciones de deshidratación y desnutrición en la primera semana de vida^{2,6,8}.

Puntos clave

- La ictericia nuclear, una enfermedad que se creía superada, ha reaparecido en los países occidentales como consecuencia de la disminución en el cuidado de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia.
- Los factores implicados en este resurgimiento son: la falta de control médico en la primera semana de vida, la relajación en los criterios de diagnóstico y tratamiento, y una lactancia materna inadecuada.
- La exploración rutinaria del recién nacido debe incluir la evaluación de la ictericia, la medición de la bilirrubina y su interpretación según las horas de vida, y la valoración de los factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave.
- El manejo diagnóstico y terapéutico debe ser individualizado, de acuerdo a la edad gestacional, las características clínicas y epidemiológicas, y los factores de riesgo de lesión neurológica por bilirrubina.
- La fototerapia es un tratamiento sencillo, seguro y altamente efectivo si se utiliza correctamente. Los dispositivos más eficaces son las lámparas fluorescentes azules y, a continuación, las convencionales de amplio espectro.

Este nuevo escenario ha propiciado un progreso en los métodos de detección y de predicción de la gravedad que alcanzará la hiperbilirrubinemia neonatal. Además, ha determinado una actualización de las recomendaciones preventivas y terapéuticas^{9,10}. Esta anotación examina las nuevas recomendaciones.

Prevención e identificación de la hiperbilirrubinemia neonatal

La Academia Americana de Pediatría recomienda que a todas las embarazadas les sea realizado un tipaje de su grupo sanguíneo que incluya la búsqueda de anticuerpos isoimmune irregulares. Si el grupo de la madre no se conoce, o es O o Rh negativo, se debe determinar el grupo del niño y realizar prueba de Coombs⁹.

Todos los recién nacidos deben ser evaluados en busca de ictericia. Aunque tradicionalmente se ha utilizado la distribución e intensidad de la ictericia como indicador de la concentración sanguínea de bilirrubina, recientes estudios clínicos han observado una pobre correlación entre la estimación visual y los niveles sanguíneos¹¹, por lo que la recomendación actual es que cualquier grado de ictericia debe ser comprobado mediante medición sérica o transcutánea de bilirrubina⁹. En los últimos años se han diseñado varios aparatos que miden la bilirrubina a través de la piel; los más estudiados, el Minolta/Hill-Room Air Shields Transcutaneous Jaundice Meter-103¹² y el Bili-Check^{TM13}, han mostrado una buena correlación con los valores séricos de bilirrubina y son útiles como método de cribado^{9,10}. El mejor lugar para hacer la medición es la zona media del esternón, que es una zona habitualmente cubierta. La medición en la cara puede ser menos fiable si el niño ha estado expuesto a la luz del día.

La cifra de bilirrubina debe ser interpretada en relación con la edad del niño en horas⁹. Las gráficas de Bhutani et al¹⁴ de 1999 han demostrado su eficacia para predecir el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa en la primera semana de vida. Un valor de bilirrubina en las zonas de riesgo bajo o intermedio-bajo en un recién nacido, sin ningún factor de riesgo epidemiológico, prácticamente elimina el riesgo de que se presente hiperbilirrubinemia grave en los días siguientes, mientras que los niños que muestran valores en las zonas de riesgo moderado-alto o alto precisan seguimiento estrecho o inicio de tratamiento precoz. Por tanto, estas gráficas son una guía sencilla y eficaz para el manejo de los niños de riesgo^{9,14}.

Una forma adicional de mejorar el potencial predictivo de las gráficas de Bhutani es utilizar la medición del monóxido de

carbono en el aire espirado⁹. Esta medida refleja la tasa de producción de bilirrubina e identifica por tanto a los niños con riesgo elevado de hiperbilirrubinemia, especialmente la debida a hemólisis o a defectos de conjugación¹⁵.

La valoración del riesgo de hiperbilirrubinemia debe incluir la búsqueda y reconocimiento de los factores de riesgo asociados a esta condición, pues su presencia modifica o matiza la actitud terapéutica⁹. En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo epidemiológico más ampliamente aceptados^{9,16,17}. Entre éstos, hay que prestar especial atención a los niños de edad gestacional límite, entre 35 y 37 semanas, pues tienen más probabilidades de experimentar una pérdida excesiva de peso por una ingesta insuficiente, de ictericia intensa y prolongada y de daño neurológico asociado a bilirrubina^{18,19}.

Debe promoverse una lactancia materna eficaz con objeto de reducir el riesgo de deshidratación y desnutrición por ingesta insuficiente. Se debe recomendar a las madres que ofrezcan tomas frecuentes, cada 2 horas los primeros días, pues ésta es la mejor manera de conseguir una buena producción de leche y una alimentación adecuada⁹. Una pérdida de peso igual o superior al 10% obliga a una evaluación minuciosa y a un seguimiento más estrecho^{8,9}.

Los padres deben ser informados antes del alta acerca de lo que significa la ictericia, su historia natural, cuáles son sus riesgos y cuándo tienen que consultar⁹. También tienen que conocer los signos que indican que el niño está tomando bien, y a quién dirigirse en caso de dudas o problemas. Se les debe explicar que un bebé bien alimentado moja al menos 4-6 pañales al día, que las deposiciones son blandas (la frecuencia es muy variable de unos niños a otros y no es un buen indicador) y que alrededor del quinto día adquieren un color amarillo-mostaza y son semilíquidas⁹. La boca húmeda, los ojos brillantes y la piel tersa y suave indican también que está recibiendo suficiente leche.

Tabla 1. Principales factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave

Valores de bilirrubina en la zona de alto riesgo: ≥ 8 mg/dl a las 24 horas de vida; ≥ 13 mg/dl a las 48 horas; ≥ 16 mg/dl a las 72 horas; ≥ 17 mg/dl posteriormente
Aparición de la ictericia en las primeras 24 horas de vida
Incompatibilidad de grupo/otras causas de hemólisis
Edad gestacional menor de 37 semanas
Antecedentes de hermano con ictericia que requirió fototerapia
Cefalohematoma, otros hematomas en cantidad/ extensión significativa
Lactancia materna exclusiva, cuando se combina con madre primípara, escaso apoyo sanitario y excesiva pérdida de peso
Raza asiática
Alta precoz hospitalaria con escaso seguimiento posterior
Hijo de madre diabética (especialmente si macrosómico)
Policitemia en los primeros días de vida
Sexo masculino

No hay ninguna evidencia de que la leche materna aumente la gravedad de la hiperbilirrubinemia^{8,9}, e interrumpir la lactancia no sólo no resuelve el problema sino que obstaculiza la producción de leche, disminuye la confianza de la madre en su propia capacidad de alimentar a su hijo y, finalmente, condena a otro niño a recibir lactancia artificial de forma definitiva.

Evaluación del niño con hiperbilirrubinemia

En todos los niños que presenten ictericia patológica es necesario evaluar la posibilidad de que haya una enfermedad subyacente. La tabla 2 ofrece una aproximación diagnóstica, que se puede modificar o ampliar según lo indiquen las características clínicas del recién nacido. Así mismo, mientras dure la hiperbilirrubinemia es necesario descartar de forma periódica la presencia de factores que incrementan el riesgo de daño neurológico por bilirrubina^{20,21} (tabla 2). Todos los niños con cifras de

Tabla 2. Aproximación diagnóstica en los niños con hiperbilirrubinemia

Medición de bilirrubina transcutánea o sérica en todos los recién nacidos con ictericia

- Si la bilirrubina transcutánea supera los límites normales, comprobar en suero

Grupo sanguíneo y Coombs

- Si el Coombs directo es negativo, pero la sospecha de isoimmunización es alta, realizar Coombs indirecto

Hemograma y recuento de reticulocitos

- Si hay signos evidentes de hemólisis incrementada y el grupo sanguíneo y el Coombs no sugieren isoimmunización, buscar otras causas de hemólisis de acuerdo con la historia familiar y la exploración física

Gasometría

Nivel de bilirrubina directa

- Si es patológico (> 1 mg/dl o $> 20\%$ de la total), iniciar estudio de colestasis

Fórmula leucocitaria, plaquetas, proteína C reactiva, urocultivo, hemocultivo

Albúmina

- Si no se puede obtener en ese momento, la cifra de proteínas totales puede servir como aproximación

Sustancias reductoras en orina

Comprobar el resultado del *screening* de hipotiroidismo, y repetir hormonas tiroideas si hay dudas

En todos los casos:

Descartar la existencia de factores que incrementan la toxicidad neurológica de la bilirrubina: acidosis, hipoalbuminemia, hipercapnia, asfixia, hipoglucemia, sepsis/meningitis, hemólisis, deshidratación e hiperosmolaridad plasmática, convulsiones, hipo/hipertermia, sustancias que compitan con la bilirrubina por la unión a albúmina

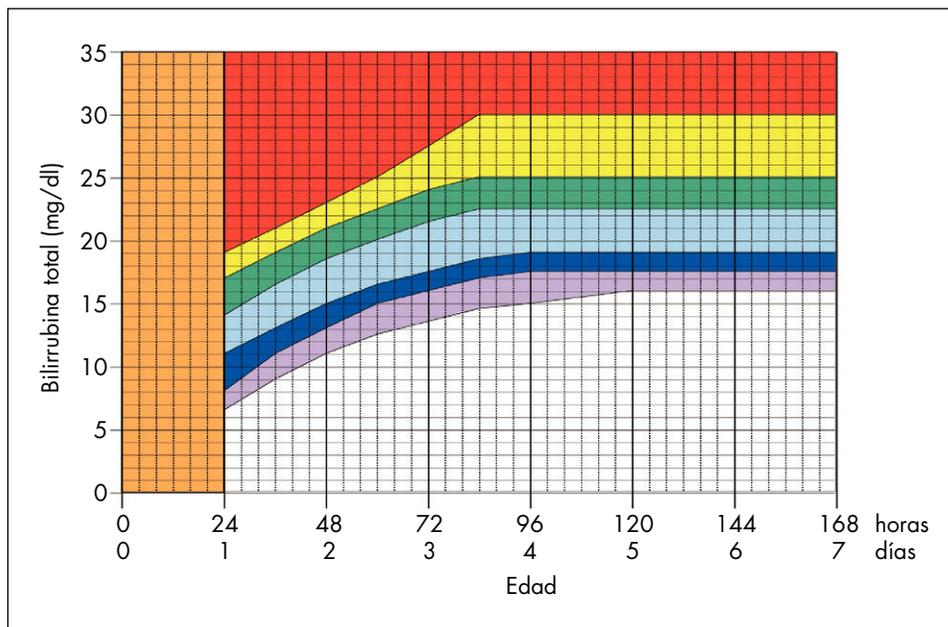


Figura 1. Guía para el manejo de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos a término sanos sin factores de riesgo.

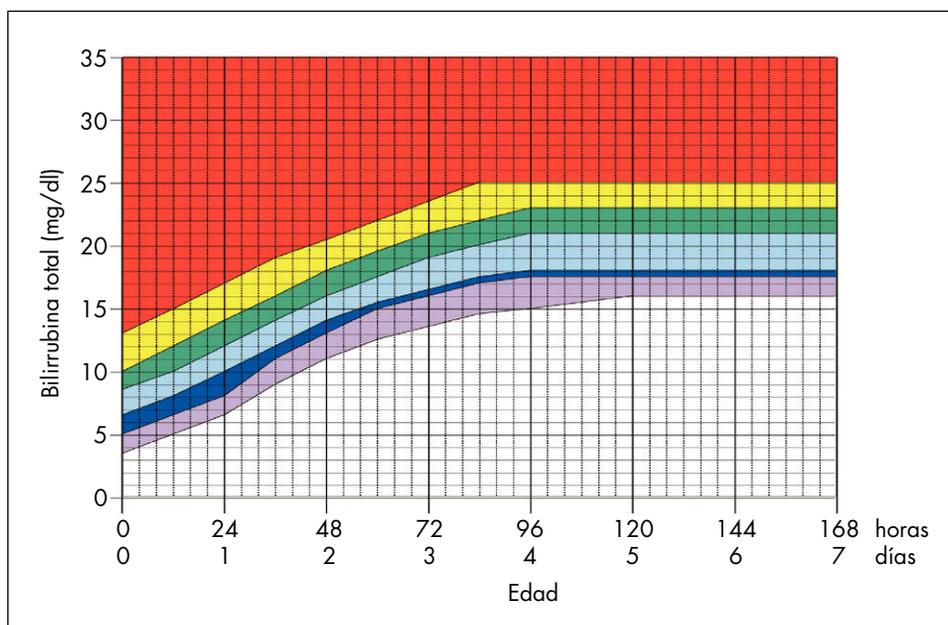


Figura 2. Guía para el manejo de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos 35-37 semanas o con factores de riesgo.

bilirrubina superiores a 20 mg/dl deben ser examinados para asegurar la ausencia de signos de encefalopatía.

Tratamiento

Las guías 1 y 2 (figs. 1 y 2), basadas en las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría⁹, ofrecen una aproximación al tratamiento y se pueden aplicar a los niños de ≥ 35 semanas de edad gestacional. La hiperbilirrubinemia grave (≥ 20 mg/dl) debe ser tratada de inmediato⁹. La agresividad con que esto se lleve a cabo dependerá de las características del niño, de su situación clínica y de los factores de riesgo concomitantes.

Fototerapia

Es el tratamiento inicial en todos los casos, incluso si el niño se encuentra en niveles de exanguinotransfusión, mientras se prepara para ello⁹. La mayoría de los sistemas convencionales son de luz blanca o luz natural y proporcionan suficiente luz en el espectro azul-verde para ser efectivas en la fototerapia simple. Sin embargo, los tubos fluorescentes especiales azules son más eficaces porque concentran toda la luz que suministran en el espectro azul-verde, y son de elección en la fototerapia intensiva²². Los sistemas de fibra óptica son útiles en combinación con las lámparas halogenadas o las fluorescentes azules²³. La eficacia de la fototerapia está en relación con el tipo de lámpara, la intensidad de luz, la distancia al niño y la superficie de exposición (tabla 3)^{9,22}.

Una vez iniciado el tratamiento intensivo se debe esperar un descenso mínimo de 0,5-1 mg/dl por hora durante las primeras 4-8 horas. Este descenso es más pronunciado al principio y cuanto más elevada es la cifra de partida. Se producen decrementos más lentos en la ictericia por hemólisis y cuando hay bilirrubina conjugada. El descenso esperable con fototerapia normal es de un 10-20% de la cifra inicial en las primeras 24 horas, y con fototerapia intensiva puede llegar al 30-40%⁹.

Exanguinotransfusión

Consigue el triple objetivo de eliminar la mayor parte de la bilirrubina vascular, eliminar los hematíes fijados con anticuerpos maternos y suministrar albúmina con capacidad de unirse a la bilirrubina. La

exanguinotransfusión se realiza con sangre total lo más fresca posible y el volumen de recambio es el equivalente a 2 veces la volemia. La tasa de mortalidad y de complicaciones ha disminuido en los últimos años, pero aún es un procedimiento complejo que requiere llevarse a cabo en unidades de cuidados intensivos^{9,10}. Como la sangre está anticoagulada con citrato-fosfato-dextrosa, durante el recambio y en las horas siguientes debe monitorizarse el equilibrio ácido-base, los electrolitos, particularmente el calcio, y la glucemia. La exanguinotransfusión elimina preferentemente la bilirrubina vascular, por lo que es posible que se produzca horas después un nuevo pico sérico, a medida que la bilirrubina pasa a la sangre desde los tejidos.

Inmunoglobulina

La inmunoglobulina administrada por vía intravenosa se une a la fracción constante de los anticuerpos maternos fijados en los eritrocitos del recién nacido e impide la destrucción de estos últimos. Se ha comprobado que reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la estancia hospitalaria y el tiempo de fototerapia en los niños con enfermedad hemolítica debida a incompatibilidad Rh y ABO²⁴ y es presumible que también sea eficaz en otras formas de isoimmunización, como la anti-C o la anti-E⁹. Actualmente se recomienda una dosis única de 0,5-1 g/kg, infundida a lo largo de dos horas, cantidad que se puede repetir si es necesario a las 12 horas de la primera⁹. Aunque se aconseja monitorización estrecha durante el tiempo de infusión de la gammaglobulina por la posible aparición de efectos adversos (reacciones alérgicas, fiebre, sobrecarga de volumen), lo cierto es que en los ensayos clínicos la frecuencia de estos episodios ha sido excepcional²⁴.

Metaloporfirinas

Las metaloporfirinas son análogos del grupo hem que inhiben a la enzima hem-oxigenasa, enzima limitante en la conversión del hem a bilirrubina. Su eficacia en la prevención y el tratamiento de la hiperbilirrubinemia grave ha sido recientemente demostrada en un metaanálisis²⁵. Sin embargo, la preparación farmacéutica no está aún disponible y su utilización se limita a ensayos clínicos y uso hospitalario compasivo.

Es esperable que éste y otros avances modifiquen en los próximos años el curso de la hiperbilirrubinemia neonatal; hasta entonces, la correcta vigilancia y el tratamiento oportuno de los

recién nacidos son las mejores armas de que disponemos para superar la amenaza de la encefalopatía por bilirrubina.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Epidemiología
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Hansen TWR. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol.* 2002;7:103-9.
2. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics.* 1995;96:730-3.
3. Centers for disease control and prevention. Morbidity and mortality weekly report. Kernicterus in full-term infants-United States, 1994-1998. *JAMA.* 2001;286:299-300.
4. Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full-term and near-term babies who leave the hospital within 36 hours: the pediatrician's nemesis. *Clin Perinatol.* 1998; 25:295-302.
5. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics.* 1998;101:995-8.
6. ● Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr.* 2002;140:396-403.
7. Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. *Pediatrics.* 2000;105:242-5.
8. Maisels MJ, Gifford R. Breast-feeding, weight loss and jaundice. *J Pediatr.* 1983;102:117-8.
9. ●● American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.
10. ● Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al, and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114:130-53.

Tabla 3. Forma de aplicar la fototerapia

Fototerapia simple	Fototerapia intensiva
Uso de una o 2 lámparas rodeando al niño	Uso de al menos 3 fuentes de luz: una de fibra óptica debajo del niño y otras 2 o 3 alrededor
El niño puede estar en la incubadora, con pañal, y puede salir para el baño y la alimentación (períodos de discontinuación de 20 minutos cada 3-4 horas)	Uso preferente de lámparas fluorescentes azules Mínima distancia al niño: 10 cm en las lámparas fluorescentes, 30-40 cm en el resto. Para ello, el niño debe estar en la cuna o en el lecho térmico mejor que en incubadora
Descenso esperable: 10-20% de la cifra inicial en las primeras 24 horas	Máxima superficie de exposición: retirar pañal (tapar sólo los ojos), cubrir con aluminio o con ropa blanca la cuna para aumentar el poder reflectante Descenso esperable: 30-40% de la cifra inicial a las 24 horas (0,5-1 mg/dl/h en las primeras 4-8 horas)
En ambas modalidades:	
Es fundamental revisar periódicamente las lámparas y comprobar que no hayan sido utilizadas más horas de las recomendadas. Cuando las unidades de fototerapia llevan mucho tiempo en uso disminuye sustancialmente la intensidad de luz que pueden proporcionar	
Asegurar una buena alimentación enteral. No interrumpir la lactancia materna. Si el niño mama poco o con poca fuerza, aumentar la frecuencia de la tomas y/o suplementar con leche de su madre extraída con sacaleches, o con fórmula. Si aún así la ingesta no fuera suficiente, iniciar fluidoterapia intravenosa	
En el caso de que sea previsible una exanguinotransfusión, puede ser prudente dejar unas horas a dieta absoluta, proporcionando en este caso sueroterapia intravenosa	

11. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgement in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:391-4.
12. Maisels MJ, Ostrea EM, Touch S, Lune SE, Cepeda E, Kring E, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics.* 2004;113:1628-35.
13. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberly PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr.* 2002;91:203-11.
14. ●● Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103:6-14.
15. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BWY, Wong R, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics.* 2001;108:31-9.
16. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan K. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 1985;75:770-4.
17. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:1140-7.
18. Sarici SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics.* 2004;113:775-80.
19. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004;114:372-6.
20. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. En: *Neurology of the Newborn.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. p. 521-46.
21. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol.* 2003;29:410-21.
22. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol.* 1990;17:467-81.
23. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 1994;125:607-12.
24. Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed 2003;88:E6-10.
25. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2004.

Bibliografía recomendada

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6-14.

Éste es uno de los estudios más relevantes para el manejo de la hiperbilirrubinemia de los últimos años. Las gráficas permiten clasificar a los recién nacidos en 4 zonas de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave, a partir de la bilirrubina sérica obtenida en los primeros días de vida.

American Academy of pediatrics, Subcommitte on Hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114:297-316.

Las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Pediatría para el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol.* 1990;17:467-81. (hay traducción al castellano)

Para conocer más a fondo la fototerapia: cómo funciona, qué tipos de luces y dispositivos hay, cuál es la forma más efectiva de aplicación y qué precauciones hay que tomar.

Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al, and Subcommitte on Hyperbilirubinemia. Evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114:130-53.

El Comité de Hiperbilirrubinemia de la Academia Americana de Pediatría examina en este artículo la situación epidemiológica de la hiperbilirrubinemia, la ictericia nuclear y los valores de evidencia disponibles para cada una de las recomendaciones preventivas y terapéuticas actuales.