

ICTERICIA NEONATAL

Autor:

Dr. Luis Ahumada M.P.N° 17826/8

Esp. en Neonatología M.E.N° 6945

Esp. en Pediatría M.P.N° 8880

Hospital Misericordia

Sanatorio Allende

Introducción

La ictericia, color amarillento de la piel, es un signo clínico que ocurre en la mayoría de los bebés recién nacidos. Es además, la principal causa de reingreso posalta en neonatología. A diferencia de otras edades, en un alto porcentaje representa un evento benigno, pero debido a su potencial toxicidad sobre el sistema nervioso, los recién nacidos (RN) deben ser controlados para identificar precozmente a aquellos niños que podrían desarrollar hiperbilirrubinemia severa y, más raramente, la encefalopatía aguda por bilirrubina o kernicterus (secuelas neurológicas por hiperbilirrubinemia). Es además, esencial identificar a los niños con aumento de la fracción conjugada de la bilirrubina ya que están en riesgo de padecer atresia de vías biliares y cuyo tratamiento oportuno (antes de las 6 semanas) mejoran el pronóstico a largo plazo de esta patología.

Definición:

La ictericia se manifiesta a través de la coloración amarilla de la piel y la esclerótica como resultado del aumento en sangre de la bilirrubina total (BT). La forma neonatal más común es por elevación de la bilirrubina no conjugada o indirecta (BI)).

Clasificación según grado de severidad

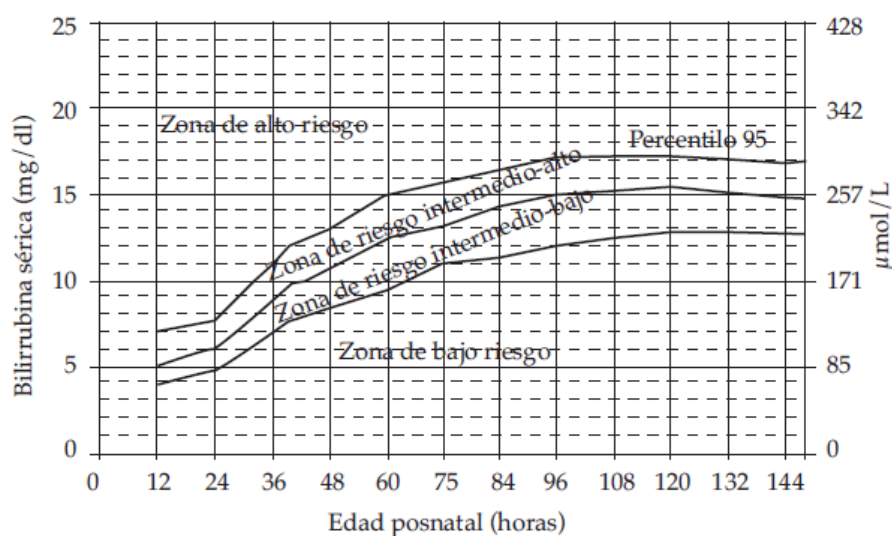
Según el pico máximo alcanzado de BT en los primeros días de vida se puede clasificar como:

- SIGNIFICATIVA (IS): mayor 17 mg% ó mayor del Percentilo 95(>72 horas).
- SEVERA: mayor 20 mg% (luego de las 72 horas de vida).
- EXTREMA: mayor 25 mg% (luego de 72 horas de vida) Incidencia: 1 en 650–1,000 RN .
- PELIGROSO: mayor 30 mg% (luego de 72 horas de vida). Incidencia: 1 en 10,000 RN.

Epidemiología

La real incidencia de IN es difícil de determinar por los diferentes puntos de corte utilizados y distintas poblaciones. En 1999, Bhutani y col. realizaron un importante estudio determinando niveles de BT hora-específicas, percentiles según edad posnatal y riesgo de padecer ictericia significativa de acuerdo a los niveles de BT prealta. (ver figura 1). Un trabajo realizado en Córdoba, demostró que 5% de los RN desarrollaban IS y que un 2% de los mismos requirieron luminoterapia.

FIGURA 1. Nomograma de Bhutami



Etiología y Fisiopatogenia

La IN fisiológica resulta de la ocurrencia de 2 fenómenos:

- La menor vida media y la mayor masa de glóbulos rojos en el RN que determina un mayor aporte de hemoglobina y por lo tanto, producción de BT.
- Disminución de la capacidad excretoria hepática debido a menores concentraciones de la proteína (ligandina) fijadora de BI y de actividad disminuida de la glucuroniltransferasa. Esta enzima es responsable de la glucuronización de la bilirrubina, su hidrosolubilidad y por lo tanto, la posibilidad de excreción biliar.

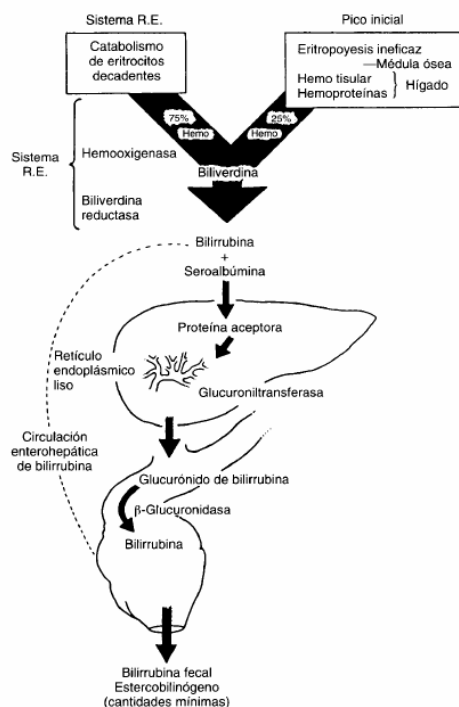


Figura N°2: Metabolismo de la Bilirrubina en el Recién Nacido.

Cuadro N°1: Causas de Hiperbilirrubinemia Conjugada

1. Excesiva Producción de Bilirrubina
 - a. Incompatibilidad Sanguínea
 - i. Isoinmunización Rh
 - ii. Incompatibilidad ABO
 - iii. Incompatibilidad de subgrupos
 - b. Anormalidades de las enzimas de los glóbulos rojos
 - i. Deficiencia de Glucosa-6-P-Deshidrogenasa
 - ii. Deficiencia de Piruvato quinasa
 - iii. Sepsis
 - c. Defectos de la Membrana de los GR
 - i. Esferocitosis hereditaria
 - ii. Eliptocitosis
 - iii. Poiquilocitosis
 - d. Sangrado Extravascular
 - i. Cefalohematoma
 - ii. Otros hematomas
 - e. Poliglobulia
 - f. Hemangiomas
2. Alteración de la conjugación o excreción
 - a. Deficiencia Hormonal
 - i. Hipotiroidismo
 - ii. Hipopituitarismo
 - b. Trastornos en el metabolismo de la bilirrubina
 - i. Síndrome Crigler-Najjar Tipo 1
 - ii. Síndrome Crigler-Najjar Tipo 2 (enfermedad de Arias)
 - iii. Enfermedad de Gilbert
 - iv. Síndrome de Lucey-Driscoll
 - c. Circulación Enterohepática aumentada
 - i. Exageración de la Ictericia Fisiológica: privación nutricional
 - ii. obstrucción Intestinal, estenosis pilórica
 - iii. Ileo, tapón meconial, fibrosis quística

Disfunción Neurológica Inducida por Bilirrubina (BIND)

La Bilirrubina no conjugada es una neurotoxina. En concentraciones excesivamente altas puede causar daño permanente del sistema nervioso central. Esta condición es llamada Encefalopatía crónica bilirrubínica o “kernicterus”. La posibilidad de daño neurológico no sólo depende del nivel de BI sino de otros factores que favorecen el transporte por la barrera HE. (cuadro N°2)

Cuadro N°2: Factores asociados a neurotoxicidad por Hiperbilirrubinemia

<ul style="list-style-type: none"> ● ASFIXIA ● HIPERTERMIA ● SEPTICEMIA ● HIPOALBUMINEMIA ● ACIDOSIS RESPIRATORIA Y METABÓLICA 	<ul style="list-style-type: none"> ● MALNUTRICIÓN ● HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA. ● HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA. ● BAJA EDAD GESTACIONAL. ● BAJO PESO DE NACIMIENTO. ● HEMÓLISIS EXCESIVA.
---	---

● **Manifestaciones clínicas.**

Momento de Presentación

Por lo general, la presentación es en el segundo o tercer día de vida. La ictericia visible durante las primeras 24 horas de vida es probablemente no fisiológica, y requiere evaluación y manejo especial. Igualmente, los bebés que presentan ictericia después de 3-4 días de vida pueden requerir un examen más detenido y la supervisión adecuada. En los recién nacidos con ictericia severa o ictericia que continúa más allá de las primeras 1-2 semanas de vida (tardía o prolongada), los resultados de la pesquisa neonatal deben ser revisado para descartar galactosemia, hipotiroidismo congénito o enfermedades hemolíticas. Además, se debe establecer la evolución del peso y la adecuación de la lactancia materna. La frecuencia de las deposiciones y la eliminación de orina colaboran en sospechar inadecuada lactancia materna. En cuanto al color de las heces, si están pálidas o blancas nos hacen sospechar en colestasis (descartar Atresia VB).

Anamnesis:

- Hermano anterior con ictericia en el período neonatal en particular los que requirieron tratamiento.
- Otros miembros de la familia con ictericia o antecedentes familiares de síndrome de Gilbert o de enfermedad hepática.
- Anemia, esplenectomía o cálculos biliares en miembros de la familia o herencia conocida para trastornos hemolíticos (esferocitosis, degranocitosis, Deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Dehidrogenasa, etc.).
- Infección durante el embarazo (TORCHS u otras).
- Consumo materno de drogas.
- Tiempo del clampeo del cordón umbilical.
- Trauma del nacimiento, con hematomas, equimosis, hemorragia suprarrenal, etc.

Examen Físico

- Pérdida de color de las heces
- Mayor pérdida de peso que la esperada.
- Síntomas y/o signos de desnutrición y/o deshidratación.
- Síntomas y/o signos de hipotiroidismo.
- Síntomas y/o signos de enfermedad metabólica (por ejemplo, galactosemia).

- Valoración del nivel de ictericia de acuerdo al examen físico (ver figura 3). Existen otras formas no invasivas más objetivas que el examen de la piel. Entre los distintos dispositivos existe el icterómetro y el bilirrubinómetro transcutáneo
- Hepatoesplenomegalia, petequias y microcefalia hacen sospechar infección congénita o sepsis o enf. hematológicas, en especial anemias hemolíticas.

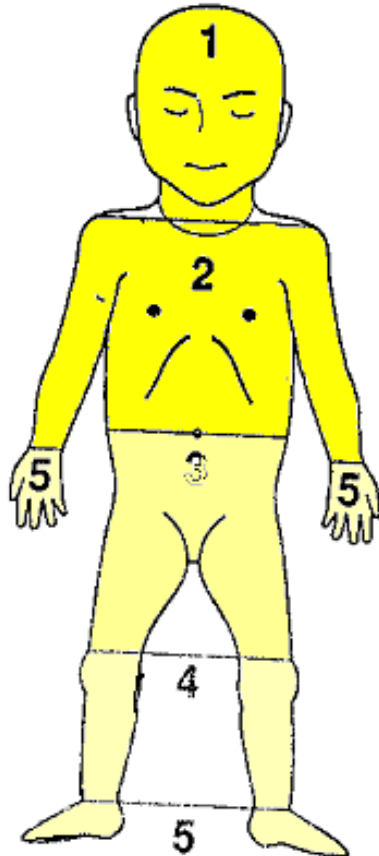


Figura 3: Evaluación del nivel de BT según la zona corporal que alcance la ictericia. 1: 4 a 8mg%, 2: 5 a 12 mg%, 3: 8 a 16 mg%, 4: 11 a 18 mg%, 5: mayor 15 mg%.

Pruebas complementarias

1. Laboratorio

Dosaje en sangre de Bilirrubina Total (BT), BI y BD.

Estudios adicionales para Ictericia Significativa: Grupo de sangre, RH y Prueba de Coombs, Hemograma completo con Recuento de Reticulocitos. Morfología eritrocitaria, Urocultivo. Si se sugieren enf. Hepatocelular: Pruebas de Función Hepática (GOT/GPT, GGT, Fenil alanina, APP, etc). TORCHS: Pruebas serológicas específicas. Metabólicas: sustancias reductoras en orina (galactosemia). Pesquisa neonatal: TSH, GAL, FAL, etc. Otros estudios para descartar enfermedad sistémica.

2. Diagnóstico por imágenes

Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de Cerebro

La afectación del Globo Pálido con o sin anomalías en los núcleos subtalámicos es casi patognomónico de kernicterus.

Potenciales evocados auditivos (BERA):

La conducción auditiva puede estar ausente o anormal y ser la única manifestación secuelar de la IN. Las otoemisiones acústicas (OEA) realizadas en el período neonatal pueden no estar alteradas a pesar de daño extenso del nervio auditivo por hiperbilirrubinemia.

Síndrome de disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND)

Un rango amplio de disturbios neuromotores que incluyen: alteraciones visomotoras, auditivas, del lenguaje y de la cognición. La encefalopatía bilirrubínica aguda puede ser evaluada por el score BIND para RN > 34 semanas de EG (Ver cuadro N°3).

Cuadro N°3: Severidad de la Encefalopatía Bilirrubínica Aguda

Signos	Estado de sueño	Leve	Moderado	Avanzado
Puntuación		1	2	3
Mental	<ul style="list-style-type: none"> ● Despierto ● Sueño 	Agitado Pobre despertar	Irritable Letárgico	Convulsiones Semicoma
Tono	<ul style="list-style-type: none"> ● Despierto ● Sueño 	Hipertonía a hipotonía	Arqueado Flácido	Opistótonos flácido
Llanto	<ul style="list-style-type: none"> ● Despierto ● Sueño 	Agudo Débil	Chillón Quejumbroso	Inconsolable Casi ausente
SCORE	1-9	1-3	4-6	7-9

La encefalopatía bilirrubínica crónica o kernicterus, es el estado secuelar producido por la hiperbilirrubinemia. Sus manifestaciones principales se detallan en el cuadro N° 4 .

Cuadro N°4: Manifestaciones del Kernicterus

- Tono: Distonía (Hiper/hipotonía).
- Movimientos extrapiramidales: Atetosis, Corea, Hiperquinesis.
- Auditivo: hipoacusia neurosensorial y del procesamiento central (tronco encefálico).
- Oculares: limitaciones en la mirada, en el enfocar y el reconocimiento.
- Dentales: displasias enamel de dientes desiguales.
- Trastornos cognitivos.

Manejo de la Hiperbilirrubinemia (Academia Americana de Pediatría 2004, con clarificaciones del 2009, Reino Unido 2010).

Cuadro Nº 5: Resumen de las recomendaciones de la AAP 2004

1. Promover y apoyar la lactancia materna exclusiva.
2. Establecer protocolos para la identificación y la evaluación de la hiperbilirrubinemia en la internación conjunta madre-hijo normal.
3. Medir la bilirrubina sérica total (BT) o transcutánea (BTc) en lactantes con ictericia en las primeras 24 horas.
4. Reconocer que la estimación visual del grado de ictericia puede conducir a errores, sobre todo en lactantes con pieles oscuras.
5. Interpretar todos los niveles de bilirrubina de acuerdo con la edad en horas del bebé.
6. Reconocen que "los lactantes con menos de 38 semanas gestación, en particular los que son amamantados, están en mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia y requieren una vigilancia más estrecha y mayor seguimiento.
7. Realizar una evaluación sistemática de todos los lactantes antes del alta por el riesgo de hiperbilirrubinemia severa.
8. Proveer a los padres información escrita y verbal acerca de la ictericia neonatal.
9. Proporcionar un seguimiento adecuado en función de la evaluación del riesgo.
10. Tratar a los recién nacidos, cuando esté indicado, con fototerapia o exsanguínotransfusión.

Aclaraciones AAP 2009:

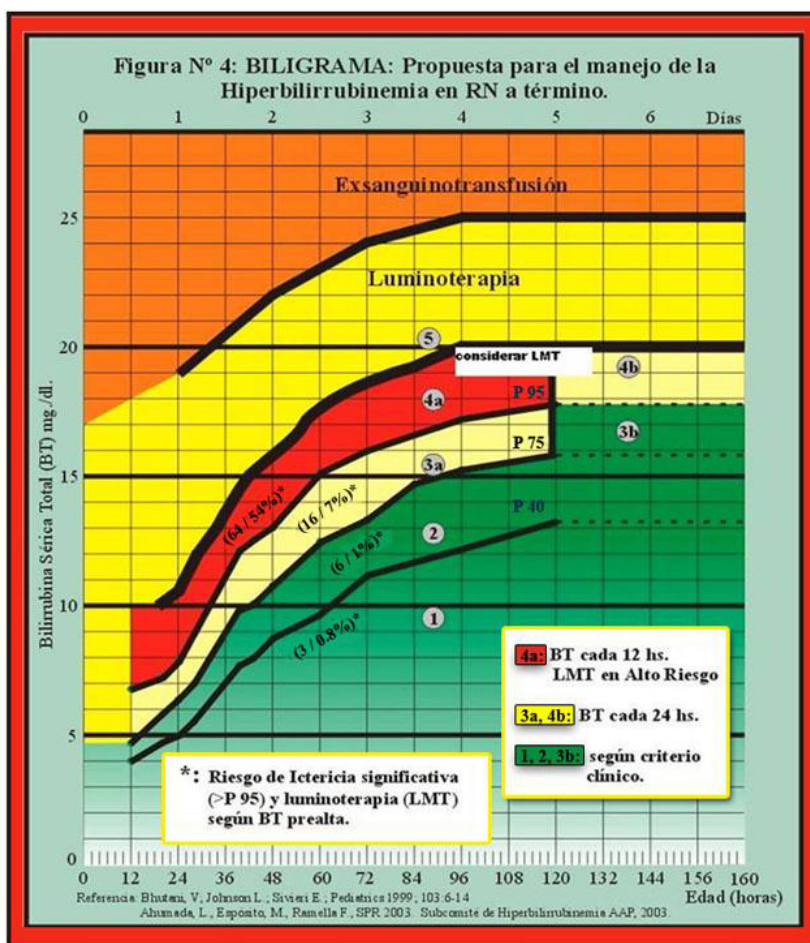
Factores de riesgo importantes para severa Hiperbilirrubinemia

- Bilirrubina sérica o transcutánea prealta en la zona de riesgo alta o intermedia alta
- Baja edad gestacional
- Lactancia exclusiva, especialmente si no es efectiva y hay excesiva pérdida de peso
- Ictericia en las primeras 24 horas
- Enfermedad hemolítica isoimmune u otra (ej, déficit de G-6-P)
- Hermano previo con ictericia
- Cefalohematoma u otro sangrado significativo
- Raza asiática

Factores de riesgo para neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia

- Enfermedad hemolítica isoimmune
- Déficit de Glucosa 6 fosfato
- Asfixia
- Sepsis
- Acidosis
- Albúmina menor a 3

Basado en las recomendaciones del 2004 y en datos epidemiológicos locales, realizamos el siguiente esquema que permite simplificar y resumir las guías. (ver figura N° 4 y aclaraciones cuadro N°5). Este cuadro puede tenerse a mano para recordar el manejo según el nivel de BT y la presencia de factores de riesgo. Se puede ver a qué nivel se requerirá Luminoterapia (LMT) y Exsanguinotransfusión (EST). Tener en cuenta que si el prematuro o tiene patologías predisponentes estos puntos de corte deben disminuirse entre 2 y 3 mg%.



Evaluación:

Riesgo de Ictericia significativa:

Antec. Fliares de ictericia (LMT/EST) o hemólisis, 34-38 sem. EG, asiáticos, Poliglobulia, Ictericia visible <24 hs de vida, Hemólisis (ABO incompat, G6PD), cefalohematoma, LH exclusiva, incremento BT >0,2mg%/h.

Mayor P95 (zona 4): descartar hemólisis: Historia Clínica y Examen Físico, Grupo Rh CD, citológico con reticulocitos. ETCOc y G6PD si está disponible.

Si requiere LMT/EST: agregar Bilirrubina Directa, Albúmina, Orina y sustancias reductoras, valoración de sepsis.

Tratamiento:

Alto riesgo: Asfixia, SDR, letargia, Inestabilidad Térmica, sepsis, Acidosis, Albúmina <3.4 mg%. Enfermedad Isoinmune (Rh, ABO, otro), Def. G6PD.

Luminoterapia (LMT): se puede indicar en Zona 4 (tratar o seguir hasta Zona 5 pueden ser opciones legítimas). Sobre todo considerar LMT en zona 4 si no puede asegurarse seguimiento estricto.

Exsanguinotransfusión (EST): para 35-37 sem: descender 3-4 mg% el nivel fijado y 2 mg% si se agrega alto riesgo. Para ayudar a decidir EST: medir radio Bilirrubina/Albúmina (B/A):

>37 sem = >8, Alto riesgo ó 35-37 sem. = >7.2, 35-37 + Alto riesgo = >6.8.

Otros Tratamientos:

en Isoinmune: Considerar IVIG 0.5-1 g/Kg en 2 horas y repetir en 12hs.

Zona 5 y LMT: Alimentar cada 2-3 hs. **Seguimiento:** BT >25 mg%: solicitar BT cada 2-3 hs., 20-25mg%: cada 3-4 hs. <20 cada 4-6 hs. Si descende cada 12 hs hasta suspender LMT= <14 mg%. Rebote considerar a las 24 hs de suspender LMT.

Cuadro N° 6 ; Aclaraciones del Biligrama (parte posterior)

Exsanguinotransfusión (EST)

En general se calculan 2 vollemias de intercambio, como máximo por procedimiento, pero la cantidad a intercambiar se fija de acuerdo a la situación clínica de cada paciente. Los posibles efectos adversos se señalan en el cuadro N° 6. Con los nuevos equipos de LMT (LED) cada vez asistimos a la realización de menos procedimientos de EST.

Cuadro N°6: Complicaciones de exsanguinotransfusión

- Trombocitopenia
- Complicaciones trombo-embólicas, y de vena porta
- Perforación de vena umbilical o portal
- Enterocolitis Necrotizante
- Arritmias y Paro cardiorrespiratorio
- Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia
- acidosis respiratoria y metabólica, alcalosis metabólica de rebote
- Enfermedad Injerto versus huésped.
- Infección VIH, hepatitis B and C.
- Complicaciones de la transfusión sanguínea

Terapia Inmunoglobulina EV Este tratamiento ha demostrado reducir la necesidad de EST en casos de incompatibilidad ABO o Rh. La dosis es de 0,5-1 gr/kg/dosis y se puede repetir a las 12 horas en niños con niveles cercanos de EST.

Indicación de tratamiento en Prematuros: Existen curvas según EG. Consultar: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821> (última revisión 19/05/20). Recordar que para transformar los valores en mg% se debe dividir por 17,1.

Primer Nivel de Atención

Promoción de la Alimentación con Leche Humana

La estimulación y el apoyo a la lactancia materna son las medidas más importantes de prevención primaria de la IS. Se sugiere la puesta al pecho 8-12 veces por día los primeros días de vida hasta que la lactancia esté bien establecida. Esto implica alimentar al neonato cuando dé los primeros signos de despertarse y buscar el pecho (no esperar a que llore). Puede haber un inadecuado aporte calórico o deshidratación cuando la lactancia materna se realiza en forma inadecuada y esto puede contribuir, no sólo a producir hiperbilirrubinemias altas sino también a factores que agravan el compromiso neurológico (deshidratación, acidosis, hipoglucemias, etc). Un aporte adecuado disminuye la circulación enterohepática y por lo tanto, la bilirrubinemia. No se recomienda la suplementación de rutina con agua o agua con dextrosa, para los bebés amamantados que no estén deshidratados. En conclusión, proporcionar el apoyo y asesoramiento adecuado a las madres lactantes aumenta la probabilidad que la lactancia sea un éxito y previene la hiperbilirrubinemia. Esto debe incluir información escrita y consejería en lactancia materna previo al alta.

Estadías Hospitalarias y control posalta adecuados:

La mayoría de los RN que presentaron kernicterus, en las publicaciones internacionales, habían sido alimentados con lactancia exclusiva, se les había dado el alta antes de lo recomendado y no habían tenido una adecuada supervisión posalta.

Actualmente, el Ministerio de Salud de la Nación recomienda estancias hospitalarias de 48 horas como mínimo en partos vaginales y primer control posalta, a las 48-72 horas en todos los RN.

Evaluación sistemática del Riego Preatla: niveles de bilirrubina y factores de riesgo

Se debe evaluar en forma sistemática a todos los RN en el momento del alta para establecer el riesgo potencial de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa o grave (>17 mg/dl). Esta valoración se realiza de 2 maneras:

1. Determinación de bilirrubina sérica o transcutánea antes del alta, que puede realizarse con la misma extracción hecha al recién nacido para la pesquisa metabólica y evaluación con nomogramas (que establecen riesgo en forma hora-específico).
2. Estimación de factores de riesgo.
 - Recién nacido < 38 semanas de gestación.

- Ictericia significativa en hermanos.
- Ictericia presente antes del alta.
- Alimentación a pecho (insuficiente).

Segundo Nivel de Atención

Evaluación de causas frecuentes de etiología e internación para Luminoterapia.
Servicio de Neonatología nivel 2.

Tercer Nivel de Atención

Evaluación de causas poco frecuentes y potencialmente fatales de IN.
Internación por Hidrops Inmunológico, anemia severa, BIND, Prematurez extrema con IN, Indicación de EST. Servicio de Neonatología de referencia nivel 3 A o B.

Bibliografía

1. Ahumada LA. **Ictericia**. Pediatría clínica I / editores: Gomila, A Armelini P, y col. 1a ed. - Córdoba: EDUCC - Editorial de la Universidad Católica de Córdoba ISBN 978-987-626-205-7, 2012. Sección VII Feto y Recién Nacido. Pag. 365- 374.
2. WATCHKO J. **Neonatal Indirect Hyperbilirubinemia and Kernicterus**. [edited by] Christine A. Gleason, Sandra E. Juul. AVERY'S DISEASES OF THE NEWBORN, TENTH EDITION ISBN: 978-0-323-40139-5 2018 by Elsevier Inc. .Chapter 84 1198-1218.
3. Mitra S et al. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. British Journal of Hospital Medicine, December 2017, Vol 78, No 12 699- 704.
4. M. Jeffrey Maisels. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 15 (2010) 129–135.
5. Wong R et al. Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. Up to date, 2010: 1-13. <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-etiology-of-unconjugated-hyperbilirubinemia>.