

Diagnostico y tratamiento de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano de termino o cercanos al ter- mino

Guías para la asistencia del recién nacido

Departamento de Neonatología del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina.
Prof. Dr. Daniel Borbonet.

Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.
Prof. Dr. Gonzalo Giambruno.

Servicio de atención progresiva de recién nacidos. ASSE.
Dra. Beatriz Ceruti.

Grupo de trabajo: Dres. Mario Moraes, Marizel Repetto, Fernando Silvera

06/09/2012

Introducción.

En la atención del recién nacido con ictericia el objetivo principal es que un niño sano no presente daño neurológico.

Entre el 60 y el 70% de los recién nacidos presentarán ictericia en los primeros días de vida. (1-3). En la mayoría de los recién nacidos es una situación benigna pero se observa un resurgimiento del Kernicterus en recién nacidos sanos sin hemólisis. (4). Esta es una situación frecuentemente asociada a la alimentación a pecho y al alta precoz. Los niveles máximos de bilirrubina se alcanzan del tercer al quinto día de vida en el recién nacido de término, pero en los recién nacidos de 35 a 38 semanas de gestación puede ocurrir hasta el séptimo día lo que determina que se observe luego del alta y por lo tanto se transforme en una patología extrahospitalaria. (5) Debido a esto es importante educar a la familia para reconocer ictericia y consultar oportunamente.

Factores que se asocian a ictericia neonatal.

A-Asociadas a riesgo alto.

- 1- Aparición en las primeras 24 horas de vida.
- 2- Edad gestacional 35-36 semanas.
- 3- Alimentado a pecho exclusivo con pérdida de peso aumentada.
- 4- Nivel de bilirrubinemia en zona de riesgo alto en curvas guías AAP 2005.
- 5- Hijo anterior icterico que se trató con fototerapia.

B-Asociados a riesgo intermedio

- 1- Ictericia antes del alta.
- 2- Edad gestacional 37-38 semanas.
- 3- Nivel de bilirrubinemia en zona de riesgo intermedio en curvas guía AAP 2005.
- 4- Hijo de madre diabética macrosómico.
- 5- Ligadura no precoz del cordón en PEG e hijo de madre diabética.

Observación clínica de ictericia.

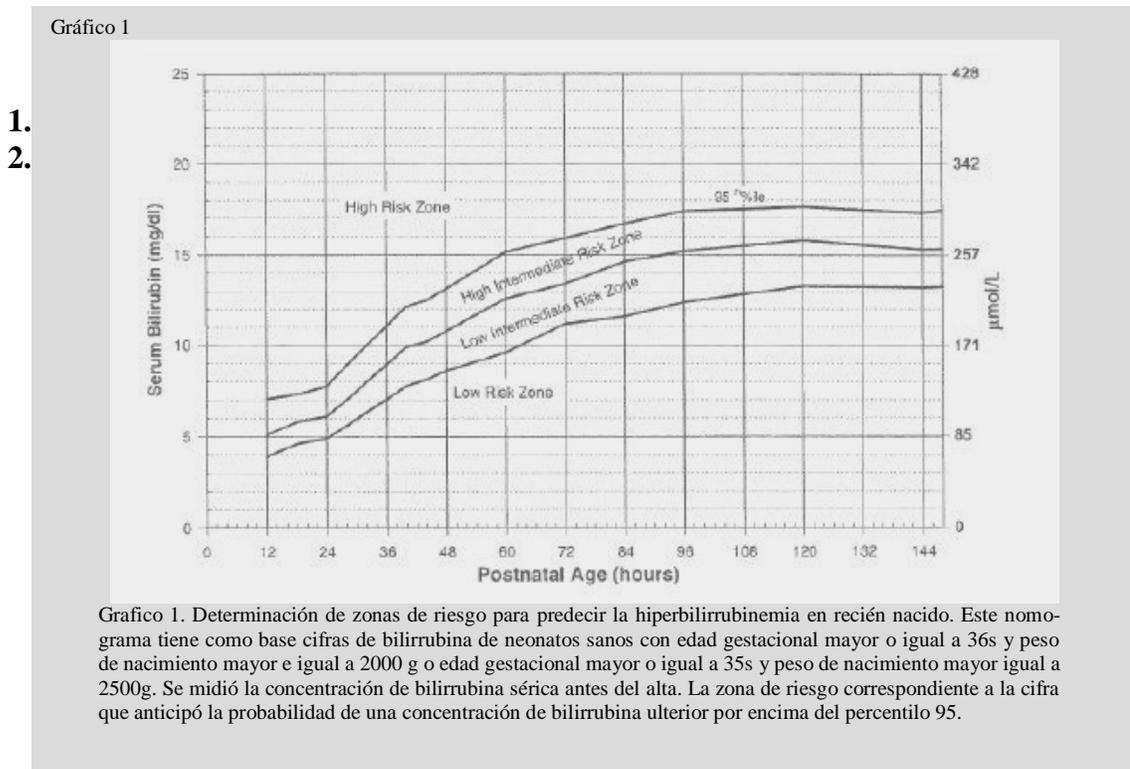
Existe cierta correlación entre la progresión céfalocaudal y los niveles séricos de bilirrubina; pero con importante variabilidad inter observador y con las características de la piel. (6)

Determinación transcutánea de bilirrubina

Los bilirrubinómetros transcutáneos (BSc) permiten conocer los valores de bilirrubina de forma no invasiva y ofrecen un valor estimado de la bilirrubina total en plasma, con adecuada correlación en valores inferiores a 15 mg/dl. (5) Es más probable que se presente hiperbilirrubinemia grave luego del alta en recién nacidos que son ictericos en los primeros días de vida. (7) La determinación de BTc superior al percentil 75 previo al alta puede predecir la necesidad de fototerapia o bilirrubinas superiores a 17 mg/dl. (8)

Estudios recientes advierten sobre el riesgo de errores por sobreestimación de la bilirrubina transcutánea en los pacientes que requieren fototerapia (error en 45%). Casi 20% de recién nacidos catalogados en zona de riesgo alto por bilirrubina sérica fueron catalogados en bajo riesgo por bilirrubina transcutánea. El error aumenta cuanto más alto es el valor de bilirrubina. (9-11)

Debido a que el alta se otorga a las 48 h de vida la progresión de la ictericia no debe medirse en días si no en horas. Por ello se elaboraron nomogramas de las concentraciones de bilirrubina según la edad del recién nacido en horas, se crearon percentiles que definieron una zona de alto riesgo (mayor 95avo. percentil) bajo riesgo (menor 40avo. percentil) y uno de riesgo intermedio (40avo. a 95avo. percentiles) (Gráfico 1). El objetivo de estos nomogramas es identificar que recién nacidos tienen riesgo de desarrollar ictericia grave luego del alta y en cuales es seguro enviar a domicilio.



Momento de aparición clínica de la ictericia.

Toda ictericia de aparición antes de las 24 h debe considerarse patológica hasta no probarse lo contrario. Mientras más precoz, es más urgente evaluar la ictericia. Si la ictericia aparece en las primeras 6 h de vida la etiología más probable es enfermedad por incompatibilidad Rh o de grupos. Cuando este ascenso es de 0.5 mg/h, debe descartarse inmediatamente alguna causa de hemólisis.

Enfermedad hemolítica ABO.

La hemólisis por incompatibilidad ABO es la causa más frecuente de ictericia hemolítica actualmente. En aproximadamente el 15% de los embarazos, un recién nacido que tiene sangre del tipo A o B nace de una madre con sangre de tipo O. El presentar riesgo de tener hemólisis y una prueba de Coombs positiva no es obligatoriamente diagnóstico de hemólisis por incompatibilidad ABO por lo cual Maisels (15) propone los siguientes criterios diagnósticos:

Madre grupo O, lactante grupo A o B a lo que se debe sumar:

- Prueba de Coombs positiva.
- Aparición de la ictericia dentro de las 12-24h de vida.
- Microesferocitosis en lámina periférica.

Los recién nacidos con ictericia hemolítica y bilirrubina sérica total en las primeras 6 h de vida mayor a 6 mg/dl tienen hemólisis severa por lo cual deben recibir fototerapia intensiva y gammaglobulina intravenosa.

Si la ictericia es de causa hemolítica y los niveles de BST superan 2-3 mg/dl la indicación de fototerapia si se administra inmunoglobulina estándar intravenosa 1 g/kg de peso disminuye la necesidad de exanguinotransfusión. Se puede repetir la dosis a las 12 h de ser necesario. (12-14) A pesar de que no existe indicación clara en la bibliografía la gammaglobulina puede indicarse en las primeras 72 h de vida si hay hemólisis importante.

Riesgos en el momento del alta

La estimación en el momento del alta del riesgo potencial de desarrollar hiperbilirrubinemia grave es muy importante. El momento del control dependerá de las horas de vida del recién nacido al alta, a la presencia de factores de riesgo y valor de bilirrubinas graficado en las curvas de AAP. El recién nacido que se va de alta entre las 48 y 72 h debe ser valorado en las 48-72 h siguientes. Este control debe ser más precoz si la madre se va de alta antes de las 48 h.

En el caso de que se obtenga bilirrubinas previas al alta puede utilizarse para guiar el seguimiento posterior. Si los resultados están en la zona 1 de riesgo en el nomograma se realiza seguimiento habitual. Si está en la zona 2 de riesgo el seguimiento se debe realizar a las 48 h del alta, si está en la zona 3 debe repetirse las bilirrubinas a las 24 h. (13-14)

Recién nacido icterico en el primer control

La necesidad de dosificación de bilirrubinas dependerá del criterio clínico, de los factores de riesgo y del valor de bilirrubina en el momento del alta. Tan importante como medir la bilirrubina es valorar la adecuada alimentación del recién nacido y la variación de peso. Un recién nacido de término alcanza su peso mínimo a las 48-72 h de vida y sube de peso 30 g por día desde el quinto día de vida hasta recuperar el peso al nacer entre los 10-15 días de vida. Un recién nacido que se alimenta bien a pecho raramente desciende más de 8% de su peso, por lo cual aunque un descenso de peso hasta el 10% antes de las 48 h de vida habilita para el alta a domicilio estos niños deben recibir apoyo para lactancia y ser derivados a policlínica de lactancia y control preferentemente a las 48 h. El descenso de peso mayor al 12% requiere un control estricto y una intervención inmediata para asegurar la alimentación del niño debido a que es signo de falla en la alimentación. (13)

Exámenes de laboratorio.

Los exámenes de mayor rendimiento para pesquisar una enfermedad hemolítica por isoimmunización Rh o subgrupo son la clasificación de grupo, Rh, Coombs directo y hemograma. Por otro lado la dosificación de bilirrubina total por medio de su valoración transcutánea o sérica es el examen más útil para la evaluación de ictericia. Informa sobre el nivel de bilirrubina, la evolución de los valores y permite decidir la necesidad de tratamiento. La precocidad de la ictericia y la velocidad de ascenso de la bilirrubina son los factores más importante para el diagnóstico y la decisión de tratamiento. Muy frecuen-

temente se solicita examen de orina o urocultivo. **No se recomienda realizar examen de orina o urocultivo si no existen signos claros de infección o aumento de bilirrubina directa.**

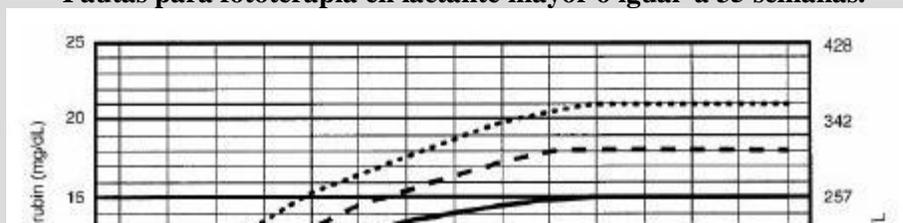
Ictericia prolongada e ictericia de aparición tardía

Alrededor de un 20 a un 30% de los niños alimentados a pecho presentan ictericia al décimo día de vida para cuyo tratamiento no está justificado cambiar la forma de alimentación. **La aparición** de ictericia después de la primera semana de vida debe llevar a pensar en una causa distinta a la que produce la ictericia de los primeros días. En este caso dosificar bilirrubina directa y total, evaluar las condiciones generales del niño, signos de infección, presencia de coluria y acolia. Se considera ictericia prolongada luego de los 15 días en el término y 21 días en el pretérmino. (16)

Formas de tratamiento de la hiperbilirrubinemia.

El tratamiento inicial de todo recién nacido con ictericia por bilirrubina indirecta es la fototerapia independiente del tiempo de vida. Todo recién nacido con bilirrubina superior a 20 mg/dl debe ser ingresado directamente al servicio de neonatología que cuente con equipamiento para fototerapia intensiva. Se demostró que la derivación al servicio de emergencia el único efecto que tiene es retrasar el inicio del tratamiento. Si el valor supera 25 mg/dl debe considerarse la exanguinotrasfusión si no se obtiene un valor menor luego de 4 a 6 h de fototerapia intensiva, pero hay que recordar que las decisiones deben tomarse en base a nomogramas diseñados para ese fin según las horas de vida, figura 2 y 3. (13-17) En el caso del recién nacido prematuro se pueden utilizar las curvas propuestas por el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists disponibles en www.nice.org.uk/guidance/CG98.

Pautas para fototerapia en lactante mayor o igual a 35 semanas.

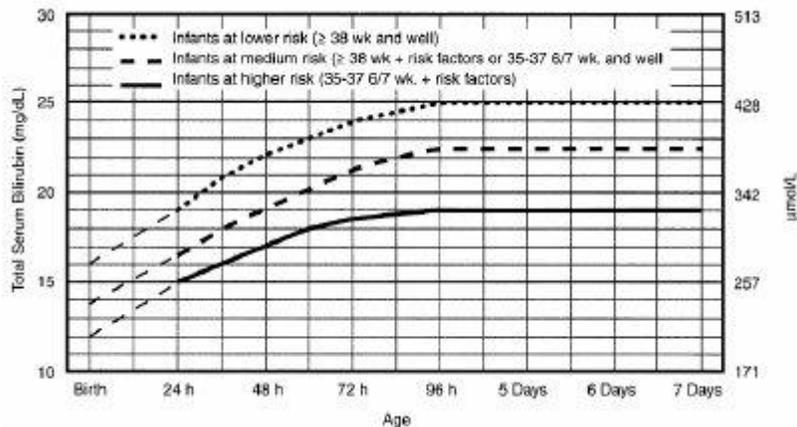


Extraido de Pediatrics vol.114 N°1 July 2004

Pautas para exanguinotransfusión en lactantes mayor o igual 35 semanas.

Durante la hospitalización por el nacimiento se recomienda la exanguinotransfusión si la BST aumenta hasta estas concentraciones a pesar de la luminoterapia intensiva.

Para los lactantes rehospitalizados, si la BST es superior a la concentración a la cual la exanguinotransfusión esta indicada, repetir la BST cada 2-3h y considerar exanguinotransfusión si la BST continúa por encima de los valores indicados tras luminoterapia intensiva por 6hs.



- Las líneas de guiones en las primeras 24hs indican duda debido a la amplia gama de circunstancias clínicas y de respuestas a la luminoterapia.
- Se recomienda exanguinotransfusión inmediata si el neonato manifiesta signos de encefalopatía aguda hiperbilirrubinemia (hipertónia, arqueo, hiperextensión cervical, opistotóno, fiebre, llanto, agudo) o si la BST es mayor o igual a 5mg/dl por encima de esta cifra.
- Factores de riesgo: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfixia, letargo significativo, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis.
- Emplear la bilirrubina total
- No restar BD o conjugada.
- Si el lactante esta sano y tiene 35-37 6/7 semanas (riesgo intermedio) se puede personalizar las concentraciones de BST para la exanguinotransfusión según la edad gestacional real. Si la BST se halla en o proxima a las concentraciones para exanguinotransfusión, enviar sangre para determinar grupo sanguíneo y realizar prueba de compatibilidad inmediatamente. Para la exanguinotransfusión se emplea sangre entera eritrocito y plasma con pruebas de compatibilidad con la madre y compatible con la del lactante.

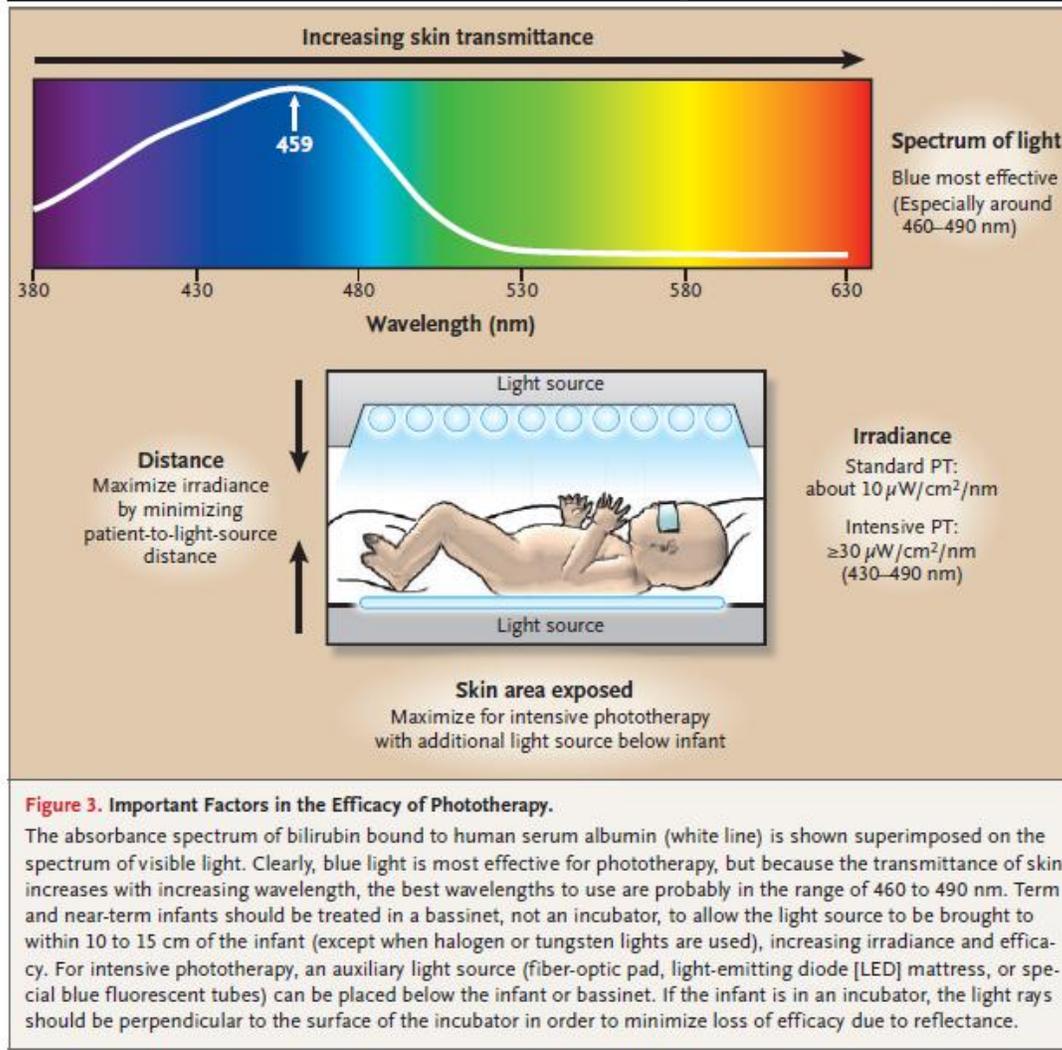
Extraído de Pediatrics vol.114 N°1 July 2004

La ictericia por bilirrubina indirecta se puede tratar mediante: 1) exanguinotransfusión para eliminar mecánicamente la bilirrubina; 2) fototerapia. (18)

Empleo eficaz de fototerapia.

La fototerapia a menudo se aplica a lactantes de término o casi a término que son rehospitalizados dentro de los 4-7 días para tratar concentraciones de bilirrubina sérica total de 17 mg/dl o más. Estos lactantes requieren dosis terapéuticas máximas, denominadas **fototerapia intensiva** para reducir las concentraciones de bilirrubina lo más rápido posible. Se considera fototerapia intensiva si cubre un mínimo de 60 cm x 30 cm de superficie corporal, con luz azul especial, lo más cercana posible al cuerpo (10-20 cm). La fototerapia más efectiva es con tubos especiales para fototerapia F20T12/BB (General Electric, Westinghouse, Sylvania) o TL52/20W (Phillips, Eindhoven, The Netherlands) o LED. Para cubrir mayor superficie corporal se usan almohadillas fibro ópticas o un colchón de diodo emisor de luz (Light-emitting diode, LED) debajo del lactante y un dispositivo con tubos de fluorescencia azul por encima lo más cercano posible al recién nacido. Todos los

sistemas de fototerapia disminuyen su eficacia con el tiempo de uso, deben respetarse las recomendaciones del fabricante sobre las horas de uso para cambiar los tubos. (16-18)



Es importante medir la potencia de irradiación en forma periódica.

¿Cómo desciende la bilirrubina si la fototerapia es efectiva?

El efecto de fototerapia depende de un uso adecuado. Si los valores son superiores a 30 mg/dl pueden descender 10 mg en pocas h, con un decremento de 0.5 a 1 mg/dl por h en las primeras 4 a 8 h. En un recién nacido que re ingresa para fototerapia puede lograrse un descenso de 30-40% de los valores iniciales en las primeras 24 h, el mayor descenso ocurre en las primeras 6 h. (2, 13, 16)

¿Cuándo discontinuar la fototerapia?

Todas las decisiones se toman en base a las curvas diseñadas para indicación de fototerapia. En los recién nacidos que re ingresan con niveles habitualmente superiores a 18 mg/dl la fototerapia debe discontinuarse con 13-14 mg/dl. Como en el recién nacido que reingresó para fototerapia un nivel significativo de rebote no se produce habitualmente con estos valores no se debe retrasar el alta. No es necesario mantener internado al recién

nacido en observación ni dosificar Bilirrubinas porque en estos casos no se produce rebote significativo con la suspensión de fototerapia. Si la fototerapia se indicó por enfermedad hemolítica o se inició precozmente y se suspende a los 3-4 días de vida es recomendable medir BST para un adecuado seguimiento a las 18-24 h de suspendida la fototerapia porque en estos casos puede observarse rebote. (13, 16)

Hidratación.

Si la pérdida de peso es superior al 12% o existen signos de deshidratación debe indicarse fórmula o leche materna ordeñada. No se recomienda el uso sistemático de la vía intravenosa en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia. En el caso de que requiera fototerapia intensiva debe indicarse pecho ordeñado o fórmula por biberón u otra alternativa para no retirar al recién nacido de la luz hasta que se asegure el descenso de la bilirrubina en forma adecuada. Debido a que los foto derivados de la bilirrubina se excretan por la orina y la bilis, mantener una adecuada hidratación y un buen volumen urinario ayuda a incrementar la eficacia de la fototerapia, aunque es discutible la necesidad del uso de la vía intravenosa en un niño que se alimenta bien por vía oral.

Cuando se indica fototerapia debe cubrirse los ojos con un antifaz que no permita el pasaje de la luz para evitar el daño de la retina. Experimentos en monos Rhesus demostró daño ocular por la luz, aunque este hecho no está demostrado en el ser humano. El antifaz puede producir úlcera de cornea si no se realiza en forma adecuada. Otra complicación es conjuntivitis bacteriana y exudado ocular purulento no infeccioso. (13, 16, 17)

Exposición al sol.

No debe recomendarse. Aunque el sol provee suficiente irradiancia 425-475nm de longitud de onda, las dificultades prácticas en exponer con seguridad a un recién nacido desnudo evitando quemaduras, enfatizan la no utilización de la luz solar como una herramienta confiable. (13, 16)

Kernicterus

La complicación más temida de la ictericia es el daño neurológico determinado por la encefalopatía bilirrubinica o kernicterus. (15, 18, 19)

Recomendaciones:

A) Controles y observación de ictericia.

- 1) Las decisiones terapéuticas son responsabilidad del médico que asiste al paciente, por lo cual es quien toma las decisiones finales con respecto al tratamiento.
- 2) Enfermería debe observar la aparición de ictericia en cada turno y registrar su progresión cefalocaudal. Debe informar al pediatra de guardia la detección de ictericia en las primeras 24 horas de vida. Las decisiones terapéuticas no deben basarse exclusivamente en la observación visual.
- 3) Es muy útil incorporar bilirrubinómetros transcutáneos para medir bilirrubina en recién nacidos ictericos. Todo valor superior al percentil 75 o 15 mg/dl debe co-

robórase con bilirrubina en plasma. Todas las decisiones terapéuticas se toman con el nivel de bilirrubina total en plasma.

B) Exámenes paraclínicos.

- 1) Si el recién nacido presenta ictericia en las primeras 24 h de vida debe realizarse bilirrubinas séricas y hemograma con lámina. Para descartar causas de hemólisis debe obtenerse clasificación de grupo sanguíneo, Rh y prueba de Coombs del recién nacido y de la madre.
- 2) En el caso de ictericia prolongada (15 d en términos, 21 d en pretérmino) se debe realizar una adecuada historia clínica y examen físico para descartar otras causas de ictericia. Observar el color de las materias fecales y orina. Se dosificará bilirrubina total y bilirrubina directa por el riesgo de colestasis hepática e infección. Revisar los resultados de pesquisa neonatal especialmente hipotiroidismo. Otros exámenes se adecuarán a la posible causa etiológica.

C) Tratamiento y control posterior.

- 1) Actualmente todo servicio que atiende recién nacidos debe contar con equipos de fototerapia de luz azul especial capaces de brindar fototerapia intensiva. Debe medirse periódicamente la irradiación para asegurar 30 uw/cm/nm con radiómetro calibrado para la potencia espectral 460-490 nm.
- 2) Un recién nacido que presenta ictericia hemolítica con cifras de bilirrubina igual o mayor a 6 mg/dl en las primeras 6 horas de vida o que aumenta 0.5 mg/h debe recibir fototerapia intensiva y gammaglobulina intravenosa 1 g/kg. Se debe informar a Médico Hemoterapeuta debido a que puede requerir exanguinotransfusión y controlar bilirrubinas séricas a las 2 h.
- 3) Si el nivel inicial de bilirrubinas totales es de 25 mg o superior se dosifica nuevamente a las 2 h. Su objetivo es valorar la necesidad de exanguinotransfusión. Cuando un recién nacido requiere fototerapia intensiva se debe dosificar bilirrubinas séricas a las 4 a 6 h de iniciado el tratamiento. El seguimiento posterior se ajustará a la respuesta inicial al tratamiento.
- 4) Se debe asegurar una adecuada alimentación del recién nacido con aporte extra de pecho ordeñado o leche modificada por succión. Si se requiere fototerapia intensiva suspender la alimentación a pecho directo manteniendo la vía oral hasta que la bilirrubina descienda, momento en el cual se apoyará la lactancia asegurando una adecuada alimentación a pecho. Hay que cubrir los ojos con un antifaz mientras se realiza fototerapia.

D) Conductas al alta.

- 1) El primer control pediátrico luego del alta debe ajustarse al riesgo de presentar ictericia grave en la evolución según el momento del alta y, si se cuenta con dosificación de bilirrubinas; su nivel de riesgo graficado en nomograma (Figura 1).

- 2) Uno de los instrumentos más importantes para evitar la ictericia grave es lograr una adecuada alimentación a pecho y corregir sus dificultades. Todo recién nacido con dificultad en la lactancia y descenso de peso mayor al 10% debe ser derivado a policlínica de lactancia en las siguientes 48 h. Las instituciones deben asegurar la formación adecuada del personal que cumpla dichas funciones.
- 3) Todo recién nacido que requiere fototerapia intensiva o exanguinotransfusión debe ser valorado en la evolución con Potenciales Auditivos Evocados y control estricto del neurodesarrollo.

Bibliografía

- 1) Maisels MJ. Ictericia neonatal. *Pediatr Rev* 2001; 28 (3): 83-94.
- 2) Moraes M, Bustos R. Ictericia grave en el recién nacido sano. *Arch Pediatr Urug* 2004; 75 (2): 139-41.
- 3) Friedman MA, Spitzer AR. Criterios para el alta del recién nacido a término. *Clin Pediatr* 2004; 3; 565-81.
- 4) Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnóstico y tratamiento de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término: para una semana más segura. *Clin Pediatr* 2001; 4: 791-808.
- 5) Romagnoli C, Tiberi E, Barone G, De Curtis M, Regoli D, Paolillo P, et al. Development and validation of serum bilirubin nomogram to predict the absence of risk for severe hyperbilirubinaemia before discharge: a prospective, multicenter study. *Italian Journal of Pediatrics* 2012, 38:2-8
- 6) Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D: Is Visual Assessment of Jaundice Reliable as a Screening Tool to Detect Significant Neonatal Hyperbilirubinemia? *J Pediatr* 2008, 152:782-7.
- 7) 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:(1)6-14.
- 8) Newman TB, Liljestrang P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2005; 159:(2)113-9.
- 9) Bhutani VK, Gourley GR, Adler S et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischage newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106:(2)E17.
- 10) Kaur S, Chawla D, Pathak U, Jain S. Predischage non-invasive risk assessment for prediction of significant hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *J Perinatol* 2011 nov.17. Obtenido de:
- 11) <http://0-www.ncbi.nlm.nih.gov.elis.tmu.edu.tw/pubmed> [Epub ahead of print]. [consulta: 22 febrero 2012].
- 12) Romagnoli C, Tiberi E, Barone G, De Curtis M, Regoli D, Paolillo P, et al. Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not a risk hyperbilirubinaemia : a prospective, observational, multicenter study. *Hearly Hum Dev* 2012; 88 (1): 51-5 Obtenido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 13) [consulta: 20 de febrero 2012].

- 14) DM Campbell, KC Danayan, V McGovern, S Cheema, B Stade, M Sgro. Transcutaneous bilirubin measurement at the time of hospital discharge in a multiethnic newborn population. *Paediatr Child Health* 2011; 16(3):141-145.
- 15) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 297-316.
- 16) Schutzman D, Seklon R, Hundalani S. Hour-specific bilirubin nomogram in infants with ABO incompatibility and direct Coombs-positive results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(12):1158-64.
- 17) Maisel MJ. Hiperbilirrubinemia neonatal. In: Klaus M, Fanaoff A. *Cuidados del recién nacido de alto riesgo*. 5 ed. México : Mc Graw Hill, 2003: 359-400.
- 18) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Neonatal jaundice*. London; 2010
- 19) Bhutani VK ; Committee on Fetus and Newborn. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. [Pediatrics](#) 2011;128 (4):e1046-52.
- 20) Martínez JC. El real problema del recién nacido icterico. *Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría*. *Arch Argent Pediatr* 2005; 103 (6): 524-32.
- 21) Shapiro SM. Definition of the Clinical Spectrum of Kernicterus and Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction (BIND). *J Perinatol* (2005) 25, 54–59.