

## Ictericia neonatal



J. J. Morell Bernabé<sup>1</sup>, V. M. Yanguas Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra. EAP Zona Centro. Badajoz. España.

<sup>2</sup>MIR Medicina Familiar y Comunitaria. CS San Roque. Badajoz. España.

### PUNTOS CLAVE

- La ictericia es un proceso común en recién nacidos sanos durante la primera semana de vida.
- La estimación visual de la ictericia puede llevar a errores en la valoración de hiperbilirrubinemia neonatal significativa en los primeros días de vida.
- Las principales causas de ictericia en el periodo neonatal son la ictericia fisiológica y la ictericia por leche materna.
- La ictericia visible en las primeras 24 horas de vida es siempre patológica.
- Los recién nacidos con dificultades para iniciar una lactancia materna exclusiva efectiva tienen riesgo de incrementar los niveles de bilirrubinemia.
- La lactancia materna puede prolongar la ictericia fisiológica hasta el segundo mes de vida; el diagnóstico de ictericia por leche materna precisa descartar otras causas.
- Los casos de ictericia prolongada deben evaluarse siempre, descartando en primer lugar la colestasis neonatal.
- La colestasis neonatal es una urgencia diagnóstica ya que el pronóstico depende de un tratamiento precoz.

hasta el 80% de los prematuros durante la primera semana de vida<sup>1</sup>.

Aunque mayoritariamente se trata de un hecho fisiológico que cursa como un proceso benigno y autolimitado, es importante saber identificar a los RN que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia grave o precisar tratamiento inmediato. El alta precoz en las maternidades y el hecho de que el pico máximo de bilirrubina se alcance entre el tercer y el sexto día de vida (y hasta en una semana en RN pretérmino de 35-38 semanas de gestación) sitúa el problema de valoración y seguimiento de la ictericia neonatal en Atención Primaria<sup>2</sup>.

Por ello, es importante considerar: a) cuando la ictericia de un RN puede deberse a una causa patológica (tabla 1)<sup>3</sup>; b) cuáles son los RN de mayor riesgo; c) en qué casos es suficiente un seguimiento clínico de la ictericia o, por el contrario, cuándo es necesario realizar determinaciones de bilirrubina sérica y otras pruebas complementarias.

### Ictericia fisiológica del recién nacido

Está causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto secundaria a inmadurez hepática y a la suma de una serie de factores que determinan mayor producción de bilirrubina en el neonato: poliglobulia, menor vida media de los hemátios, aumento de la circulación enterohepática, etc.

### CONCEPTO. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La ictericia es un signo clínico caracterizado por la pigmentación amarillenta de la piel y mucosas ocasionada por un aumento del nivel de bilirrubina sérica. Clínicamente, se observa en el recién nacido (RN) cuando la bilirrubinemia sobrepasa la cifra de 5 mg/dl.

Se trata de una condición común en el periodo neonatal, que puede afectar a un 40-60% de los nacidos a término y

Tabla 1. Criterios de ictericia patológica en el periodo neonatal

- Ictericia clínica evidente en las primeras 24 horas de vida
- Incremento de la concentración de bilirrubina total > 5 mg/dl al día
- Bilirrubina total mayor de 14 mg/dl en el recién nacido a término (> 17 mg/dl en aquellos alimentados con leche materna)
- Bilirrubina conjugada o directa > 2 mg/dl o > 20% de bilirrubina total
- Ictericia clínica persistente, que dura:
  - Más de una semana en el recién nacido a término (excepto si recibe lactancia materna, en cuyo caso puede durar tres semanas o más)
  - Más de dos semanas en el recién nacido pretérmino
- Ictericia asociada a otros síntomas

Se caracteriza por ser: monosintomática y a expensas, de forma casi exclusiva, de bilirrubina indirecta; visible a partir del segundo día de vida, se resuelve antes de siete o diez días en el RN a término (dos semanas en el prematuro); y leve (los niveles de bilirrubina sérica alcanzan valores máximos de 13 mg/dl en el RN a término—hasta 17 mg/dl en aquellos alimentados con leche materna—)<sup>3</sup>. Normalmente, no requiere tratamiento.

### Ictericia prolongada

Es la ictericia que persiste más allá de los primeros 14 días en nacidos a término y de 21 días en prematuros; se observa con frecuencia en bebés alimentados con lactancia materna.

Pero la ictericia prolongada puede ser, también, secundaria a una enfermedad hepatobiliar subyacente y debe evaluarse cuidadosamente<sup>1</sup>. Tiene especial importancia descartar la ictericia colestásica, que siempre es patológica y precisa una identificación precoz, ya que conlleva daño hepático o de vías biliares y requiere tratamiento quirúrgico urgente<sup>4</sup>.

### Ictericia de aparición tardía

Por último, la ictericia de aparición tardía, que es aquella que se presenta después de la primera semana de vida. Debe hacernos pensar en otras posibles causas de ictericia y evaluar las condiciones generales del niño, buscando signos de infección o de colestasis (presencia de coluria y acolia).

### Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia<sup>1</sup>

Hay evidencias para considerar que hay un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia significativa en aquellos RN con:

- Edad gestacional < 38 semanas.
- Ictericia visible en las primeras 24 horas de vida.
- Historia familiar de hermano que precisó fototerapia para tratar una ictericia neonatal.

Las guías clínicas actuales también consideran “la intención de la madre para dar lactancia materna exclusiva” como un factor de riesgo asociado, ante la eventualidad de que un aporte calórico inadecuado por dificultades o retraso en el inicio de la lactancia pueda ser causa de un incremento mayor en los valores de bilirrubina indirecta. Esta recomendación tiene el sentido práctico de promover y adoptar las medidas de apoyo necesarias para asegurar una lactancia materna exitosa desde las primeras horas de vida (tanto en paritorio como en las diversas estancias hospitalarias y tras el alta de la maternidad).

Otros factores como la etnia (raza negra u origen asiático oriental) o la presencia de cefalohematoma se han

asociado tradicionalmente con hiperbilirrubinemia, pero no hay datos concluyentes para considerarlos factores de riesgo.

## CAUSAS DE ICTERICIA NEONATAL

Las causas más frecuentes de ictericia en el periodo neonatal son la ictericia fisiológica y la ictericia por leche materna; y las patologías de mayor relevancia clínica: la incompatibilidad de grupo sanguíneo cuando hay ictericia precoz y la ictericia colestásica en las formas prolongadas. Sin embargo, otras muchas circunstancias pueden producir ictericia en esta época de la vida (tabla 2)<sup>3,5</sup>.

### Ictericia por leche materna

La prolongación de la hiperbilirrubinemia indirecta hasta el mes de edad en RN a término y sanos que son alimentados al pecho se considera otra forma habitualmente benigna de ictericia neonatal; aunque puede superponerse a otras causas de ictericia.

Se han postulado diversos mecanismos patogénicos relacionados con la presencia de algunos factores en la leche materna, como niveles elevados de beta-glucuronidasa, que favorecería un aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina, o un mayor contenido en grasas (lipasas), que dificultaría su excreción hepática<sup>5</sup>.

Se trata de una ictericia asintomática (RN sano que se alimenta bien), de inicio entre el tercer y el sexto día de vida y resolución lenta (puede prolongarse hasta el segundo mes de vida). Aunque algunos casos pueden alcanzar valores altos de bilirrubina (hasta 20 mg/dl en la segunda o tercera semana), el diagnóstico es clínico tras la exclusión de otras causas; y no requiere tratamiento específico.

### Enfermedad hemolítica perinatal (incompatibilidad materno-fetal de grupo sanguíneo)

Es consecuencia de una isoimmunización materna, en la que se desarrollan anticuerpos contra antígenos de membrana de los hematíes fetales, en respuesta a un contacto previo de la madre con dicho antígeno. Se manifiesta con ictericia visible en el primer día de vida y es siempre patológica.

Los neonatos con hemólisis por *isoimmunización Rh* presentan anemia e ictericia graves, con elevación rápida de bilirrubina, difícil de controlar con fototerapia, y riesgo alto de daño neurológico. La *incompatibilidad ABO* puede causar una hemólisis menos intensa.

Tabla 2. **Causas de ictericia neonatal**

<p>Se pueden clasificar según el tipo de bilirrubina predominante y el momento o edad de aparición</p> <p><b>Hiperbilirrubinemia indirecta</b></p> <p><b>A. Ictericia de aparición muy precoz, en el primer día de vida (siempre patológica)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incompatibilidad materno-fetal de grupo sanguíneo (Rh, ABO o subgrupos)</li> <li>• Infección intrauterina</li> </ul> <p><b>B. Ictericia de aparición precoz (2.º-7.º día de vida)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictericia fisiológica del RN; la más frecuente</li> <li>• Enfermedades hemolíticas de origen no isoimmune, generalmente hereditarias:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Defectos en la membrana del eritrocito: esferocitosis, eliptocitosis familiar</li> <li>– Déficits enzimáticos: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH), piruvatoquinasa</li> <li>– O la hemólisis inducida por fármacos</li> </ul> </li> <li>• Origen infeccioso: Infección severa (sepsis)</li> <li>• Reabsorción de sangre extravascular: por cefalohematoma o hematoma subdural; también, los casos de hemorragia peri- o intraventricular que se dan en RN pretérmino con anoxia perinatal</li> <li>• Ictericia familiar transitoria o síndrome de Lucey-Driscoll, ocasionada por la presencia de factores inhibidores de la enzima glucuroniltransferasa en el suero materno, que impiden la conjugación de la bilirrubina; rara vez precisan tratamiento</li> </ul> <p><b>C. Ictericia prolongada (2-3 semanas)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ictericia por leche materna</li> <li>• Ictericia "fisiológica" prolongada en el RN de muy bajo peso</li> <li>• Algunas patologías mantienen la hiperbilirrubinemia por mecanismos diversos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– La galactosemia y el hipotiroidismo, por retardo en la maduración enzimática</li> <li>– El hijo de madre diabética, por la policitemia en el RN</li> <li>– Estenosis hipertrófica del píloro, por disminución de actividad glucuroniltransferasa</li> <li>– Y la obstrucción intestinal, por un aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina</li> </ul> </li> <li>• Otras causas de ictericia indirecta:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Síndrome de Crigler Najjar: debido a la ausencia, total o parcial, de la enzima UDPG-transferasa, que da lugar a una disminución en la conjugación de la bilirrubina. Es un trastorno hereditario poco común</li> <li>– Enfermedad de Gilbert: enfermedad autosómica de penetrancia variable, producida por una disminución de la actividad de la enzima UDPG-transferasa hepática; cursa con hiperbilirrubinemia leve y tiene un curso benigno, diagnosticándose con frecuencia en niños mayores y adultos</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Hiperbilirrubinemia directa o conjugada</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades hereditarias familiares que afectan al mecanismo de excreción de la bilirrubina y producen una ictericia leve, crónica e intermitente (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)</li> <li>• Algunos síndromes metabólicos pueden cursar con hiperbilirrubinemia mixta e ictericia prolongada por afectación hepática: galactosemia, fructosemia, tirosinemia, déficit de <math>\alpha</math>1-antitripsina, hipotiroidismo; también la fibrosis quística</li> <li>• Infecciones congénitas o hepatitis connatal por citomegalovirus, herpes simple, rubéola, toxoplasmosis, hepatitis B, sífilis; etc. También, la infección urinaria</li> <li>• Ictericia colestásica:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atresia de vías biliares</li> <li>– Quiste de colédoco</li> <li>– Colestasis intrahepática: obstructiva o por daño hepatocelular; debida a causas congénita, infecciosa o metabólica; etc.</li> </ul> </li> </ul>

En la actualidad, esta situación suele estar controlada prenatalmente, con determinación de grupo sanguíneo y test de Coombs indirecto a toda mujer gestante durante la primera visita, y la administración de gammaglobulina anti-D a aquellas con grupo Rh(-) y pareja Rh(+).

### **Ictericia colestásica. Atresia de vías biliares**

La causa más grave de ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada en el periodo neonatal es la *ictericia colestásica*, ocasionada por el fallo de excreción de bilirrubina conjugada desde los hepatocitos al duodeno; puede ser de origen

extrahepático o intrahepático, aunque en el periodo neonatal puede ser mixta.

El primer enfoque diagnóstico del síndrome colestásico va dirigido a determinar si se trata de una atresia biliar o de una colestasis secundaria a un daño hepatocelular.

La **atresia de vías biliares** se debe a la obliteración del árbol biliar, que puede ser total o parcial; no se conoce su etiología y tiene una incidencia de 1:8000 a 1:15 000 RN vivos. Constituye una urgencia diagnóstica, ya que el pronóstico depende del tratamiento precoz.

Clínicamente, se caracteriza por una ictericia colestásica desde los primeros días o semanas de vida, que apenas compromete el estado general ni la ganancia ponderal del neonato. Son RN aparentemente sanos con una ictericia leve o moderada (bilirrubina total de 8-10 mg/l), que puede sumarse a la ictericia fisiológica o por leche materna; y que presentan deposiciones hipo- o acólicas y coluria. En el examen físico podemos encontrar una hepatomegalia leve, y después de los dos meses se puede identificar una esplenomegalia. El tratamiento es quirúrgico, con resección de la vía biliar atrésica y anastomosis bilio digestiva (intervención de Kasai); el éxito depende de la edad en que se realice, siendo mejor cuando se hace antes de las ocho semanas de vida; de lo contrario, evolucionan a cirrosis e insuficiencia hepática precoz, incrementando las posibilidades de precisar un trasplante hepático<sup>4</sup>.

## ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Descartada la ictericia del primer día de vida, que es siempre patológica, la mayoría de los casos de ictericia neonatal que se presentan en Atención Primaria tienen un curso leve y autolimitado, generalmente debidos a ictericia fisiológica y/o ictericia por leche materna, si bien es importante evaluar el grado de ictericia y determinar cuándo es necesario un seguimiento clínico o la realización de estudios complementarios.

Así, en todos los casos debemos hacer las siguientes actuaciones:

### Inspección visual de la ictericia

A veces no es fácil detectar el cambio de coloración, sobre todo en bebés de piel oscura o con policitemia, y en aquellos con piel clara que parecen “bronceados”. Es necesario evaluar la ictericia neonatal con el RN desnudo y en una habitación bien iluminada, preferentemente bajo luz natural, presionando una zona de la piel (a menudo la nariz) y evaluando la esclerótica ocular y el paladar.

Algunos autores consideran que se puede hacer una estimación aproximada de los niveles de bilirrubina en sangre de acuerdo con la extensión cutánea de la ictericia, que sigue una progresión cefalocaudal (figura 1); sin embargo, este método de cribado resulta poco fiable para descartar hiperbilirrubinemia neonatal significativa, especialmente en los primeros días de vida<sup>6</sup>. Además, en la ictericia causada por enfermedad hepática, el nivel de bilirrubina total es va-

riable y el grado de ictericia no se correlaciona con la severidad del proceso.

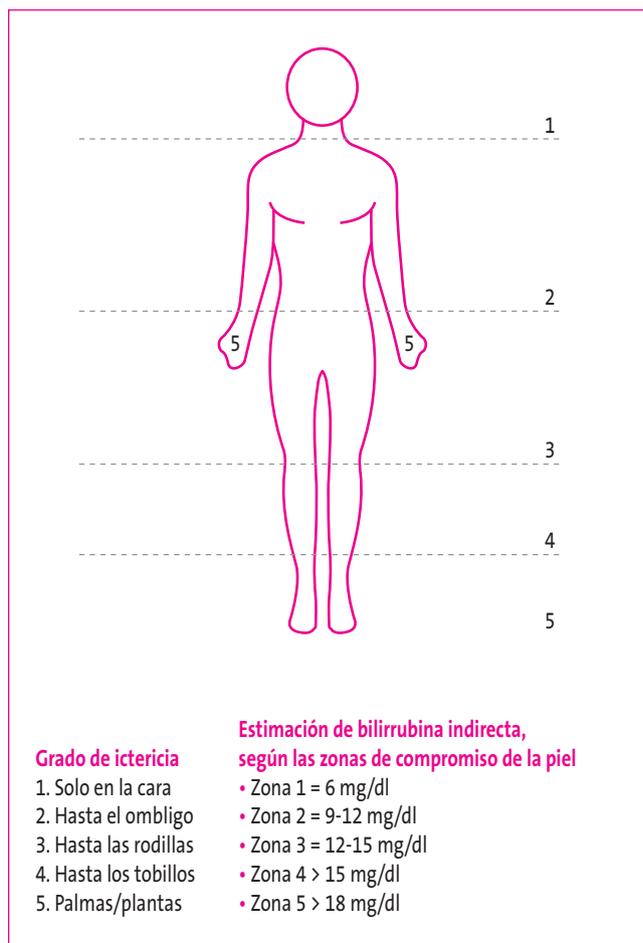
### Recogida de datos clínicos

En todo RN con ictericia debemos, en primer lugar, evaluar factores de riesgo asociados con mayor probabilidad de producir hiperbilirrubinemia severa tras el nacimiento, como la edad gestacional, el momento de inicio de la ictericia o la existencia de antecedentes familiares y otros factores perinatales.

La anamnesis dirigida debe recoger los siguientes datos:

- **Historia familiar:** raza o etnia; grupo sanguíneo, Rh y Coombs indirecto de la madre; antecedentes de enfermedad hemolítica hereditaria o de hermanos con ictericia neonatal; patología materna como la diabetes.
- **Problemas durante el embarazo actual:** infección materna, polihidramnios, etc; ingesta de fármacos o exposición a tóxicos.

Figura 1. Estimación del nivel de bilirrubina sérica según zonas de compromiso de la piel



- **Parto:** edad de gestación, tipo de presentación, parto instrumentado (cefalohematoma), puntuación de Apgar y necesidad de reanimación.
- **Factores del RN:** peso al nacimiento y pérdida ponderal en los primeros días de vida; inicio de lactancia materna; momento de aparición de la ictericia; presencia de síntomas acompañantes sugestivos de enfermedad perinatal, infección congénita o colestasis (coluria, hipocolia o acolia; hepatoesplenomegalia).
- **Patología asociada:** dificultades en la alimentación o rechazo a las tomas, presencia de vómitos, hipotermia, fiebre, diarrea, alteraciones del estado de conciencia.
- Cerca del 10% de los bebés alimentados con leche materna presentan todavía ictericia al mes de vida. Si no hay signos clínicos de colestasis, el crecimiento es adecuado y la exploración física normal, podemos recomendar seguimiento clínico y adiestrar a los padres sobre los parámetros clínicos a vigilar (cambios en el color de las deposiciones o de la orina, pérdida de apetito o escasa ganancia ponderal, irritabilidad, etc.). Recordar también que la ictericia prolongada por hiperbilirrubinemia indirecta puede ser la manifestación más precoz de un hipotiroidismo congénito; y no olvidar que una infección urinaria puede cursar con ictericia por colestasis.

### Seguimiento clínico y observación domiciliaria

- Todo RN que es dado de alta antes de las 48 horas de vida debería ser evaluado por un pediatra o profesional de la salud (enfermera o matrona) cualificado en el plazo de dos o tres días para valorar su estado general, la presencia o ausencia de ictericia y, también, el establecimiento de una lactancia materna efectiva.
- Los RN sanos que son dados de alta con una bilirrubina > 15 mg/dl deben ser citados para control clínico y analítico en las siguientes 24 horas, especialmente si existen factores de riesgo asociados; y comprobar que no existe una tendencia ascendente de las cifras de bilirrubina sérica.

Si se trata de RN con una hiperbilirrubinemia  $\geq 18$  mg/dl y lactancia materna exclusiva se deben primar los esfuerzos por asegurar una lactancia materna efectiva y prevenir la ictericia secundaria a una hipoalimentación. Por ello, además, haremos un seguimiento cercano para comprobar que no existe hipogalactia ni un aporte calórico inadecuado (pérdida de peso excesiva > 10%), ofrecer un apoyo cualificado a la madre en el manejo de la lactancia materna y recomendar un aumento en la frecuencia de las tomas (incluso más de 8-10 al día)<sup>7,8</sup>. No están indicados los suplementos con fórmula, agua o suero glucosado.

- Cuando se trata de un lactante sano con ictericia visible después de las primeras 24 horas de vida y que no se prolonga más allá de dos semanas, sin otros datos clínicos de interés, solo es preciso informar a los padres para que observen la evolución prevista de la ictericia. La recomendación de colocar al RN con ictericia en un lugar soleado o bien iluminado de la casa durante unos minutos al día sigue siendo válida, aunque no existe evidencia clínica de su eficacia.

### ¿Cuándo pedir pruebas complementarias?

La decisión de solicitar niveles de bilirrubina sérica depende del momento de aparición de la ictericia y de su evolución<sup>9</sup>.

- Es necesario medir bilirrubinemia a todo RN con ictericia en las primeras 24 horas de vida.
- En los primeros días de vida debe realizarse estudio a los RN con ictericia que tienen factores de riesgo de hiperbilirrubinemia significativa y/o hay dudas sobre su magnitud (recordar que la estimación clínica visual del nivel de bilirrubina no es un método fiable).

En estos casos, se debe solicitar: bilirrubina total y sus fracciones; grupo sanguíneo de la madre y el niño y test de Coombs; hemograma completo con examen de frotis de sangre periférica y recuento de reticulocitos; y, si hay sospecha de infección: toma de cultivos diversos y serología infecciosa.

Los niveles de bilirrubinemia se interpretan en función de los días/horas de vida y la edad gestacional.

El hallazgo de una bilirrubina conjugada mayor de 2 mg/dl o con un valor > 20% del total de bilirrubina sérica nos obliga a considerar la colestasis y/o buscar datos clínicos sugestivos de infección o trastornos metabólicos (galactosemia).

- Los casos de ictericia prolongada deben investigarse siempre, descartando en primer lugar la colestasis neonatal.

Para ello, debemos interrogar activamente por cambios en la coloración de las heces y la orina, que a veces no son percibidos como anómalos por los padres, sobre todo cuando se trata de un RN que aparenta estar sano y alimentarse bien; y realizar un examen clí-

nico completo para detectar hepatomegalia u otros datos clínicos sugerentes de infección.

En estos casos, inicialmente solicitar: bilirrubina total y sus fracciones y examen de orina. Considerar que una tira reactiva en orina puede ser una prueba accesible y rápida para evaluar la presencia de bilirrubina en orina o de infección urinaria.

Si se constata bilirrubina directa en sangre elevada (> 2 mg/dl) o la presencia de bilirrubina en orina junto con signos compatibles de colestasis (acolia/hipocolia, coluria, hepatomegalia) debe derivarse de forma urgente a un centro hospitalario.

- Por último, la existencia de otros datos clínicos orientará a otras posibles patologías asociadas, actuándose en consecuencia.

Asegurarse de la realización de pruebas de cribado de errores innatos del metabolismo, incluida la detección de hipotiroidismo congénito; y en su caso, por razones étnicas, de los niveles de G6PDH (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jaundice. Clinical Guideline. May 2010. Ed. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010.

2. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.

3. Rodríguez JM, Figueras J. Ictericia neonatal. En: Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Neonatología. Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología, 2.ª ed. 2008. p. 372-83.

4. Ríos MG. Síndrome icterico del primer trimestre. *Rev Chil Pediatr Jul*. 2002;73(4):399-401. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062002000400013&Ing=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000400013&Ing=en). doi: 10.4067/S0370-41062002000400013

5. Parodi JC, Meana JL, Ramos JH, Arce O. Ictericia neonatal: Revisión. *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina*. 2005;151:9-16. Disponible en: [http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista151/3\\_151.pdf](http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista151/3_151.pdf)

6. Fernández M, Martín P. La valoración clínica de la ictericia no es buen método para el cribado de hiperbilirubinemia neonatal. *Evid Pediatr*. 2008;4:77.

7. 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. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v103n6/v103n6a10.pdf>

8. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #22: Guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant equal to or greater than 35 weeks' gestation. *Breastfeed Med*. 2010;5(2):87-93.

9. Nelson. Estrategias diagnósticas en Pediatría. Madrid: Ed. McGraw-Hill/Interamericana de España, S.A.U.; 2002.