

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN – LEON
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.



TESIS

**Para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**Comportamiento clínico de hiperbilirrubinemia en neonatos
atendidos en el HEODRA, León, durante 2011-2012.**

Autor: Dr. Ricardo Javier Altamirano Delgado.
Residente de III año de Pediatría

Tutor: Dr. Jose de la Cruz Saravia, MSc.
Pediatra-Neonatologo

Asesor: Dr. Francisco Tercero, PhD.
Prof. Titular Dpto. Salud Pública

León, enero de 2013

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue describir el comportamiento de la hiperbilirrubinemia en neonatos atendidos en el HEODRA, León, durante el 2011-2012.

El estudio fue descriptivo de serie de casos. Las unidades de análisis fueron todos los neonatos con hiperbilirrubinemia. La muestra fue de 80 casos. La fuente de información fue secundaria, a través de los expedientes clínicos. Los datos fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 18.0.

Las principales características maternas fueron las edades entre 20-34 años, nulípara, urbanas, solteras y con 4 o más CPN; y las principales características de los neonatos fueron edad a término, femenino, peso normal, nacidos por vía cesárea y sin depresión respiratoria. El promedio de estancia fue de 2 días y el rango de 1-12 días. Los principales características de hiperrubilinemia fueron: la ictericia durante las primeras 24 horas, incompatibilidad por factor Rh y ABO, leche materna, bajo peso al nacer, prematuridad y sepsis. El 35% de casos fueron manejados con fototerapia y 6% con recambio Exanguínotransfusión. El índice de complicaciones fue de 5%, predominando la encefalopatía bilirrubínica y kernicterus severo. No se reportaron casos fatales.

Se recomienda mejorar la organización y el registro de los expedientes clínicos y elaborar estrategias para la detección y referencia oportuna de casos.

Palabras claves: hiperbilirrubinemia, características, manejo, complicaciones.

ÍNDICE

CONTENIDO	PAGINAS
➤ Dedicatoria	
➤ Agradecimientos	
➤ Resumen	
Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Justificación.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Objetivos.....	6
Marco Teórico.....	7
Diseño Metodológico.....	19
Resultados.....	23
Discusión.....	27
Conclusiones.....	28
Recomendaciones.....	29
Referencias.....	30
Anexos.....	33

Dedicatoria

A mis compañeros residentes los cuales al igual que yo hemos pasado experiencias diversas que nos han llenado de sentimientos y emociones encontradas: tristeza, alegría, desaliento, y entusiasmo pero que al final luchan por conquistar un sueño, el sueño de ser especialista para brindar la mejor atención a nuestra querida niñez.

Agradecimiento

A mi padre celestial el cual ha estado a mi lado desde antes de conocerlo, protegiéndome, guiándome, bendiciéndome en esta vida

A mi padre terrenal el Dr. Ricardo Altamirano Berrios un embajador de Dios el cual nunca ha bajado la guardia para que este gran sueño se vuelva realidad.

A mi esposa y hijos por su paciencia, tolerancia amor y apoyo a través del cual me he sentido motivado para seguir luchando en medio de las adversidades.

A mis queridos maestros del servicio de Pediatría del HEODRA por su nobleza de trato para conmigo.

INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia neonatal es un riesgo para la salud de los recién nacidos. Se estima que aproximadamente el 60% de los recién nacidos (2.4 millones) desarrollan ictericia clínica cada año y es una de las razones más comunes de readmisión neonatal en los Estados Unidos.¹⁻⁵

Con la disponibilidad de modalidades de tratamiento para hiperbilirrubinemia, incluyendo fototerapia y el recambio sanguíneo, la mayoría de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia severa sobreviven y se recuperan a partir de la fase aguda de la encefalopatía bilirrubínica. A pesar de la recuperación temprana, estos niños pueden desarrollar secuelas permanentes dentro del espectro clínico de la encefalopatía crónica por bilirrubina (ECB) o kernicterus,⁶⁻⁸ incluyendo: parálisis cerebral coreoatetósica, grados de distonía (hipertonía o hipotonía), y/o pérdida auditiva neurosensorial.⁹ La mayoría, pero no todos los niños con ECB han tenido previamente síntomas de encefalopatía bilirrubínica aguda en el período neonatal. La incidencia de la ECB ha sido difícil medir, con estimaciones que van desde 1:50 000 a 1:100 000 en Europa y Norte America.¹⁰⁻¹²

Debido a la dificultad para identificar los niños con hiperbilirrubinemia significativa después del alta hospitalaria, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y otros grupos de monitoreo de calidad de la salud han recomendado que antes del alta hospitalaria, los proveedores valoren todos los recién nacidos sobre el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa. Las dos estrategias de cribado que se han recomendado son la evaluación clínica de los factores de riesgo y la medición de bilirrubina antes del alta.^{13,14} La evaluación precisa de los factores de riesgo utiliza reglas de predicción clínica que incorporan factores de riesgo de la hiperbilirrubinemia obtenida por la historia clínica y el examen físico.¹⁵ La medición de bilirrubina utiliza la estrategia de cribado del recién nacido antes del alta hospitalaria bilirrubina expresado como un percentil en el nomograma horario de la bilirrubina.¹⁶

ANTECEDENTES

En base a la revisión bibliográfica se encontraron algunos disponibles reportados por la literatura internacional sobre hiperbilirrubinemia.

Oh et al. Evaluaron la asociación entre el pico de bilirrubina sérica total (PSB) en la sangre durante las primeras 2 semanas de vida y los resultados del desarrollo neurológico en niños con muy bajo peso al nacer. Ellos concluyeron que las concentraciones de PSB durante las primeras 2 semanas de vida están directamente relacionados con la muerte o limitaciones del neurodesarrollo, discapacidad auditiva e Índice de Desarrollo Psicomotor <70 en niños con extremadamente bajo peso al nacer.¹⁷

Kuzniewicz MW, et al, estimaron el efecto de la fototerapia y otros predictores de riesgo de la bilirrubina sérica total (BST) ≥ 25 mg / dl en niños con un BST de 17 a 22,9 mg / dl a las ≥ 48 horas. El diseño fue un estudio de casos y controles anidado en niños nacidos entre 1995 y 2004 en los hospitales de California del Norte de Kaiser, con ≥ 34 semanas de gestación y ≥ 2000 g. Los autores concluyeron que la fototerapia fue del 85% efectiva en la prevención de BST ≥ 25 mg / dL. Los más fuertes predictores de la BST ≥ 25 mg / dl fueron la edad gestacional, moretones, la historia familia y rápido aumento de la BST.¹⁸

En Taiwán se estudiaron los factores de riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal de inicio tardío. Se incluyeron a 523 neonatos con edad gestacional mayor de 35 semanas y con peso al nacer superior a los 2000 g. Solamente a 180 niños se les realizó medición de bilirrubina a los 7 días, y de estos 21,7% desarrollaron hiperbilirrubinemia tardía. Después del análisis multivariado, solamente la lactancia materna exclusiva y una menor pérdida de peso fueron factores de riesgo significativo. Además, recomendaron las visitas de seguimiento a todos los niños, especialmente para aquellos que tienen estos factores de riesgo.¹⁹

Gamaleldin et al. Evaluaron la importancia de la BST y los factores de riesgo de neurotoxicidad aguda en la predicción de encefalopatía bilirrubínica aguda (EBA) en la admisión o encefalopatía bilirrubínica post-tratamiento (EBP) en recién nacidos con hiperbilirrubinemia severa en el Hospital Infantil Universitario Cairo durante un período de 12 meses. En ausencia de riesgo factores de riesgo de neurotoxicidad, los recién nacidos toleran niveles de bilirrubina de 25 a 30 mg / dl con bajo riesgo de EBA / EBP, el umbral de BST para EBA fue de 31.5 mg / dl en 111 niños que no tenían factores de riesgo. El riesgo de EBP se incrementa notablemente en los recién nacidos con enfermedad hemolítica Rh y sepsis pero sólo ligeramente con incompatibilidad ABO, lo que sugiere que la magnitud de riesgo para EBP en la enfermedad hemolítica depende en gran medida de la etiología. Cuando los factores de riesgo estaban presentes, la relación predictiva de BST (más allá de 25 mg / dL) a EBA / EBP fue pobre en la población estudiada. Esta amplia variación en la respuesta de la BST a indica que la patogénesis EBP involucra variables críticas del plasma y/o defensa del huésped no medido en el estudio.²⁰

Durante los últimos 15 años, los casos de kernicterus fueron notificados no sólo en los Estados Unidos, ²¹, sino también, en otros países industrializados como Canadá, Dinamarca, Holanda y Nueva Zelanda. ²² El mito de que la hemólisis que era un requisito previo para el kernicterus fue refutado. ²³ En el año 2001 el número de casos de kernicterus reportado fue suficiente para que la AAP publicara un aviso advirtiendo a los pediatras del potencial de kernicterus y los peligros de hiperbilirrubinemia. ²⁴ En respuesta a la continua aparición de los casos de kernicterus, la AAP ha publicado recientemente un conjunto de directrices revisadas para el manejo de la hiperbilirrubinemia. ¹⁴

JUSTIFICACIÓN

Aunque kernicterus es un evento raro, esta condición puede ser grave y generar una enorme carga para la familia y el costo económico para el sistema de salud es significativo.²⁵ Sin embargo, el manejo correcto de la hiperbilirrubinemia se basa en el reconocimiento de los factores de riesgo y/o en los niveles de bilirrubina sérica total específica para la edad post natal del neonato.

Este estudio tiene como propósito identificar el comportamiento de la hiperbilirrubinemia su manejo y complicaciones para poder dirigir acciones para contribuir al manejo de los neonatos que sufren este problema en el HEODRA y mejorar su pronóstico y calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el comportamiento de la hiperbilirrubinemia en neonatos atendidos en el HEODRA, León, durante enero del 2011-diciembre del 2012?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir el comportamiento de la hiperbilirrubinemia patológica en neonatos atendidos en el HEODRA, León, durante enero del 2011-diciembre del 2012.

Objetivo general:

1. Describir las características generales maternas y neonatales.
2. Describir el manejo de los pacientes.
3. Describir la evolución de los pacientes en términos de complicaciones y tipo de egreso.

MARCO TEÓRICO

Presentación Clínica²⁶

La bilirrubina es visible con niveles séricos superiores a 4-5 mg/dL. Es necesario evaluar la ictericia neonatal con el niño completamente desnudo y en un ambiente bien iluminado, es difícil reconocerla en neonatos de piel oscura, por lo que se recomienda presionar la superficie cutánea. Con relación a los niveles de bilirrubina y su interpretación visual errada, es común que se aprecie menor ictericia clínica en casos de piel oscura, policitemia, ictericia precoz y neonata sometidos a fototerapia y que se aprecie más en casos de ictericia tardía, anemia, piel clara, ambiente poco iluminado y prematuros. La ictericia neonatal progresa en sentido céfalo-caudal y se puede estimar en forma aproximada y práctica aunque no siempre exacta, los niveles de séricos de bilirrubina según las zonas corporales comprometidas siguiendo la escala de Kramer (Figura 1). (Anexo)²⁶

Existen dos patrones clínicos de presentación de la ictericia neonatal, sin considerar la etiología y como base para el manejo:

1. Hiperbilirrubinemia severa temprana:

Generalmente asociada a una producción incrementada por problemas hemolíticos y presente antes de las 72 horas de vida. Los niveles séricos de bilirrubina se encuentran por encima del percentil 75 en el nomograma horario y representan un alto riesgo para el recién nacido.

2. Hiperbilirrubinemia severa tardía:

Generalmente asociada a una eliminación disminuida, que puede o no asociarse a incremento de su producción y se presente luego de las 72 horas de vida. Generalmente se debe a problemas de lactancia o leche materna, estreñimiento, mayor circulación entero hepática, etc. El cribado de bilirrubina al alta la reconoce y de acuerdo a sus percentiles en el nomograma horario se instituye el manejo correspondiente.

Ictericia patológica²⁶

A diferencia de la ictericia transitoria fisiológica, la patológica necesita una evaluación y seguimiento para tomar las medidas necesarias y evitar su incremento y probable neurotoxicidad. Se acepta como hiperbilirrubinemia patológica, cuando se comprueban los siguientes parámetros:

1. Ictericia presente las primeras 24 horas de vida.
2. Ictericia presente por más de 7 días en el neonato a término o más de 14 días en el prematuro.
3. Incremento de la bilirrubina sérica más de 5 mg/dL/día.
4. Bilirrubina directa mayor a 2 mg/dL o más del 20% de la bilirrubina sérica total.
5. Bilirrubina total mayor de 15mg/dL en el neonato a término

Complicaciones²⁶

La *encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda* y el *kernicterus o toxicidad crónica* se usan actualmente en forma intercambiable y se deben a la deposición de bilirrubina no conjugada en el cerebro. Cuando la cantidad de bilirrubina libre no conjugada sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina, cruza la barrera hematoencefálica y cuando ésta, está dañada, complejos de bilirrubina unida a la albúmina también pasan libremente al cerebro. La concentración exacta de bilirrubina asociada con la encefalopatía bilirrubínica en el neonato a término saludable es impredecible.

A cualquier edad, cualquier neonato icterico con cualquier signo neurológico sospechoso de encefalopatía bilirrubínica debe asumirse que tiene hiperbilirrubinemia severa o al contrario, cualquier recién nacido con hiperbilirrubinemia severa debe considerarse sospechoso de encefalopatía bilirrubínica hasta que se demuestre lo contrario.

Existe una reemergencia de *kernicterus* en países donde virtualmente había desaparecido, fenómeno debido principalmente al alta temprana de los neonatos sin asegurar seguimiento apropiado ni dar información adecuada a los padres (Cuadro 1).¹⁴

Algunos investigadores atribuyen la re emergencia del *kernicterus*, a los siguientes factores contribuyentes:

- Confianza exagerada en la evaluación visual.
- Apoyo insuficiente e incorrecto a la lactancia materna.
- Falta de seguimiento y evaluación apropiada.
- Desinterés del personal de salud.
- Información inadecuada a los padres y no respuesta a sus preguntas.
- Manejo de la ictericia neonatal considerada todavía como “rutina”.

- Las ideas: “nada porque preocuparse” o “no hay nada nuevo por aprender” prevalecen y todo lo contrario es verdadero.
- Restar importancia a la ictericia presente en las primeras 24 horas.
- No reconocer la ictericia clínica y documentar su severidad antes del alta.
- No evaluar los factores de riesgo.
- No diagnosticar las causas de hiperbilirrubinemia.
- No aplicar estrategias preventivas para evitar la hiperbilirrubinemia severa.
- No ofrecer tratamiento agresivo de la hiperbilirrubinemia severa.

La sintomatología de la neurotoxicidad de la bilirrubina es compleja, se resumen las manifestaciones clínicas más importantes se citan a continuación.

Encefalopatía bilirrubínica aguda

Fase temprana: letargia, hipotonía, succión débil.

Fase intermedia: irritabilidad, ligero estupor, hipertonia.

Fase tardía: opistotonos, retrocolis, llanto débil, no succión, apnea, fiebre, coma, convulsiones, muerte.

Encefalopatía crónica o Kernicterus

Parálisis atetoide cerebral, pérdida de audición, displasia del esmalte dentario, parálisis de la mirada, grado variable de retardo mental.

Shapiro propone una serie de definiciones del espectro de kernicterus y de la disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND) que se presentan a continuación:²⁷

Definiciones propuestas de kernicterus

Tres factores parecen ser importantes en la clasificación de los niños y adultos con kernicterus: **localización, severidad y tiempo**. Tomado en conjunto, estos tres factores forman una imagen más compleja, tridimensional de kernicterus y BIND (Figura 1). La ubicación puede variar de un aislado a mixto o clásico. Kernicterus aislada abarca síntomas aislados limitado a un sólo sistema, ya sean síntomas aislados auditivas, por ejemplo, AN con problemas no motores (Movimiento) o síntomas motores aislados con un sistema auditivo normal. Sin embargo, la mayoría no son estrictamente aislados, sino que tienen hallazgos en otro sistema. Estos pueden ser más adecuadamente clasificados como mixtos, de tipo acústico o motor.

Kernicterus predominantemente auditivo puede manifestarse como AN moderado o severo, con o sin pérdida de la audición, con síntomas motores mínimos o leves y tal vez un globo pálido poco normales o anormales o un núcleo subtalámico como se ve en la imagen de resonancia magnética (MRI). Del mismo modo, los pacientes con atetosis, distonía y otros trastornos de movimientos pueden tener un mínimo de problemas auditivos, y puede ser clasificado como kernicterus predominante motor.(figura 1)(anexo)²⁷

La gravedad del kernicterus varía de leve, moderada o severa, con una amplia gama de gravedad manifestada tanto en niños y adultos. Algunos están muy levemente afectados, algunos moderadamente afectados con movimientos atetoides o coreoatetósica y posturas distónicas. Estos pacientes pueden ser capaces de hablar y, con dificultad, alimentarse y deambular sin ayuda. Las personas *severamente afectadas* usan sillas de ruedas, hablan con gran dificultad, y tienen espasticidad severa y calambres musculares dolorosos. Al mismo tiempo, la pérdida de la AN y la pérdida de la audición pueden variar de leve a severa.²⁷

El factor *tiempo* puede referirse a la hora en la que la lesión es evaluada, *aguda, subaguda o crónica*. Otro uso del término tiempo puede referirse al *tiempo de desarrollo de la lesión*, es decir, a la edad de desarrollo neurológico (**edad conceptual = edad gestacional más edad cronológica**) en el tiempo de exposición a la neurotoxicidad de la bilirrubina.

Sin embargo, el tiempo de desarrollo de lesión puede ser considerado una variable independiente importante que puede afectar el resultado, en lugar de utilizarse como parte de una definición clínica.²⁷

Los subtipos de kernicterus y el patrón de participación pueden relacionarse a factores tales como la edad de desarrollo, y la cantidad y la duración de la exposición a la bilirrubina. En una revisión preliminar de 18 casos de kernicterus, AN con afectación motora mínima o nula, se observó en cuatro hijos, tres de los cuales eran ≤ 34 semanas de gestación al nacer, y tuvo picos de los BST ≤ 24 mg/dl. Dado que el sistema auditivo se desarrolla y mieliniza antes que las vías de motoras, se genera la hipótesis de que la exposición anterior de toxicidad de la bilirrubina durante el desarrollo afecta preferentemente al sistema nervioso auditivo. Existe alguna evidencia

preliminar de que los bebés prematuros con menores niveles de hiperbilirrubinemia tienden a desarrollar kernicterus predominantemente auditivos: cuatro de los 18 pacientes a que se refería anteriormente tenía kernicterus predominante auditivo, y tres de estos cuatro tenía ≤ 34 semanas de gestación con BST de 20-24 mg / dl, y el cuarto niño era un recién nacido a término, Rh sensibilizadas con un rápido aumento de la bilirrubina seguido por dos transfusiones dobles.²⁷

Definiciones de kernicterus propuestas para investigación²⁷

Para fines de investigación, se propone la definición de kernicterus a término o casi a término de niños nacidos con pico de BST ≥ 20 mg / dl a los 3 meses como "***certeza de kernicterus***" si existe: (1) tono muscular anormal al examen; (2) una respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR) anormal con una emisión otacústica (OAE) normal o respuesta micro fónica cloquear (CM); más (3) un nivel anormal de imagen de resonancia magnética (MRI) con la anomalía específica en el globus pallidus y/o el núcleo subtalámico. Si dos de tres están presentes, con uno teniendo anomalía del tono muscular, proponemos llamar a este "***probable kernicterus***". Si cualquiera de las tres eran anormal, debería ser clasificado como "***posible kernicterus***".

Entre los 9-18 meses de edad, la clasificación de los *probable* kernicterus a los 3 meses se convierte en cierto si hay (a) una distonía hipercinético, por ejemplo CP, atetoide o distónico CP; (b) mirada anormal vertical; y (c) la displasia del esmalte dental. Si el diagnóstico fue *posible* a los 3 meses y cualesquiera de los dos de los tres anteriores son anormales a los 9-18 meses, el diagnóstico se convertiría "***Probable***". Finalmente, si la clasificación no era kernicterus a los 3 meses y ahora dos de las tres anomalías anteriores están presentes en 9-18 meses, la clasificación cambiará a "***posible kernicterus***". Se debe enfatizar que estas son definiciones de trabajo y preguntas de investigación propuestas que se basan en la experiencia clínica y la literatura, pero debe ser validada con estudios prospectivos y quizás retrospectivos.

En conclusión, kernicterus es un complejo clínico y síndrome neuropatológico que van desde condiciones aisladas, como AN y sutil BIND y kernicterus clásico con distonía hípercinética (CP) atetoide, deterioro de la mirada hacia arriba, y sordera. La expresión clínica de la neurotoxicidad por bilirrubina varía con la localización, severidad y tiempo de evaluación, y está influenciado por factores que incluyen la cantidad, duración y edad de desarrollo de la exposición a la

bilirrubina libre excesivo. Aunque bilirrubina total en suero es un factor de riesgo importante, el kernicterus no se puede definir en base al total solo bilirrubina sérica. Se sugiere que kernicterus pueda ser definido para fines de estudio a neonatos a término y casi a término con un total de bilirrubina ≥ 20 mg / dl utilizando el tono muscular anormal en la exploración neurológica, pruebas neurofisiológicas auditiva (ABR alias BAEP) y resonancia magnética. Hay también una serie de cuestiones no resueltas acerca de la neurobiología de la kernicterus, definición y clasificación clínica.²⁷

Exámenes complementarios²⁷

En general son pocos los exámenes requeridos en la mayoría de los casos y se necesita solamente determinar el grupo y Rh sanguíneo materno y del neonato, bilirrubina sérica, hematocrito o hemoglobina, recuento de reticulocitos, prueba de Coombs y frotis sanguíneo. De acuerdo a la situación clínica, se puede evaluar la hiperbilirrubinemia de acuerdo a las siguientes sugerencias en neonatos de 35 o más semanas de gestación:*

1. **Ictericia en las primeras 24 horas:** determinación del nivel de bilirrubina sérica.
2. **Ictericia excesiva para la edad del paciente:** determinación del nivel de bilirrubina sérica
3. **Neonato en fototerapia o con ascenso rápido de la bilirrubina:** grupo y Rh, prueba de Coombs, hemograma, frotis sanguíneo, bilirrubina total y fracciones, recuento de reticulocitos, determinación seriada del nivel de bilirrubina dependiendo de la edad, en forma opcional G6PD.
4. **Nivel de bilirrubina cercana a recambio sanguíneo:** recuento de reticulocitos, G6PD, albuminemia.
5. **Hiperbilirrubinemia directa:** examen de orina y urocultivo, evaluación para sepsis.
6. **Ictericia prolongada:** nivel de bilirrubina total y fracciones, función tiroidea y descartar galactosemia. Evaluación de causas de colestasis en caso de hiperbilirrubinemia directa.

Causas de hiperbilirrubinemia neonatal

La hiperbilirrubinemia neonatal se debe a múltiples causas y se la puede clasificar en tres grupos de acuerdo al mecanismo causante: producción incrementada, disminución de la captación y conjugación y disminución o dificultad en su eliminación (Cuadro 3).²⁷

Ictericia secundaria a la leche materna

Ictericia infrecuente y más tardía, sin una patogenia definida, se culpa a la existencia de ácidos grasos o beta glucuronidasa en la leche que inhiben el metabolismo normal de la bilirrubina. La bilirrubinemia disminuye gradualmente y puede persistir por tres a diez semanas.

Ictericia secundaria a mala técnica de lactancia materna

Ictericia más frecuente y temprana por mala técnica de lactancia, privación calórica, frecuencia y volumen de alimentación disminuidos, ayuno prolongado, que resultan en estreñimiento y deshidratación. Además de escasa flora intestinal y mayor actividad de beta glucuronidasa que incrementan la circulación enterohepática. Se debe implementar habitación compartida, lactancia frecuente y a demanda, evitando la ingesta de otros líquidos para disminuir su presentación.

Ictericia persistente

Es aquella hiperbilirrubinemia que persiste por más de dos semanas. La elevación de la bilirrubina indirecta generalmente sugiere hemolisis, galactosemia, ictericia secundaria la leche materna, hipotiroidismo, obstrucción intestinal, como causas más frecuentes.

Hiperbilirrubinemia conjugada

La hiperbilirrubinemia directa ≥ 2 mg/dL o mayor al 20% de la bilirrubina sérica total, en cualquier momento de la vida, se considera patológica y necesita una evaluación completa. Las características clínicas sobresalientes son la ictericia, hipo/acolia y coluria. Generalmente se necesita recurrir a múltiples exámenes complementarios para su confirmación o exclusión. El tratamiento depende de la causa y será sencillo en ciertos casos y complicado en otros, recurriéndose incluso a la cirugía y trasplante de hígado.

Factores de riesgo²⁸⁻³¹

El desarrollo de hiperbilirrubinemia severa depende de factores de riesgo mayores y menores que se deben investigar en todo recién nacido, puesto que la presencia de éstos alerta al médico a la probabilidad de que el neonato desarrolle ictericia severa. Mencionamos los más importantes (Cuadro 4).

Prevención primaria: La prevención de la ictericia

Los médicos deben promover y apoyar la lactancia materna, aconsejando de ocho a 12 veces por día durante los primeros varios días de vida. Los bebés a término alimentados con fórmula, debería consumir 150 kcal por kg por día, que es equivalente a aproximadamente de 1 a 2 onzas cada dos a tres horas en la primera semana de vida. La suplementación de rutina con agua o agua con dextrosa, no se recomienda en niños con lactancia materna porque no prevenir la hiperbilirrubinemia o disminuye los niveles de bilirrubina total en suero.

Prevención secundaria: La evaluación de niños en riesgo

La clave para la prevención secundaria es la vigilancia por parte del equipo de atención de la salud. Todos los recién nacidos hospitalizados deben ser controlados rutinariamente por el personal de enfermería y médicos para el desarrollo de la ictericia cada ocho a 12 horas, incluyendo a la vez que la toma de signos vitales. La medición e interpretación del nivel de bilirrubina previa al alta puede ayudar a determinar el momento del seguimiento de las evaluaciones en la consulta externa. Aunque la ictericia en los recién nacidos normalmente puede ser detectado por escaldado la piel con una presión digital y es inicialmente visible en la cara con progresión caudal, estimación visual de los niveles de bilirrubina es en gran medida inexacta y no fiable. La medición de la bilirrubina transcutánea (T_CB), que no es invasiva, es equivalente a la medición de la bilirrubina sérica total (BST). El cuadro 6 se refiere a la prevención primaria y secundaria de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Evaluación de riesgos al alta y seguimiento²⁸⁻³¹

Además de utilizar el nomograma basado en el tiempo, el médico debe estar consciente de los factores de riesgo más frecuentemente asociados con el desarrollo de la hiperbilirrubinemia severa, como se indica en la Tabla 2. Un bebé que fue dado de alta con menos de 38 semanas de gestación, y esta recibiendo lactancia materna exclusiva se encuentra en mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa que un bebé alimentado con fórmula con 40 semanas de gestación. La conciencia de la combinación de los factores de riesgo, una evaluación previa al T_CB o nivel de BST trazado en un nomograma, y la evaluación clínica puede orientar al médico en la determinación del momento del alta y de las evaluaciones de seguimiento.

Los recién nacidos deben ser examinados entre las 24 a 72 horas del alta hospitalaria para evaluar la ictericia y el bienestar general. Un niño debe ser visto a la edad de 72 horas si se da de alta antes de las 24 horas; a la edad de 96 horas si el alta se da entre 24-47 horas; y a la edad de 120 horas si el alta se da entre las 48-72 horas. El seguimiento temprano (dentro de las 24-48 horas) se debe instituir para los niños con factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia severa, estancias hospitalarias más cortas, o niveles de bilirrubina antes del alta en las zonas riesgo de alto-intermedio y alto.

La evaluación para pacientes ambulatorios debe incluir el seguimiento del peso, el consumo, la micción y defecación. Un nivel BST o TcB se debe obtener de forma ambulatoria si la ictericia está aumentando o si la evaluación clínica no está clara sobre la severidad de la ictericia. Debido a que la estimación visual de ictericia suele ser inexacta, la prueba liberal de TcB y los niveles de BST es un enfoque más seguro. Las directrices de la AAP 2004 incluyen 2 categorías de factores de riesgo, pero la distinción entre ellas no ha sido clara para todos los usuarios de las guías.^{14,28-31}

Manejo

El manejo correcto de la hiperbilirrubinemia se basa en el reconocimiento de factores de riesgo y/o en los niveles de bilirrubina sérica total específica para la edad post natal del neonato.²⁷

Tratamiento³²

Las alternativas para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia son las siguientes:

- Fototerapia
- Exanguinotransfusión
- Terapia Farmacológica

1. Fototerapia:

Es la terapéutica de elección y la más difundida para el tratamiento de la ictericia neonatal. Su administración redujo en gran medida el uso de la exanguinotransfusión y no se demostraron efectos adversos en la evolución alejada de los niños tratados.³²

Mecanismo de acción:

- Fotooxidación: destrucción física de la bilirrubina, en productos más pequeños y polares para ser excretados.
- Fotoisomerización: es la vía principal de excreción, en la que la bilirrubina permanece igual pero con distinta conformación espacial (Lumibilirrubina).

Indicaciones: se detallan en los Cuadros 9 y 10. (Anexo)

Recomendaciones:

- El RN debe estar desnudo, exponiendo toda su piel a la luz.
- No se debe interrumpir la lactancia. Se recomienda poner al pecho al RN cada 2 horas para compensar el aumento de las pérdidas insensibles de agua, que se produce al estar expuesto a la fototerapia.
- Cubrir los ojos, la luz continua puede tener efectos deletéreos sobre el niño.
- Control térmico cada 6 horas, ya que es común que los niños hagan sobrecalentamiento.

Modo de Administración:

Tanto la administración en forma continua como intermitente demostraron tener la misma eficacia terapéutica. En la actualidad existe la fototerapia de fibra óptica, es una nueva manera de fototerapia la cual tiene lugar en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal. Probablemente sea una alternativa segura a la fototerapia convencional en niños a término con ictericia fisiológica.

2. Exanguinotransfusión:

Este procedimiento ha sido reemplazado por la utilización adecuada de la fototerapia y el seguimiento cuidadoso clínico del RN.³² El mecanismo de acción se basa en la remoción mecánica de sangre del RN por sangre de un donador.

Principales efectos:

- Remover Anticuerpos.
- Corregir la Anemia en Enfermedades Hemolíticas (especialmente en la incompatibilidad Rh).
- Sustraer Bilirrubina del compartimiento intravascular.

Indicaciones:

Se muestran en los cuadros 9 y 10. Se reserva en especial para el tratamiento de las Enfermedades Hemolíticas Severas, cuando la administración intensiva de la Fototerapia no ha resultado eficaz para evitar que la bilirrubina sérica ascienda a valores que actualmente se consideran de riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

En los RN severamente afectados por enfermedad hemolítica, el Criterio Clínico debe prevalecer sobre datos de laboratorio para decidir si el niño requiere o no exanguinotransfusión inmediata al nacer para ser compensado hemodinámicamente. Los cuadros 9 y 10 detallan en qué situaciones se hallan indicadas la fototerapia y exanguino- transfusión.

3. Terapia Farmacológica:

- a. **Las protoporfirinas:** como la protoporfirina-estaño (PPSn) y la mesoporfirina estaño (MPSn), han sido utilizadas recientemente en casos de hiperbilirrubinemia de diversas causas con resultados favorables. La **mesoporfirina** inhibe el catabolismo del hemo, y por lo tanto, la producción de bilirrubina, disminuyendo así sus niveles plasmáticos. Es esencialmente inocua, ya que puede por un lado, moderar los índices de incremento de bilirrubina, y por el otro, disminuir significativamente los requerimientos de Fototerapia en los RN prematuros. También, cuando se administra en un tiempo apropiado después del nacimiento puede: suplantar enteramente la necesidad de Fototerapia en los RN de términos y cercanos al término ictericos, y en consecuencia, disminuir su tiempo de internación.
- b. **Fenobarbital:** es un inductor enzimático, que estimula las etapas de captación, conjugación y excreción de la bilirrubina. Por estar asociado a un: potencial desarrollo de adicción, sedación excesiva y efectos metabólicos adversos, han limitado su aplicación a los RN con déficit de G-6-PD. También puede ser útil para diferenciar el Síndrome de Crigler- Najjar tipo II del tipo I. La administración a la madre durante el embarazo en el último trimestre se asoció con una disminución: en los niveles de bilirrubina sérica en el RN, y el riesgo de Kernicterus. Se aconseja administrar entre 2-5 mg/kg/día en tres dosis por 7-10 días. Su acción es tardía y se necesita 3-4 días para obtener niveles séricos terapéuticos. El tratamiento exclusivo con

fenobarbital o asociado con luminoterapia adecuada, utilizado en forma cautelosa y en circunstancias especiales, puede evitar el recambio sanguíneo.^{26,32}

- c. **Administración oral de sustancias no absorbibles:** estos al captar bilirrubina en la luz intestinal, reducen la absorción enteral de ésta, facilitando su eliminación, disminuyendo el círculo entero-hepático y, así los niveles de bilirrubina sérica. Deben ser administrados en las primeras 24 hs de vida. Ej: de ellos son: Agar, Carbón, Colestiramina.^{26,32}

- d. **La gammaglobulina intravenosa:** se recomienda para disminuir la hemólisis, sobre todo en casos de incompatibilidad de grupo en dosis de 0,5- 1 g por kg administrada en dos horas, pudiendo repetirse si es necesario.³²

Toxicidad de la Bilirrubina

Si bien no se conoce el mecanismo interno por el cual la bilirrubina es tóxica para el organismo humano, sí se sabe que es tóxica tanto in-vivo como in-vitro y que su toxicidad no solo se reduce al Sistema Nervioso Central (SNC). Hay dos fases en la Neurotoxicidad de la bilirrubina, una Temprana y Aguda que es reversible si el pigmento es removido, y una Lenta y Tardía cuyos efectos son irreversibles. Los signos clínicos de toxicidad aguda: son apatía, somnolencia o insomnio, junto con la alteración de los potenciales evocados auditivos, pero que luego revierten, una vez que los valores de bilirrubina descienden.³²

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Se diseñó un estudio descriptivo de serie de casos.

Área y población de estudio: Servicio de neonatología del HEODRA, León, durante el período de enero del 2011 a diciembre de 2012. La población de estudio fue el total de neonatos con ≥ 34 semanas de gestación que nacieron en el HEODRA durante el período de estudio. Las unidades de análisis fueron todos los neonatos con **hiperbilirrubinemia**, que cumplieron con cualquiera de los siguientes parámetros:

- Ictericia presente las primeras 24 horas de vida.
- Ictericia presente por más de 7 días en el neonato a término o más de 14 días en el prematuro.
- Incremento de la bilirrubina sérica más de 5 mg/dL/día.
- Bilirrubina directa mayor a 2 mg/dL o más del 20% de la bilirrubina sérica total.
- Bilirrubina total mayor de 15mg/dL en el neonato a término

Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos incompletos y/o extraviados.

Pacientes con hiperbilirrubinemia fisiológica.

Muestra y muestreo:

La muestra resultante fue de 80 casos. El muestreo fue por conveniencia de acuerdo a localización de los expedientes por parte de los responsables de estadística del HEODRA.

Recolección de la información:

Primero se solicitó autorización a la dirección del HEODRA para realizar el estudio. Luego se elaboró el marco muestra del total de casos de neonatos diagnosticados con hiperbilirrubinemia, posteriormente se seleccionarán solamente aquellos casos que cumplieran con los parámetros de la definición de las unidades de análisis mencionados anteriormente.

La fuente de información fue secundaria, a través de los expedientes clínicos. El instrumento de recolección de datos fue una ficha con la información mínima para lograr el cumplimiento de los objetivos (Ver anexo).

Análisis

Los datos fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 18.0. El análisis se basó en números absolutos, porcentajes y medidas descriptivas (media, mediana, desviación estándar y rango). Además, se calculó la estancia hospitalaria y la edad al ser atendido.

Aspectos éticos

El estudio se realizó con el consentimiento de las autoridades hospitalarias y se garantizó la confidencialidad de la información de los pacientes.

Operacionalización de variables

Variables	Definición	Escala o Valor
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento de la madre al momento del ingreso.	< 20 20 – 34 > 35
Procedencia	Origen de la paciente desde el punto geográfico.	Rural Urbana
Estado Civil	Condición social de la paciente al momento de su ingreso.	Soltera Casada/acompañada
Paridad	Antecedentes de partos previos al actual.	0-1 ≥ 2
Controles Pre-natales	Números de controles que se le realiza a la paciente durante todo su embarazo.	0 – 3 ≥ 4
Edad gestacional	Semanas de gestación desde la fecha de última menstruación hasta el parto.	34 – 36 37 – 41 ≥ 42
Sexo	Características fenotípicas del recién nacido.	Femenino Masculino
Apgar	Valoración del estado físico del RN al primero y quinto minuto.	0 – 3 4 – 7 8 – 10
Peso al nacer	Es la primera medida de peso, en gramos, del feto o recién nacido hecha después del nacimiento	1500 – 2499 2500 – 3999 ≥4000
Vía del parto	Mecanismo que da la salida del producto de la concepción del cuerpo de la madre	Vaginal Cesárea
Lactancia materna	Si recibió lactancia materna exclusiva.	Si No

Variables	Definición	Escala o Valor
Factores de riesgo	Características que aumentan la probabilidad de ocurrencia de kernicterus.	Ictericia primeras 24 horas Incompatibilidad Rh y ABO Leche materna Bajo peso al nacer Prematurez Sepsis Hemolisis Mala técnica al amamantar: de privación calórica, frecuencia y volumen de alimentación disminuidos, menos 8 tomas al día Hipotermia: temperatura central por debajo de 35°.C Hipoglucemia: inferior a 40 mgdl Otros
Niveles de hiperbilirrubinemia	Bilirrubina sérica total (mm/dL).	Se especificará
Complicaciones	Principales complicaciones relacionadas con hiperbilirrubinemia severa.	Encefalopatía bilirrubínica: irritabilidad, letargia, hipotonía y luego hipertonía opistotonos, convulsiones. Kernicterus : pérdida de la audición, parálisis de la mirada, parálisis atetoide cerebral, retardo mental. Ninguna
Manejo	Las alternativas para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia.	Fototerapia Exanguínotransfusión Farmacológico: protoporfirinas, fenobarbital, gammaglobulina i.v
Condición de Egreso	Es la condición del neonato.	Alta Fallecido

RESULTADOS

En este estudio se analizaron 80 casos de hiperbilirrubinemia ingresados al HEODRA. Las principales características maternas fueron las siguientes: la mayoría tenía edades entre 20-34 años y adolescentes en un 65% y 30%, respectivamente; nulípara y primíparas 78%; urbanas (57%); estado civil solteras (57%); y un número de CPN de 4 o más (Cuadro 1). El promedio de edad de las madres fue de 23.7 ± 6 años, la mediana de 23 y el rango de 14 a 39 años de edad.

Cuadro 1 Características maternas de neonatos con hiperbilirrubinemia atendidos en el HEODRA, León, 2011-2012.

Características maternas	No.	% (n=80)
Edad materna (años):		
< 20	24	30
20-34	52	65
≥ 35	4	5
Paridad:		
0-1	62	78
≥ 2	18	22
Procedencia:		
Urbano	46	57
Rural	34	43
Estado civil:		
Soltera	46	57
Casada/acompañada	34	43
No. de CPN:		
< 4	22	27
≥ 4	58	78

Con respecto a las características de neonatos, la mayoría fueron a término (90%); sexo femenino (60%); peso normal (81%), pero 18% eran de bajo peso; el 52% nació por vía cesárea y 48% por vía vaginal; y el Apgar al primero y quinto minuto fueron normales (Cuadro 2). El promedio de edad gestacional fue de 38.1 ± 1.4 semanas, la mediana de 38 semanas, y el rango de 34-41. El peso promedio fue de 2985 ± 561 gramos, la mediana de 3025 y el rango de 1100-4100 gramos.

Cuadro 2 Características de neonatos con hiperbilirrubinemia atendidos en el HEODRA, León, 2011-2012.

Características	No.	% (n=80)
Edad gestacional (semanas):		
34 – 36	8	10
37 – 41	72	90
Sexo:		
Masculino	32	40
Femenino	48	60
Peso:		
< 2500	14	18
2500-3999	65	81
≥ 4000	1	1
Vía nacimiento:		
Cesárea	42	52
Vaginal	38	48
Apgar Normal:		
Al minuto	80	100
Al quinto minuto	80	100

El 45% de los neonatos tuvieron una estancia hospitalaria de un día, 21% de 2 días y el 34% estuvo 3 días o más. Una cuarta parte de los neonatos habían sido atendidos antes de las primeras 24 horas de nacimiento, 41% durante el primer día y 34% después (Cuadro 3). El promedio y mediana de estancia fue de 2 días y el rango de 1-12 días.

Cuadro 3 Estancia hospitalaria y edad de los neonatos con hiperbilirrubinemia atendidos en el HEODRA, León, 2011-2012.

Características	No.	% (n=80)
Estancia hospitalaria (días):		
1	36	45
2	17	21
3	14	18
≥ 4	13	16
Edad al ser atendido (días):		
< 1	20	25
1	33	41
2-3	15	19
≥ 4	12	15

Los principales características relacionadas a la hiperrubilinemia fueron: la ictericia durante las primeras 24 horas (79%), incompatibilidad por factor Rh y ABO (63%), leche materna (22%), bajo peso al nacer (19%), prematuridad (11%) y sepsis (10%) (Cuadro 4).

Cuadro 4 Características de hiperbilirrubinemia en neonatos atendidos en el HEODRA, León, 2011-2012.

Características	No.	% (n=80)
Ictericia durante las primeras 24 horas	63	79
Incompatibilidad por factor Rh y ABO	51	63
Leche materna	18	22
Bajo peso al nacer	15	19
Prematuridad	9	11
Sepsis	8	10
Hemólisis	4	5
Mala técnica al amamantar	1	1
Hipotermia	1	1
Hipoglicemia	1	1

En el cuadro 5 se presentan como fueron manejados los pacientes. El 35% fueron manejados con fototerapia y 6% con Exanguínotransfusión.

Cuadro 5 Manejo de los neonatos con hiperbilirrubinemia al atendidos en el HEODRA, León, 2011-2012.

Manejo	No.	% (n=80)
Fototerapia	28	35
Exanguínotransfusión	5	6
Observación	47	59

La frecuencia de las complicaciones fue de 5%, predominando la encefalopatía bilirrubinica (3casos) y kernicterus severo (1 caso). No se reportaron casos fatales (Cuadro 6).

Cuadro 6 Evolución de los neonatos con hiperbilirrubinemia atendidos en el HEODRA, León, 2011-2012.

Evolución	No.	% (n=80)
Complicaciones:		
Encefalopatía bilirrubínica	3	4
Kernicterus (severo)	1	1
Ninguna	76	95
Egreso:		
Vivo	80	100
Muerto	0	0

DISCUSION

Las causas de hiperbilirrubinemia neonatal encontradas en este estudio son similares a las reportadas por la literatura consultada,²⁷⁻³¹ especialmente aquellas características que pueden ser confirmados de forma objetiva en países en desarrollo como la incompatibilidad de Rh/grupo, infecciones neonatales, ictericia por leche materna, ictericia en las primeras 24 horas después del parto y prematurez.

La incidencia de encefalopatías bilirrubinicas encontradas en este estudio es de 4% con estimaciones reales difícil de medir lo que coincide con la literatura reportada en Europa y norte de América¹⁰⁻¹²

La incidencia de kernicterus encontrada en este estudio de 1% es inferior a la reportada por la literatura consultada que oscila de 2% en Francia hasta 27% en los Estados Unidos.¹⁴ Sin embargo, esta comparación puede ser afectada por las diferencias en la cantidad de proveedores de servicios en los diversos países, la accesibilidad al parto institucional, así como por la calidad en el registro hospitalario y la exhaustividad de la muestra. Por lo cual es de suponer que la incidencia de este problema podría ser mayor al reportado en este estudio.

La fototerapia fue la principal estrategia en el manejo de los pacientes, lo cual es consistente con lo reportado por la literatura consultada³² en el sentido que esta es la terapéutica de elección y la más difundida para el tratamiento de la ictericia neonatal, ya que reduce en gran medida el uso de la exanguinotransfusión y la falta de efectos adversos en la evolución de los niños tratados. Aunque un alto porcentaje no se registró fototerapia o exanguino transfusión esto pudo deberse a que al repetir exámenes de laboratorio no había justificación para realizarle dichos procedimientos.

CONCLUSIONES

- ❖ Las principales características maternas fueron las edades entre 20-34 años, nulípara, urbanas, solteras y con 4 o más CPN.
- ❖ Las principales características de los neonatos fueron edad a término, femenino, peso normal, nacidos por vía cesárea y sin depresión respiratoria.
- ❖ El promedio de estancia fue de 2 días y el rango de 1-12 días.
- ❖ Los principales factores de riesgo de hiperrubilinemia fueron: la ictericia durante las primeras 24 horas, incompatibilidad por factor Rh y ABO, leche materna, bajo peso al nacer, prematurez y sepsis.
- ❖ El 35% fueron manejados con fototerapia y 6% con exanguino transfusión.

La frecuencia de las complicaciones fue de 5%, predominando la encefalopatía bilirrubinica (3casos) y kernicterus severo (1 caso). No se reportaron casos fatales.

RECOMENDACIONES

- ❖ Mejorar la organización y el registro de los expedientes clínicos por parte del personal de estadística del HEODRA para disminuir los casos excluidos por falta de su localización y/completamiento.

- ❖ Normatizar la toma de tipo y Rh a todos los recién nacidos y no solo a aquellos con factores de riesgo.

REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Sub committee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatric* 1994; 94: 558–65.
2. Heimler R, et al. Hospital readmission and morbidity following early newborn discharge. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:609–15.
3. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995–8.
4. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995;96:727–9.
5. Soskolne EI, Schumacher R, Fyock C, Young ML, Schork A. The effect of early discharge and other factors on readmission rates of newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:373–9.
6. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2000; 89 (10): 1213–1217.
7. Poland RL. Preventing kernicterus: almost there. *J Pediatr.* 2002;140(4):385–386
8. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics.* 1995; 96 (4 pt 1): 730–733
9. Al Otaibi SF, Blaser S, MacGregor DL. Neurological complications of kernicterus. *Can J Neurol Sci.* 2005; 32 (3): 311–315
10. Bhutani VK, Johnson LH. Urgent clinical need for accurate and precise bilirubin measurements in the United States to prevent kernicterus. *Clin Chem.* 2004; 50 (3): 477–480
11. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* 2005;94(1):59–64
12. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics.* 2004;114(4):917–924
13. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Kernicterus threatens healthy newborns. Disponible en: <http://www.jcaho.org/about+us/news+letters/>

14. American Academ of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
15. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, et al. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:1140–7.
16. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hourspecific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6–14.
17. Oh W, et al. Association between Peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low Barth weight infants. *Pediatrics* 2003, 112 (4): 773-779.
18. Kuzniewicz MW, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr* 2008; 153 (2): 234-240.
19. Huang MS, et al. Risk factor análisis for late-onset neonatal hiperbilirrubinemia in Taiwanese infants. *Pediatr Neonatol* 2009; 50 (6): 261-265.
20. Gamaleldin R, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hiperbilirrubinemia. *Pediatrics* 2011; 128 (4): e925-e930.
21. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. Systembased approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396–403.
22. Kaplan M, Hammerman C. Understanding and preventing severe hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a problem in the developed world? *Clin Perinatol* 2004;31:555–75.
23. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96:730–3.
24. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108:763–5.
25. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics*. 2004;114(4):917–924.
26. Mazzi E. Hiperbilirrubinemia neonatal. Actualización. *Rev Soc Bol Ped* 2005; 44 (1); 26-35.
27. Shapiro SM. Definiton of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *Journal of Perinatology* 2005; 25: 54-59.

28. Moerschel S, et al. A practical approach to neonatal jaundice. *Am Fam Physician* 2008; 77 (9): 1255-1262.
29. Shaw E, Grenier D. Prevention of kernicterus. *Canadian Family Physician* 2008; 45: 575-576.
30. Maisels MJ, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 129 (4): 1193-1198.
31. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatric Review* 2011; 32 (8): 341-349.
32. Parodi JC, et al. Ictericia neonatal: Revision. *Revista de Posgrado de la Via Catedra de Medicina* 151 2005; 151: 9-16.

ANEXOS

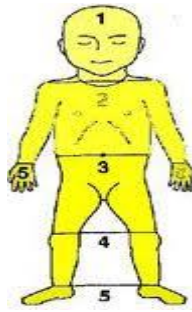


Fig. 1 Escala de Kramer modificada.

- Zona 1: Ictericia de la cabeza y cuello = <5 mg/dL
- Zona 2: Ictericia hasta el ombligo = 5-12 mg/dL
- Zona 3: Ictericia hasta las rodillas = 8-16 mg/dL
- Zona 4: Ictericia hasta los tobillos = 10-18 mg/dL
- Zona 5: Ictericia plantar y palmar = >15 mg/dL

Cuadro 1 Incidencia de kernicterus.

Países	Porcentaje
Estados Unidos de América	27
Singapur	19
Turbia	16
Grecia	8
Taiwán	7
Dinamarca	5
Canadá	3
Japón	3
Reino Unido	3
Francia	2

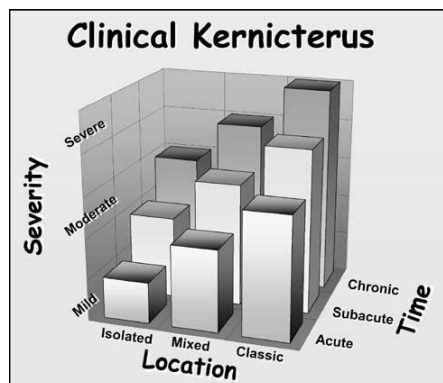


Figura 1. Tres factores importantes en la clasificación de niños y adultos con kernicterus. Las alturas de las barras no representan una relación entre la ubicación y la hora y la gravedad de la respuesta, sino que representan solamente que estos 3 factores, *gravedad, ubicación y tiempo*, puede utilizarse para categorizar clínicamente al kernicterus.

Cuadro 3 Clasificación de la hiperbilirrubinemia neonatal.

1. Incremento en la producción de bilirrubina
<i>Por hemólisis</i>
Incompatibilidad por factor Rh, ABO y grupos menores.
<i>Defectos enzimáticos de los eritrocitos:</i> deficiencia de la G6PD, deficiencia de piruvato-cinasa, porfiria eritropoyética, etc .
<i>Defectos estructurales de los eritrocitos:</i> esferocitosis, eliptocitosis, etc.
<i>Administración de fármacos</i> a la madre (ocitocina, nitrofurantoína, sulfonamidas, bupivacaína) o al niño (dosis alta de vitamina K3, penicilina).
Infecciones y septicemia neonatal.
<i>Por causas no hemolíticas</i>
Céfalohematoma, hemorragias, sangre digerida.
<i>Policitemia:</i> ligadura del cordón umbilical, transfusión feto-fetal, etc.
<i>Aumento de la circulación entero-hepática:</i> ayuno, ingesta oral deficiente, obstrucción <i>intestinal</i> , ictericia por leche materna, etc.
2. Disminución en la captación y conjugación hepática
Ictericia fisiológica
Síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Lucey - Driscoll.
Hipotiroidismo e hipopituitarismo.
Ictericia por leche materna
3. Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina
<i>Infecciones:</i> sepsis, infección de vía urinaria, infecciones peri natales, etc.
<i>Ostrucción biliar:</i> hepatitis neonatal, atresia biliar, quiste del colédoco, etc.
<i>Problemas metabólicos:</i> enfermedad fibroquística, galactosemia, hipotiroidismo, etc.
<i>Anomalías cromosómicas:</i> síndrome de Turner, síndrome de Down.
<i>Drogas:</i> acetaminofen, alcohol, rifampicina, eritromicina, corticosteroides, etc.

Cuadro 4 Factores de riesgo para el desarrollo de la hiperbilirrubinemia severa en niños nacidos con 35 semanas de gestación o más.

Principales factores de riesgo:	Factores de riesgo menores:
Nivel de TcB o BST antes del alta en el rango de riesgo alto.	Nivel de TcB o BST antes del alta en el rango de riesgo alto-intermedio.
La ictericia en las primeras 24 horas después del parto.	Parto en 37 a 38 semanas de gestación.
Incompatibilidad ABO y prueba de Coombs positiva.	La ictericia antes del alta hospitalaria.
Deficiencia de G6PD.	Hermanos que tuvieron ictericia.
Parto en gestación 35 a 36 semanas.	Macrosomía; madre tiene diabetes.
Hermanos que recibieron fototerapia.	Madre mayor de 25 años.
Cefalohematoma o contusión significativa.	Sexo masculino
Lactancia materna exclusiva, sobre todo si no está bien establecido.	
Raza de Asia oriental.	
Otros/combinación:	
Hipotiroidismo, galactosemia.	
Sepsis urinaria.	
Obstrucción biliar: atresia biliar, quiste colédoco, síndrome Dubin-Johnson, síndrome Rotor.	
Drogas: sulisoxazole, estreptomina, cloranfenicol, bencil alcohol.	

G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, bilirrubina transcutánea TcB = bilirrubina transcutanea; BST = bilirrubina sérica total.

Adaptado con el permiso de la American Academy of Pediatrics Subcomité de hiperbilirrubinemia. Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido bebé de 35 o más semanas de gestación corrección [publicada aparece en Pediatrics. 2004; 114 (4): 1138]. Pediatrics. 2004; 114 (1): 301.

Cuadro 5 Factores de riesgo de la neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia.

Enfermedad hemolítica isoimmune.
Deficiencia de G6PD
Asfixia.
Sepsis.
Acidosis.
Albumina < 3.0 ,g/dl

Cuadro 6 Recomendaciones para la prevención de la hiperbilirrubinemia neonatal.²⁸⁻³¹

Promover y apoyar la lactancia materna.
Establecer protocolos de enfermería para la identificación y evaluación de la hiperbilirrubinemia.
Medir los niveles de bilirrubina en los recién nacidos con ictericia en las primeras 24 horas después del parto.
Reconocer que la estimación visual de los niveles de bilirrubina sea incorrecta.
Interpretar los niveles de bilirrubina en función de la edad del niño en horas.
Identificar prematuros (< 37 semanas), alimentados con leche materna y proporcionar una estrecha vigilancia.
Lleve a cabo una evaluación exhaustiva de los riesgos para todos los niños.
Proporcionar a los padres información escrita y verbal sobre la ictericia del recién nacido.
Proporcionar un seguimiento adecuado.
Trate a los recién nacidos, cuando esté indicado, con fototerapia exanguinotransfusión.

Adaptado con el permiso de la American Academy of Pediatrics Subcommittee para la hiperbilirrubinemia. Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 o más semanas de gestación [corrección aparece publicado en Pediatrics. 2004; 114 (4): 1138]. Pediatrics. 2004; 114 (1): 298.

Tabla 7 Diagnóstico diferencial de hiperbilirrubinemia neonatal.

Tipo de hiperbilirrubinemia	Hemólisis presente	Hemólisis ausente
No conjugada	<p>Común:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Grupo sanguíneo <ul style="list-style-type: none"> ○ Incompatibilidad: ABO, ○ Factor Rh, ○ antígenos menores ➤ Infección <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemoglobinopatías: ➤ Talasemia ➤ Defectos de enzima de eritrocitos, <ul style="list-style-type: none"> ○ G6PD, ○ Piruvato quinasa ➤ Trastornos de la membrana de eritrocitos. <ul style="list-style-type: none"> ○ Esferocitosis, ○ Ovalocitosis 	<p>Común:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Ictericia por la leche ➤ Bebé de madre diabética ➤ Hemorragia interna ➤ Ictericia fisiológica ➤ Policitemia <p>Raro:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hipotiroidismo ➤ Inmune <ul style="list-style-type: none"> ○ trombocitopenia ➤ Mutaciones de glucuronil transferasa (es decir, Crigler-Najjar, Gilbert síndrome de Down) ➤ La estenosis pilórica
Conjugada	<p>Común: Infección por citomegalovirus, hiperalimentación, colestasis, hepatitis neonatal, sepsis, TORCH, infección del tracto urinario</p> <p>Raro: Atresia biliar, fibrosis quística, infarto hepático, errores innato del metabolismo (por ejemplo, la galactosemia, tirosinosis)</p>	

G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa;

TORCH = toxoplasmosis, otros virus, rubéola, citomegalovirus, herpes (simple) virus.

Adaptado con el permiso de Gowen CW Jr. anemia e hiperbilirrubinemia. en: Kliegman R. Nelson Fundamentos de Pediatría. 5ª ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2006:318.

Tabla 8 Evaluación de laboratorio de la hiperbilirrubinemia en Neonatología.

Indicación	Valoración
La ictericia en las primeras 24 horas. La ictericia excesiva para la edad del bebé. Recibir fototerapia o BST nivel aumenta rápidamente	Nivel de BST o nivel TcB. Nivel de BST o nivel TcB. Tipo de sangre y pruebas de Coombs. CBC y frotis de sangre periférica. Nivel de bilirrubina conjugada. Considerar conteo de reticulocitos; G6PD y niveles del final de la espiración de monóxido de carbono (corregido) Repetir BST a las 4 y 24 horas.
Nivel de BST al umbral de transfusión o no respuesta a la fototerapia. Elevado nivel de bilirrubina conjugada.	Conteo de reticulocitos; G6PD, albumina, y niveles del final de la espiración de monóxido de carbono (corregido)
Ictericia prolongada (más de 3 semanas) o en el niño enfermo.	Cultivo de orina, análisis de orina. Considere la evaluación de posible sepsis. Niveles de BST y de bilirrubina conjugada Verificar los resultados de la tiroides del recién nacido y tamizaje de galactosemia.

RSC = recuento sanguíneo completo; G6PD = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TcB = bilirrubina transcutánea; TSB = bilirrubina sérica total.

Adaptado con el permiso de la American Academy of Pediatrics Subcommittee en Hiperbilirrubinemia. Manejo de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos de 35 o más semanas de gestación corrección [publicada aparece en Pediatrics. 2004; 114 (4): 1138]. Pediatrics. 2004; 114 (1): 300.

Cuadro 9 Recién nacido sano de Término.

Edad (hs)	Considerar Fototerapia	Fototerapia	Exanguino-tranfusión
≤ 24	---	---	---
25 – 48	≥ 12*	≥ 15*	≥ 20*
49 – 72	≥ 15*	≥ 18*	≥ 25*
> 72	≥ 17*	≥ 20*	≥ 25*

*Bilirrubina sérica en mg/dl.

Cuadro 10 Recién nacido sano entre 35 y 37 semanas de edad gestacional.

Edad (hs)	Considerar Fototerapia	Fototerapia	Exanguino-tranfusión
≤ 24	---	---	---
25 – 48	≥ 10*	≥ 12*	≥ 20*
49 – 72	≥ 12*	≥ 15*	≥ 20*
> 72	≥ 15*	≥ 17*	≥ 20*

*Bilirrubina sérica en mg/dl.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Comportamiento clínico de hiperbilirrubinemia en
neonatos atendidos en el HEODRA, León, durante 2011-2012.

I. Datos maternos generales:

1. Ficha No.: _____
2. Número de expediente: _____
3. Edad materna: _____
4. Paridad: _____
5. Procedencia: a) Urbano b) Rural
6. Estado civil: a) Soltera b) Casada/acompañada
7. Controles prenatales: _____

II. Datos del recién nacido:

10. Fecha de ingreso: _____/_____/_____
11. Fecha de ingreso: _____/_____/_____
12. Edad en horas al egreso: _____
13. Sexo: a) Masculino b) Femenino
14. Edad gestacional (semanas): _____
15. Peso al nacer (gramos): _____
16. Apgar al 1 y 5 minutos: _____/_____
17. Vía de nacimiento: a) Cesárea b) Vaginal
18. Recibió lactancia materna exclusiva: a) Si b) No

III. Clasificación de la hiperbilirrubinemia:

15. Parámetros para comprobar la hiperbilirrubinemia (marque las opciones):
 - a. Ictericia durante las primeras 24 horas de vida.
 - b. Ictericia por más de 7 días en neonato a término o más de 14 días en el prematuro.
 - c. Incremento de la bilirrubina sérica más de 5 mg/dL/día.
 - d. Bilirrubina directa mayor a 2 mg/dL o más del 20% de la bilirrubina sérica total.
 - e. Bilirrubina total mayor de 15mg/dL en el neonato a término
16. Hiperbilirrubinemia severa: a) Temprana b) Tardía

IV. Causalidad de la hiperbilirrubinemia:

17. Causa de la hiperbilirrubinemia: _____
18. Factores de riesgo:
 - a. Bajo peso al nacimiento
 - b. Hipoglucemia
 - c. Asfixia perinatal
 - d. Ictericia en las primeras 24 horas
 - e. Acidosis metabólica
 - f. Infecciones
 - g. Hemólisis
 - h. Hipotermia - Frío

- i. Hipoalbuminemia
- j. Drogas que compiten por la unión a albúmina
- k. Distrés respiratorio
- l. Otros (especifique): _____

V. Manejo de la hiperbilirrubinemia:

19. Exámenes complementarios (Marque y especifique la información)

- a. Tipo y Rh sanguíneo materno: _____
- b. Tipo y Rh sanguíneo neonato: _____
- c. Bilirrubina sérica total: _____
- d. Bilirrubina directa: _____
- e. Hematocrito: _____
- f. Hemoglobina: _____
- g. Recuento de reticulocitos: _____
- h. Prueba de Coombs (Directo/indirecto): _____ / _____
- i. Frotis sanguíneo: _____

20. Niveles de bilirrubina y tratamiento específico:

Edad (horas)	Bilirrubina (mg/dL)	Fototerapia*	Exanguinotransfusión*	Tratamiento farmacológico**
≤ 24				
25 – 48				
49 – 72				
> 72				

* Marque con una “X” si aplica.

** Especifique fármaco, dosis, vía y duración.

VI. Evolución:

21. Complicaciones:

- a. Encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda
- b. Kernicterus o toxicidad crónica
- c. Ninguna

22. Gravedad del kernicterus:

- a. Leve
- b. Moderado
- c. Severo
- d. Sin dato

23. Egreso del seguimiento:

- a. Vivo
- b. Muerto