

• PROYECTO ISS - ASCOFAME •

GUIAS DE PRACTICA CLINICA BASADAS EN LA EVIDENCIA



ICTERICIA NEONATAL

Dr. Rodrigo Vásquez de Kartzow
Dra. María Ximena Martínez Orozco
Dr. Francisco Acosta Argoti
Dr. Diego Velasco López

AUTORES DE LA GUIA

Dr. Rodrigo Vásquez de Kartzow
Médico especialista en Pediatría e Infectología
Profesor Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca

Coordinador Guía de Práctica Clínica

Dra. María Ximena Martínez Orozco
Médica especialista en Pediatría y Neonatología
Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Hospital Universitario San José, Popayán

Dr. Francisco Acosta Argoti
Médico especialista en Pediatría
Profesor Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca

Dr. Diego Velasco López
Médico especialista en Pediatría
Profesor Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca

COORDINACION Y ASESORIA

Dr. Jaime Alberto Nates Burbano
Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología
Decano Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca
Decano Coordinador

Dra. Joan Hodgman, M.D.
Profesora de Pediatría
Los Angeles County,
University of Southern California Medical Center,
Los Angeles, Estados Unidos
Asesora Internacional

INDICE

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE	
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME	15
1. INTRODUCCION	16
2. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	16
2.1. Formación	16
2.2. Transporte	17
2.3. Captación por el hepatocito	18
2.4. Conjugación	18
2.5. Transporte intracelular	18
2.6. Excreción	18
2.7. Circulación por vías biliares	18
2.8. Metabolismo intestinal	18
2.9. Toxicidad de la bilirrubina	19
2.9.1. Encefalopatía bilirrubínica.	19
3. CLASIFICACION DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA	20
4. HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA	20
4.1. Ictericia fisiológica del recién nacido	20
4.2. Ictericia asociada a la lactancia materna	22
4.2.1. introducción	22
4.2.2. Epidemiología	22
4.2.3. Presentación clínica	23
4.2.4. Hipótesis sobre etiología	23
4.2.5. Tratamiento	24
4.3. ICTERICIA POR INCOMPATIBILIDAD DE FACTOR RH	25
4.3.1. Introducción	25
4.3.2. Fisiopatología	25
4.3.3. Etiología	26
4.3.4. Factores que modifican la isoimmunización materna	27
4.3.5. Diagnóstico	27
4.3.6. Presentación clínica	27
4.3.7. Hallazgos de laboratorio	28
4.3.8. Tratamiento	28

4.3.9. Prevención	28
4.4. Ictericia por incompatibilidad ABO	29
4.5. Otras causas de ictericia indirecta	29
4.5.1. Síndrome de Crigler-Najjar	29
4.5.2. Síndrome de Gilbert	30
4.5.3. Hipotiroidismo	30
5. HIPERBILIRUBINEMIA DIRECTA	30
5.1. Fibrosis quística	30
5.2. Fructosemia	30
5.3. Galactosemia	30
5.4. Deficiencia de α 1- antitripsina	30
5.5. Tirosinemia	31
5.6. Síndrome de Dubin-Johnson	31
5.7. Síndrome de Rotor	31
5.8. Colestasis asociada a nutrición parenteral total	31
5.9. Enfermedades infecciosas	31
5.10. Atresia de vías biliares	31
6. EVALUACION INICIAL DEL RECIEN NACIDO ICTERICO	32
6.1. Evaluación clínica	32
6.1.1. Anamnesis	32
6.1.2. Examen físico	33
6.1.3. Sospecha diagnóstica según la edad de aparición de la ictericia.	33
6.2. Pruebas de laboratorio	34
7. TRATAMIENTO	34
7.1. Generalidades	34
7.2. Fototerapia	34
7.2.1. Mecanismo de acción	35
7.2.2. Equipo para fototerapia	36
7.2.3. Fototerapia intensiva	37
7.2.4. Hidratación	37
7.3. Exanguinotransfusión	38
7.3.1. Objetivos	38
7.3.2. Indicaciones	38

7.3.3. Complicaciones de la exanguinotransfusión	41
8. PARAMETROS PRACTICOS EN EL MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL NIÑO SANO A TERMINO	42
9. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO	43
10. OTRAS TERAPIAS	45
11. MANEJO DE LA EMBARAZADA ISOINMUNIZADA	45
11.1. Títulos de anticuerpos	45
11.2. Amniocentesis y cordocentesis	45
11.3. Transfusión fetal intrauterina	47
12. CONCLUSIONES	47
13. RECOMENDACIONES	48
13.1. Manejo de hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano	48
13.2. Tratamiento de la ictericia asociada a lactancia materna en el recién nacido sano	49
BIBLIOGRAFIA	50

FORMULARIO DE AUTOEVALUACION DE LA GUIA DE
PRACTICA CLINICA - ISS ASCOFAME

1. INTRODUCCION

La ictericia es uno de los fenómenos clínicos más comunes durante el periodo neonatal y es una frecuente causa de hospitalización en las salas de cuidados de recién nacidos, para fototerapia y, en no pocas oportunidades, para exanguinotransfusión. En Estados Unidos de Norteamérica, cada año aproximadamente 2.5 millones de recién nacidos se tornan ictericos.¹ Existe controversia sobre las posibles consecuencias de la ictericia neonatal y sobre el momento en que se debe iniciar su tratamiento.²

Bajo ciertas circunstancias la bilirrubina puede ser tóxica para el sistema nervioso central produciendo daño neurológico permanente.^{2,3} Por otro lado, estudios recientes han sugerido que la bilirrubina podría derivar efectos benéficos a nivel celular, por tener propiedades antioxidantes.^{4,5} Más del 50% de los recién nacidos desarrollan ictericia.⁶ El resurgimiento de la alimentación con leche materna ha aumentado la incidencia de ictericia.⁷

La ictericia fisiológica del neonato es un proceso benigno autolimitado. Se estima que se presenta en un 40 a 60% de los nacidos a término y en 80% de los pretérmino⁸. Sin embargo, cuando la ictericia no se resuelve dentro de las primeras dos semanas de vida en el recién nacido a término (o por más de 3 semanas en el prematuro) o cuando se encuentran mas de 2 mg/dl de bilirrubina conjugada en suero, la ictericia no se puede considerar como fisiológica y por tal razón se debe realizar una evaluación completa para determinar su causa⁹.

La ictericia resulta de un incremento de bilirrubina presentada al hígado, o de la imposibilidad de excretar la bilirrubina por disyunción en el proceso metabólico hepático, intestinal o renal. Es clínicamente evidente cuando existe una concentración de bilirrubina mayor de 5 mg/dl en suero.

No hay esquemas simples de manejo del recién nacido icterico, existiendo múltiples variaciones en su manejo. El egreso precoz posparto puede producir complicaciones no detectables en recién nacidos ictericos.¹⁰

Existen ciertos factores (raza, sexo, habito de fumar, etcétera.) que modifican el curso y la evolución de la enfermedad.⁸

2. METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

2.1. Formación

La fuente principal de producción de bilirrubina es la hem de la hemoglobina (Hb) circulante procedente de la hemólisis de los hematíes caducos (80-90% de los casos). La enzima hemoxygenasa oxida el grupo hem y ocasiona la rotura de un anillo de porfirina en su puente inicial alfa-metano, transformándose en globina, hierro, protoporfirina y monóxido de carbono. La producción de una molécula de monóxido de carbono por cada molécula de bilirrubina (reacción equimolar), ha

generado investigación para determinar la utilización de la medición del monóxido de carbono como predictor de la proporción de bilirrubina producida.¹¹

El monóxido de carbono unido a hemoglobina forma carboxihemoglobina, es transportado a los pulmones y es excretado continuamente en la respiración. Así puede medirse tanto en sangre como en el gas espirado. La mayoría del monóxido de carbono viene del hem¹² y los cambios en esta fuente predominante influyen predeciblemente la producción total de monóxido de carbono.

La validez de la medida de la excreción total de monóxido de carbono como índice de producción de bilirrubinas ha sido bien establecida¹³. Esta cuantificación sugiere futura aplicabilidad de la medida respiratoria de monóxido de carbono para la detección de hemólisis o reducción en la producción de bilirrubinas.^{14,15} El monóxido de carbono puede tener un papel como modulador de la transmisión neuronal en el cerebro aún no definido completamente.^{16,17}

La actividad de la hemoxigenasa aumenta con el ayuno y disminuye tras la ingesta. La protoporfirina se transforma en biliverdina y luego en bilirrubina (un g de Hb produce 35 mg de bilirrubina) "indirecta" (BI) o no conjugada, por acción de la enzima biliverdin-reductasa. Esta destrucción de los hematíes circulantes ocurre en el sistema retículo endotelial (bazo, hígado y médula ósea).

Parte de la bilirrubina procede de la eritropoyesis ineficaz y la destrucción de precursores eritrocitarios inmaduros en médula ósea. El recién nacido suele destruir 0.6 g de Hb cada 24 horas. Menos importante (15%) es su producción a partir de otras proteínas del hem (mioglobina, citocromo, catalasa, peroxidasa).

En el período fetal, la bilirrubina indirecta es rápidamente aclarada y metabolizada por el hígado materno. Tras el parto, el recién nacido debe ser capaz de metabolizarla, pero las enzimas están todavía inmaduras.^{18,19}

2.2. Transporte

La bilirrubina indirecta liberada a la circulación es transportada hasta el hepatocito unida a la albúmina. La albúmina posee dos puntos de unión para la bilirrubina indirecta: uno es de gran afinidad y resistencia a los desplazamientos de la bilirrubina por medicamentos aniónicos, y el otro punto es compartido por la bilirrubina y por los radicales aniónicos, pudiendo ser desplazados por ellos y difundirse a las células, ya que la bilirrubina libre atraviesa las barreras celulares.

Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina en el lugar de alta afinidad, desplazando la bilirrubina al sitio secundario, donde a su vez puede ser desplazada por los aniones produciendo bilirrubina libre. Es decir, la capacidad de fijación de la albúmina disminuye por fenómenos de competición con aniones y también cuando el pH desciende.

Los aniones que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina son exógenos: salicilatos, sulfamidas, oxacilina, diazepam, gentamicina, furosemida o endógenos: hematina, ácidos biliares y ácidos grasos.¹⁸

2.3. Captación por el hepatocito

La bilirrubina es captada activamente por el polo sinusoidal de las células hepáticas, uniéndose a proteínas intracelulares Y y Z. La proteína Y o ligandina es indispensable; en el feto no existe y aparece a los 10 días de nacer. El fenobarbital incrementa la proteína Y. La proteína Z fija la bilirrubina cuando se satura la Y. Existe en la vida fetal y tiene afinidad por los ácidos grasos.

Estos transportadores llevan la bilirrubina indirecta al sistema retículo endoplasmático liso (microsomas). Allí se produce la conjugación.¹⁸

2.4. Conjugación

La bilirrubina liposoluble o no conjugada se conjuga con el ácido glucurónico y una pequeña porción con sulfatos. La enzima más importante que interviene en este proceso es la glucuroniltransferasa y la molécula formada es el diglucurónido de bilirrubina.

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble; puede ser excretada por la bilis y lo hace al canalículo por un proceso dependiente de energía. Puede atravesar el filtro renal apareciendo en orina y como no es liposoluble no atraviesa la barrera hematoencefálica, no siendo tóxica para el cerebro.

La conjugación depende de la maduración funcional de UDPG deshidrogenasa (que está parcialmente desarrollada al nacer, particularmente en prematuros), del aporte de glucosa o de las reservas de glucógeno en el recién nacido. Así los procesos neonatales asociados con hipoglicemia (hijo de madre diabética, galactosemia y ayuno prolongado) producen hiperbilirrubinemia. Existen inductores enzimáticos como el fenobarbital. Otros son inhibidores, como pregnandiol de la leche materna y la novobiocina.¹⁸

2.5. Transporte intracelular

El transporte intracelular es realizado por los lisosomas que se acumulan en el polo biliar.¹⁸

2.6. Excreción

Las vellosidades biliares celulares se abren hacia el capilar biliar. La eliminación es activa. Esta excreción puede ser inhibida por ampicilina, bromosulfaleina (BSP), tiazidas y productos colecistográficos.¹⁸

2.7. Circulación por vías biliares

Pasa progresivamente desde los capilares biliares a los conductillos biliares y vías biliares extrahepáticas, llegando al duodeno.¹⁸

2.8. Metabolismo intestinal

La bilirrubina conjugada pasa al intestino y en el colon, por acción de las bacterias intestinales, se reduce a estercobilinógeno, y urobilinógeno, que colorean las heces. Parte del estercobilinógeno es reabsorbido por el colon a la sangre y vuelve al hígado (circulación enterohepática).

El estercobilinógeno y el urobilinógeno son oxidados (-2H) y se convierten en estercobilina y urobilina, siendo eliminados por las heces.

En el recién nacido, debido a la escasa flora bacteriana intestinal, parte de la bilirrubina directa es hidrolizada por la betaglucuronidasa que la desconjuga a ácido glucurónico y bilirrubina no conjugada o indirecta, la cual es reabsorbida por vía enterohepática, o excretada.¹⁸

2.9. Toxicidad de la bilirrubina

La bilirrubina se comporta como un "veneno celular"⁸, produciendo toxicidad en diferentes órganos y tejidos corporales, mediada por la alteración de los procesos de respiración celular (desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y bloqueo en la producción de ATP) y de sistemas enzimáticos que ocasionan mal funcionamiento primero y luego muerte celular.^{20,21}

De esta forma y como se conoce, la toxicidad no se limita al sistema nervioso central, pudiendo observarse sus efectos a nivel renal (células tubulares), digestivo (células de la mucosa intestinal) y del páncreas.⁸

Pero es precisamente la lesión cerebral la que conlleva mayores secuelas y mortalidad. Evitarla es precisamente lo que ha generado la investigación al respecto.

2.9.1. Encefalopatía bilirrubínica.

Se denomina "Kernicterus" a la coloración amarilla de los ganglios basales producida por impregnación con bilirrubina, inicialmente descrita en autopsias de recién nacidos fallecidos con severa ictericia.

El término encefalopatía bilirrubínica hace referencia al espectro fisiopatológico y clínico de la lesión del sistema nervioso central por bilirrubina.

La toxicidad cerebral es producida por la bilirrubina indirecta o no conjugada, que circula libre en el plasma, insoluble en agua y con gran afinidad por los lípidos de las membranas celulares, donde al unírseles se producen complejos bilirrubina indirecta-fosfolípidos. Este complejo atrae hidrogeniones, dando como resultado la formación de complejos de bilirrubina ácida, que alteran completamente, al precipitarse en ella, la permeabilidad celular, llevando a alteraciones bioquímicas entre las que se han descrito la inhibición de las síntesis protéica y del DNA, la inhibición de la fosforilación oxidativa en mitocondrias, las alteraciones en el transporte de iones, especialmente el potasio y otras, que ocasionan daño y muerte celular.

Las manifestaciones clínicas de la encefalopatía o del kernicterus se presentan en tres estadios en la forma clásica de presentación: una primera fase caracterizada por inicio con vómitos, letargia, hipotonía, rechazo al alimento, succión débil y llanto agudo.

La segunda fase se caracteriza por irritabilidad, hipertonia y opistótonos. La tercera fase, observada en sobrevivientes de las dos anteriores y caracterizada por la triada de hipertonia, atetosis u otros movimientos extrapiramidales y retardo psicomotor. Concomitantemente pueden

observarse otras secuelas como sordera, crisis convulsivas, alteraciones visuales, alteraciones del lenguaje, etcétera.

Es posible, no obstante, que la neurotoxicidad de la bilirrubina se manifieste en forma de cuadros más inespecíficos como trastornos del aprendizaje, hiperactividad y otros.

Es necesario anotar que se desconocen en forma exacta los niveles de bilirrubina tóxicos para el sistema nervioso central. Siempre se habían aceptado valores de 20 mg % o más para recién nacidos a término y sanos. Pero revisiones recientes han sugerido que 25 mg % y aún unos puntos más serían los dañinos en este grupo de pacientes.^{2,3,22,23,24}

Estos valores pueden ser sustancialmente inferiores en recién nacidos prematuros y/o enfermos.^{2,3,24}

3. CLASIFICACION DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

Existen varias clasificaciones de la hiperbilirrubinemia, elaboradas de acuerdo a diversos aspectos comprometidos en la enfermedad. Se ha clasificado en ictericia fisiológica e ictericia patológica, para resaltar la ocurrencia de ictericia en la mayoría de los recién nacidos sin ninguna implicación patológica en el primer caso; en hiperbilirrubinemia indirecta e hiperbilirrubinemia directa, según estén elevados los valores de la bilirrubina no conjugada o de la conjugada; por último, según el mecanismo o los mecanismos de su producción, que por su interés e importancia se tratan en los párrafos siguientes, resaltando que en determinados casos pueden estar involucrados uno o varios de ellos (**tabla 1**).

A continuación se hará una revisión de las causas más frecuentes de ictericia en la etapa neonatal.

4. HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA

4.1. Ictericia fisiológica del recién nacido

La mayoría de los recién nacidos desarrollan niveles de bilirrubina sérica no conjugada superiores a 2 mg/dl durante la primera semana de vida.²⁵ Este valor crece normalmente en los recién nacidos a término hasta un promedio de 6-8 mg/dl a los tres días de vida y disminuye a menos de 1.5 mg/dl al décimo día en recién nacidos normales. Un aumento hasta de 12 mg/dl se considera dentro de límites fisiológicos.^{9,25}

En los neonatos pretérmino, debido a que el transporte de bilirrubina y los sistemas de conjugación son inmaduros, la hiperbilirrubinemia puede persistir por un mayor tiempo, tanto como dos o tres semanas. En ellos el pico puede ser de 10-12 mg/dl al quinto día de vida y puede aumentar a mas de 15 mg/dl.^{6,25}

Los niveles séricos de bilirrubinas generalmente no exceden los 15 mg/dl y frecuentemente, en forma espontánea, llegan a niveles normales.

Por razones aún no bien conocidas, los recién nacidos asiáticos tienen un pico más alto de niveles de bilirrubina e ictericia más prolongada.⁶

Clasificación de la hiperbilirrubinemia según el mecanismo de producción

<p>1. AUMENTO EN LA PRODUCCION DE BILIRRUBINA</p> <p>1.1. Enfermedad hemolítica del recién nacido.</p> <p>1.2. Incompatibilidad ABO y Rh.</p> <p>1.3. Carencias enzimáticas de los eritrocitos.</p> <p>1.4. Alteraciones en la morfología eritrocitaria.</p> <p>1.5. Fármacos y toxinas.</p> <p>1.6. Infecciones bacterianas, víricas (CMV, hepatitis, sífilis, toxoplasmosis).</p> <p>1.7. Hemoglobinopatías.</p> <p>1.8. Sangre extravasada (cefalohematomas, hemorragia suprarrenal).</p> <p>1.9. Policitemia.</p> <p>2. DEFICIT DE TRANSPORTE</p> <p>2.1. Prematuridad.</p> <p>2.2. Hipoalbuminemia.</p> <p>2.3. Aniones: exógenos (salicilatos, sulfamidas, oxacilina, cefalotina, gentamicina). Endógenos (hematina, ácidos biliares, ácidos grasos no esterificados).</p>
<p>3. DEFICIT DE CAPTACION</p> <p>3.1. Enfermedad de Gilbert.</p>
<p>4. DEFICIT DE CONJUGACION</p> <p>4.1. Fisiológica.</p> <p>4.2. Alteración parcial del sistema glucuronil transferasa.</p> <p>4.2.1. Fármacos: cloranfenicol, novobiocina, vitamina K, salicilatos, hidrácidas, etcétera.</p> <p>4.2.2. Síndrome de Lucey Driscoll.</p> <p>4.2.3. Hipotiroidismo (retraso de maduración de la enzima).</p> <p>4.2.4. Hipoxia.</p> <p>4.3. Déficit de glucosa necesaria para la formación de UDPG.</p> <p>4.3.1. Hipoglicemia.</p> <p>4.3.2. Galactosemia.</p> <p>4.3.3. Ayuno prolongado.</p> <p>4.3.4. Pretérmino.</p> <p>4.4. Déficit congénito de enzimas.</p> <p>4.4.1. Enfermedad de Gilbert.</p> <p>4.4.2. Enfermedad de Crigler-Najjar.</p>
<p>5. DEFICIT DE TRANSPORTE INTRACELULAR Y EXCRECION</p> <p>5.1. Enfermedad de Dubin-Johnson.</p> <p>5.1.1. Enfermedad de Rotor.</p> <p>6. COLESTASIS</p> <p>6.1. Colestasis intrahepática.</p> <p>6.1.1. Déficit de alfa 1-antitripsina.</p> <p>6.1.2. Galactosemia, tirosinosis, hipermetionemia, hipopituitarismo idiopático.</p> <p>6.1.3. Fármacos (ampicilina, clorpromazina, bromosulfaleína).</p> <p>6.1.4. Sepsis, hepatitis, infecciones intrahepáticas.</p> <p>6.1.5. Fibrosis quística.</p> <p>6.1.6. Síndrome de bilis espesa (hemólisis masiva, deshidratación grave).</p> <p>6.2. Colestasis extrahepática.</p> <p>6.2.1. Atresia de vías biliares.</p> <p>6.2.2. Quiste de colédoco.</p> <p>6.2.3. Páncreas anular, etcétera.</p> <p>7. AUMENTO EN LA CIRCULACION ENTEROHEPATICA</p> <p>7.1. Estenosis hipertrófica del píloro.</p> <p>7.2. Atresia o estenosis intestinal.</p> <p>7.3. Enfermedad de Hirschsprung.</p> <p>7.4. Ileo meconial.</p> <p>7.5. Ileo paralítico.</p> <p>7.6. Sangre deglutida.</p> <p>7.7. Lactancia materna</p> <p>7.8. Ayuno prolongado.</p>

*Modificado de Falcón FA. Hiperbilirrubinemia neonatal. *Pediátrika* 1994;14:325-37

TABLA 1.

La hiperbilirrubinemia fisiológica se puede atribuir a los siguientes mecanismos:

1. Una mayor carga de bilirrubinas sobre la célula hepática, debido a que existe un mayor volumen eritrocitario por kilogramo de peso al compararlo con los adultos, menor vida media de los eritrocitos fetales (90 días) en comparación con 120 días de vida efectiva en los adultos; mayor resorción de bilirrubina del intestino por la circulación enterohepática.^{23,26}
2. Una defectuosa captación de bilirrubina del plasma.
3. Conjugación defectuosa por insuficiencia del complejo enzimático (glucuronil-transferasa).
4. Una menor excreción de bilirrubina.

La intensidad con que estos mecanismos actúan está relacionada fundamentalmente con el grado de madurez del recién nacido y pueden ser más activos en condiciones como hipoxia, acidosis, tasa de pigmentos hemáticos, nivel de ácidos grasos libres e hipotermia.^{23,26}

El diagnóstico de ictericia fisiológica libera de la búsqueda de otras causas para explicar la ictericia.

El manejo de esta entidad suele consistir en observación en el hogar. (Grado de Recomendación C)

4.2. Ictericia asociada a la lactancia materna

4.2.1. introducción

La asociación entre lactancia materna e ictericia neonatal es un hecho aceptado en la actualidad^{27,28}, tanto en recién nacidos sanos a término, como en prematuros.

Es una patología que puede llegar a producir complicaciones graves, como la encefalopatía bilirrubínica,²⁹ y por lo tanto en la que se pueden requerir pruebas de laboratorio e intervenciones terapéuticas, incluyendo la hospitalización del recién nacido, con las consiguientes complicaciones y costos que ésto genera.

4.2.2. Epidemiología

Ya en el siglo pasado se tuvo la impresión de que la leche materna estaba implicada en la producción de la hiperbilirrubinemia neonatal, pero no fue sino en los inicios de la década de los 60 cuando se demostró que los recién nacidos alimentados exclusivamente con leche materna presentan ictericia en grado moderado y severo, en mayor proporción que los recién nacidos alimentados con fórmulas industrializadas, tanto en la primera semana de vida como a mayor edad.

El 13% de los neonatos alimentados con leche materna alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 12 mg% y el 2% alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 15 mg%, mientras que los niños alimentados con leche de fórmula alcanzan las cifras mencionadas de bilirrubina en apenas el 4% y el 0.3% respectivamente.²⁷

Se ha podido demostrar que los recién nacidos a término y sanos que son alimentados con leche materna, tienen entre 3 y 4 veces más posibilidad de desarrollar ictericia moderada y severa que los alimentados con biberón.

28

Por otro lado, también se ha demostrado en varios estudios que la ictericia por lactancia materna puede prolongarse semanas o meses^{9, 27, 30-32} y además que es más frecuente en la actualidad, por el aumento de madres que deciden amamantar a sus hijos.

4.2.3. Presentación clínica

La ictericia asociada a la leche materna se caracteriza por la elevación de la bilirrubina no conjugada (indirecta) en neonatos en quienes no se encuentra otra causa de la misma. Se han podido constatar dos formas de presentación:

1. Forma temprana o ictericia por lactancia materna, con un valor máximo de bilirrubina mayor de 12mg% entre el tercero y sexto días de vida y que desaparece aproximadamente a las tres semanas.^{30, 33}
2. Forma tardía o síndrome de ictericia por leche materna, con un pico de bilirrubina mayor de 10 mg% entre el quinto y décimoquinto días de vida, pudiendo persistir hasta por nueve semanas.^{25, 34}

Es importante anotar que estas dos formas descritas de ictericia por lactancia materna, pueden ''sobreponerse'' a la llamada ictericia fisiológica y que su diferencia sea más cuantitativa que cualitativa, o sea por los valores de bilirrubina más altos que se alcanzan en la ictericia asociada a la lactancia materna.

Por otro lado, faltan estudios para determinar si la clasificación en forma temprana y tardía sea realmente adecuada y de utilidad práctica; o si por el contrario, son entidades distintas o, lo más probable que sean una sola entidad con una forma ''bimodal'' de presentación.

4.2.4. Hipótesis sobre etiología

No se ha podido demostrar que la hiperbilirrubinemia por lactancia materna se deba a un aumento de la producción de la bilirrubina³⁵, por lo tanto, los estudios se han encaminado a descubrir alteraciones en la excreción de la bilirrubina. Aunque con resultados contradictorios, los factores involucrados son los siguientes⁶:

1. Inhibición de la glucuronil transferasa

Es la enzima que efectúa la glucuronización de la bilirrubina indirecta y la hace hidrosoluble; podría inhibirse por algunos componentes de la leche materna.

- a. 3a, 20b pregnandiol.³⁶
- b. Acidos grasos libres.^{37, 38}
- c. Lipasa.³⁹
- d. Iones metálicos.^{40, 41}
- e. Esteroides.⁴²
- f. Nucleótidos.^{42, 43}

2. Aumento de la reabsorción intestinal de bilirrubina.

Esto incrementaría la circulación entero-hepática, con el consiguiente aumento de la bilirrubina circulante.

Esta situación podría estar favorecida en las siguientes circunstancias:

- a. Demora en el paso de meconio ^{44,45}
 - b. Formación intestinal de urobilinógeno ⁴⁶
 - c. Presencia de beta glucoronidasa en la luz intestinal. ^{47,48}
 - d. Hidrólisis de glucurónido de bilirrubina, favorecida por el pH alcalino del intestino neonatal. ⁴⁹
 - e. Alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares. ^{50,51}
3. Disminución de la ingesta de líquidos por parte del recién nacido, dependiendo de:
- a. Ayuno.
 - b. Frecuencia en las tomas.
 - c. Pérdida de peso - deshidratación.

No se ha podido establecer de una manera convincente la asociación entre las situaciones mencionadas y la hiperbilirrubinemia por lactancia materna, pero el mecanismo podría ser semejante al enunciado en el numeral anterior. ⁵²

4.2.5. Tratamiento

Se deben tener en cuenta las normas generales para el tratamiento de la ictericia neonatal no hemolítica. La interrupción temporal de la alimentación al pecho puede producir una disminución del nivel de bilirrubinas en un plazo de cuatro días y su reiniciación puede o no elavarla. ⁸ (Grado de recomendación B).

Algunos estudios han recomendado alimentar al recién nacido con leche materna con mayor frecuencia de la habitual para evitar la hiperbilirrubinemia pero el estudio de Maisels et al no demostró este efecto. ^{8,28,53,54}

En otro estudio se evaluó el efecto de cuatro estrategias sobre la ictericia por lactancia materna: ⁵⁴

1. Continuar la alimentación al seno y observar.
2. Sustituir la leche materna por fórmula.
3. Alimentar al recién nacido con fórmula y administrar fototerapia y,
4. Continuar lactancia materna y administrar fototerapia.

El estudio demostró que la fototerapia disminuye más rápidamente los niveles de bilirrubina, pero la suspensión de la lactancia materna no impide en forma significativa que las cifras de bilirrubina lleguen a 20 mg, por eso concluyeron los autores que 'es claro, que la mayoría de los niños no requieren intervención y pueden seguramente ser observados.' ⁵⁴ Es preciso que los padres del recién nacido participen en la decisión de suspender o no la lactancia materna, previa información al respecto incluyendo las diferentes opciones. (Grado de Recomendación A).

4.3. ICTERICIA POR INCOMPATIBILIDAD DE FACTOR RH

4.3.1. Introducción

No cabe duda que desde que Landsteiner descubrió el sistema Rh, la comprensión y aclaramiento de la fisiopatología de la eritroblastosis fetal, así como su prevención y tratamiento, han tenido importantes avances, tanto en el campo obstétrico, como en el neonatal.⁵⁵

La administración profiláctica de inmunoglobulina AntiD, aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América (FDA) en 1968 ha disminuído sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y la falta de su aplicación, según las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), ha evitado la desaparición de esta entidad.⁵⁶

Es así como los pediatras y los neonatólogos atienden cada vez menos casos de isoimmunización por factor Rh y también menos graves: unos 11 casos por cada 10.000 nacidos vivos.⁵⁷

Los avances en el cuidado del embarazo de alto riesgo - amniocentesis, cordocentesis, ecografía, Doppler- y del recién nacido enfermo - ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro, ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea) han incrementado sustancialmente la supervivencia perinatal por isoimmunización Rh a valores del 90% en fetos no hidróticos y 82% en hidróticos.^{58,59}

Es por eso que la identificación de la gestante Rh(-) y la determinación de si está o no sensibilizada, juegan un papel fundamental en la prevención de la eritroblastosis fetal y de la hiperbilirrubinemia neonatal. Aunque se han informado casos de encontrar anticuerpos contra el antígenoD en madres Rh (+), debidos posiblemente a isosensibilización por subgrupos del Rh estos son mínimos por ahora y muy seguramente aumentarán a medida que los casos por el antígeno D se disminuyan.⁶⁰

4.3.2. Fisiopatología

Se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de glóbulos rojos Rh(+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh(-) y son los siguientes:⁵⁶

Procesos fisiológicos:

Anteparto: transfusión feto materna.

Intraparto: transfusión feto materna.

Procesos patológicos:

Aborto espontáneo.

Embarazo ectópico.

Desprendimiento prematuro de placenta.

Traumatismo abdominal.

Procedimientos obstétricos:

Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS).

Amniocentesis.

Muestreo percutáneo de sangre umbilical (PUBS).

Versión cefálica externa.

Extracción manual de la placenta.

Aborto terapéutico.

Iatrógenas

Administración de productos de la sangre autólogos.

Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh, tanto de IgM como de IgG. Las IgM no atraviesan la barrera placentaria por ser de gran peso molecular (19 s) pero las IgG de menor peso molecular (7s) sí la atraviesan, llegando al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh (+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren a él y causan hemólisis extravascular en el bazo.⁶¹

Esto a su vez ocasiona un aumento de la eritropoyesis, tanto medular como extramedular, para compensar la pérdida de eritrocitos. Hay entonces hipertrofia de las células hemopoyéticas en hígado y bazo, lo que lleva a hipertensión portal y ascitis, exacerbada ésta por disminución de la producción de albúmina, lo que conduce a anasarca (Hidrops).

Esta habilidad compensadora fetal para la anemia y el equilibrio ácido básico, se mantienen hasta que el hematocrito se reduce 50%. El gasto cardiaco fetal se deteriora, entonces, produciéndose una acumulación de lactato con la consiguiente acidosis, que sumada a la hipoxia, empeoran aún más el funcionamiento cardiaco, pudiendo llegar, aunque en pocas ocasiones a la falla cardiaca fetal y la muerte.

Los productos de la hemólisis son derivados vía placentaria hacia la circulación materna, para ser metabolizados. Después del nacimiento ese aumento en la producción de bilirrubinas, sumado a la inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (Ligandina Y) y de glucuronización, puede producir hiperbilirrubinemia de diversos grados de severidad, con el riesgo de kernicterus. Cabe resaltar que la atención en sala de partos de un recién nacido hidrópico requiere de técnicas especiales.^{55,62}

4.3.3. Etiología

Se basa en la producción de anticuerpos contra el antígeno Rh D, de los glóbulos rojos, por una madre Rh(-), que no lo posee, contra los eritrocitos Rh(+) de su feto, que sí lo posee.

El sistema sanguíneo de grupos y Rh, consiste en una familia de antígenos localizados en la membrana del eritrocito.

El antígeno Rh D es una molécula con peso de 28.000 a 60.000; aún no se ha determinado claramente si es un polipéptido o un proteolípido; que se encuentra firmemente unido a la membrana de los eritrocitos.

Existen seis genes Rh (tres dominantes y tres recesivos) que codifican un par de determinantes antigénicos a saber: Cc, Dd y Ee. El Rh fetal se hereda bien sea en forma homocigota o heterocigota, dependiendo del Rh materno y paterno.

El 97% de los casos de eritroblastosis fetal se debe a isosensibilización para el antígeno Rh D. El resto puede deberse a isosensibilización por otros

grupos antigénicos (C, c, E, e, K, k, Fy, M y JK), que puede presentarse incluso en mujeres Rh(+) (antígeno D positivo).⁶¹

4.3.4. Factores que modifican la isoimmunización materna

1. La cantidad de sangre fetal que pasa a la madre: Si la cantidad de sangre es menor o igual a 0.1 ml, durante el embarazo o el parto, el riesgo de isoimmunización en ABO compatible, es del 3%. Si la cantidad es 5 ml o más el riesgo aumenta a 50 - 60%.
2. Incompatibilidad ABO: Si además de la existencia de incompatibilidad Rh existe concomitantemente la de ABO, se presenta un efecto protector, porque la destrucción materna de eritrocitos fetales por acción de anticuerpos naturales antiA y antiB, reduce la carga antigénica del RhD. En un estudio se observó que cuando existe esta situación, el 3% de las madres que no reciben profilaxis con inmunoglobulina antiD, quedan sensibilizadas, en comparación con el 8% de las compatibles ABO.⁶³

4.3.5. Diagnóstico

Se efectúa en base a la identificación de las embarazadas Rh(-).

Si la madre es Rh(-) y el padre Rh(+) homocigoto, el 100% de la descendencia será Rh(+); si el padre es Rh(+) heterocigoto, el 50% de la descendencia será Rh(+) y el 50% Rh(-).

Se identifican a las madres Rh(-) sensibilizadas, con las pruebas de determinación de anticuerpos antiRh (cuantitativa) o con la prueba de Coombs indirecta. Dichas pruebas deben practicarse al inicio del embarazo, a las 18 semanas y cada dos a cuatro semanas, dependiendo del título precedente de anticuerpos. (Grado de Recomendación B) Se ha comprobado que solamente en el primer embarazo sensibilizado los títulos de anticuerpos se relacionan con la gravedad de la enfermedad fetal, con la necesidad posterior de exanguinotransfusión, con la frecuencia de la ocurrencia de kernicterus y últimamente con la necesidad de realizar pruebas invasivas fetales. Títulos de 1:4 o 1:8 pueden permitir la observación del embarazo y controles más espaciados. Valores de 1:16 o más exigen controles más cercanos y/o la práctica de amniocentesis y cordocentesis.

56

4.3.6. Presentación clínica

Tiene diversos grados de severidad. Es posible que hasta en un 50% de los casos, el recién nacido no presente ictericia importante, o que en otras situaciones menos frecuentes, nazca un recién nacido hidrópico.

Los signos principales de enfermedad hemolítica en el recién nacido son ictericia, palidez, hepato y esplenomegalia.

La ictericia suele manifestarse en las primeras 24 horas de vida; a veces lo hace a las cuatro o cinco horas del nacimiento, con un pico máximo al tercero o cuarto día.

El grado de anemia refleja la severidad de la hemólisis y la capacidad de la médula ósea del niño para compensarla. La palidez es el signo clínico

que nos orienta al diagnóstico de anemia y la reticulocitosis a la capacidad de respuesta.

La hepato y esplenomegalia se presenta por la hematopoyesis extramedular, pudiendo ser agravadas por hipertensión portal y falla cardíaca.⁶⁴

4.3.7. Hallazgos de laboratorio

- Anemia, de diversos grados de severidad.
- Reticulocitosis, generalmente importante.
- Bilirrubinas elevadas, a expensas de la fracción indirecta y con niveles generalmente importantes.
- Prueba de Coombs directa positiva, que indica la isoimmunización de la madre.

4.3.8. Tratamiento

De acuerdo a la severidad, como se define en la parte respectiva de esta guía.

4.3.9. Prevención

Como ya se mencionó, la administración de inmunoglobulina antiD para prevenir la isosensibilización por Rh, significó un hito en el manejo de esta entidad. Se encuentra bien establecido que la administración de inmunoglobulina antiD a todas las madres Rh(-) no sensibilizadas, a las 28 semanas de gestación y en el transcurso de las primeras 72 horas postparto disminuye la incidencia de isoimmunización.⁵⁶ (Grado de recomendación A).

La administración a las 28 semanas evita gran parte del 1 al 2% de los casos de sensibilización que se presentan durante el período prenatal. La administración de inmunoglobulina antiD en las primeras 72 horas postparto previenen la isosensibilización en el 90% de todos los casos debidos al antígeno D. ⁵⁵ (Grado de recomendación A).

En el otro 10% la inmunoglobulina antiD es ineficaz, probablemente por la gran cantidad de inóculo, tal y como se explica más adelante.

También se recomienda la administración de inmunoglobulina antiD en cualesquiera de las situaciones clínicas en las que se sospecha hemorragia fetomaterna, descritas anteriormente, siempre y cuando la madre no esté ya sensibilizada.⁵⁶ (Grado de recomendación A).

La ACOG recomienda la dosis de 50mg de inmunoglobulina antiD en las situaciones en que se requiera su aplicación antes de las 13 semanas de gestación y de 300mg después de esta edad gestacional y en el posparto.⁵⁵ (Grado de recomendación B).

Estas dosis se han calculado con base en las cantidades de inóculo de glóbulos rojos Rh(+) que llegan a la madre. La dosis de 300mg puede prevenir la isoimmunización cuando la cantidad de suero transfundido es de 30ml equivalentes a 15 ml de eritrocitos aglomerados. ⁵⁶

Es de resaltar que el período de 72 horas postparto para la aplicación de inmunoglobulina antiD es arbitrario y originado en los estudios que se realizaron para probar su eficacia. Es posible que las mujeres Rh(-) no

sensibilizadas se beneficien de su aplicación inclusive después de este tiempo.⁵⁶ (Grado de recomendación C).

Los requisitos para proceder a la aplicación de inmunoglobulina antiD postparto son los siguientes:

Que el recién nacido sea Rh(+)

Que el test de Coombs directo sea negativo y

Que las pruebas cruzadas entre inmunoglobulina antiD y los hematíes maternos sean compatibles.

Se han descrito otras modalidades terapéuticas para impedir la isosensibilización o para disminuir su gravedad como es la administración de grandes cantidades de inmunoglobulina endovenosa a la madre sensibilizada,^{65,66} la práctica de exanguinotransfusión, tratando de disminuir la cantidad de anticuerpos circulantes en la madre y la utilización de algunas drogas (prometacina) pero ninguna de estas modalidades terapéuticas ha sido investigada adecuadamente y por lo tanto no se puede aún recomendar su uso rutinario.⁵⁶

4.4. Ictericia por incompatibilidad ABO

Es ocasionada por la interacción entre los anticuerpos maternos anti-A o anti-B de una madre con grupo O, con los eritrocitos A o B del recién nacido.

Se estima que el 20% de todos los embarazos se asocian con incompatibilidad ABO, pero la frecuencia de enfermedad hemolítica grave es muy baja.

Los anticuerpos anti-A y anti-B se encuentran normalmente en el suero de las madres del grupo O, A y B, pero la enfermedad hemolítica está virtualmente limitada a los niños A o B de madres de grupo O. Estos anticuerpos pueden ser de tipo IgA, IgM o IgG, pero sólo los anticuerpos IgG atraviesan la placenta y son los responsables de la producción de la enfermedad.

La enfermedad hemolítica tiende a ocurrir en hijos de mujeres con niveles elevados de IgG anti-A y anti-B.⁶⁷

Los eritrocitos del recién nacidos tienen menos sitios antigénicos A y B este hecho sería el responsable de la prueba de Coombs débilmente positiva o negativa en niños con enfermedad hemolítica ABO.⁶⁷

El diagnóstico de la enfermedad hemolítica ABO es sugerido por la aparición de ictericia en las primeras 24 horas, hijo A o B de una madre O, hiperbilirrubinemia indirecta y un elevado número de esferocitos en la sangre.⁶⁷

4.5. Otras causas de ictericia indirecta

Otras síndromes hemolíticos congénitos que suelen presentarse con hiperbilirrubinemia indirecta en el período neonatal incluyen la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.²⁵

4.5.1. Síndrome de Crigler-Najjar

El síndrome de Crigler-Najjar o ictericia no hemolítica familiar, es una causa de hiperbilirrubinemia no conjugada. El recién nacido presenta en

forma temprana ictericia severa sin acolia ni coluria. No hay visceromegalias ni anemia hemolítica. Es relativamente frecuente el kernicterus, si no se hace un tratamiento adecuado.⁶⁸

En dichos pacientes la enzima difosfato uridin (UDP) glucuronil transferasa está ausente.

4.5.2. Síndrome de Gilbert

En estos pacientes la ictericia es debida a una pobre conjugación de la bilirrubina a nivel hepático. La actividad de la enzima UDP-glucuronil transferasa es menos de la mitad de la normal, por lo que se produce una hiperbilirrubinemia de tipo no conjugada. La deficiencia es hereditaria, de tipo autosómica dominante con penetrancia variable. El diagnóstico es difícil si no se dispone de la historia familiar. El tratamiento no es necesario.²⁵

4.5.3. Hipotiroidismo

Hasta un 20% de recién nacidos con hipotiroidismo pueden tener hiperbilirrubinemia no conjugada, por más de dos semanas. No hay una tasa aumentada de hemólisis, pero sí hay disminución en el flujo biliar.²⁵

5. HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA

5.1. Fibrosis quística

Es un desorden genético autosómico recesivo, relativamente frecuente en niños de raza blanca (Un caso por cada 2000 nacidos vivos). La ictericia suele presentarse en los recién nacidos que lo padecen.⁶⁹

5.2. Fructosemia

La ausencia congénita de dos enzimas que intervienen en el metabolismo de la fructosa puede resultar en ictericia obstructiva y disfunción hepática grave en el recién nacido. La forma más común resulta de la deficiencia de la enzima fructosa 1-fosfato aldolasa. Esta entidad se hereda en forma autosómica recesiva.²⁵

5.3. Galactosemia

La galactosemia es un error en el metabolismo de los carbohidratos que produce una severa enfermedad hepática colestásica en la población en periodo neonatal. La forma más frecuente es la causada por la deficiencia de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Este defecto tiene herencia autosómica recesiva.²⁵

5.4. Deficiencia de α 1- antitripsina

Es uno de los errores del metabolismo mas frecuentes en los recién nacidos. Los pacientes que padecen con la forma homocigota de la enfermedad, tienen aproximadamente un 10% de α 1- antitripsina normal en plasma y son de riesgo para desarrollar la enfermedad clínica. Cursan con hiperbilirrubinemia directa en las primeras semanas de vida y signos

de daño hepatocelular. Igualmente, suelen cursar con hepatoesplenomegalia.²⁵

5.5. Tirosinemia

Es un desorden heredado en forma autosómica recesiva, que consiste en alteración del metabolismo de la tirosina y la metionina, con la consiguiente falla hepática progresiva.²⁵

5.6. Síndrome de Dubin-Johnson

Este síndrome consiste en la acumulación de pigmento de melanina a nivel centrolobular, evidenciado por biopsia hepática. Se caracteriza por una hiperbilirrubinemia de tipo directo, de presentación familiar. Las manifestaciones clínicas generalmente se presentan después de los dos años de edad. El pronóstico es excelente.²⁵

5.7. Síndrome de Rotor

Anteriormente se consideraba como una variante del síndrome de Dubin-Johnson. La biopsia hepática es normal así como su función. No está asociada a hemólisis y la causa es aún desconocida.²⁵

5.8. Colestasis asociada a nutrición parenteral total

Los recién nacidos de muy bajo peso y que reciben nutrición parenteral total (NPT) por un período mayor a dos semanas constituyen la población más frecuentemente afectada. La ecografía hepática puede demostrar una vesícula biliar distendida. La causa de enfermedad hepática asociada a NPT no está completamente determinada.⁷⁰

5.9. Enfermedades infecciosas

Principalmente las infecciones perinatales crónicas como toxoplasmosis, rubeola, infección por citomegalovirus, sífilis, hepatitis B, etcétera son una causa muy importante de colestasis en la edad neonatal. Por otro lado la sepsis se asocia frecuentemente con hiperbilirrubinemia de tipo directo y hepatomegalia en este grupo de niños, aunque la ictericia, como primera manifestación de sepsis es rara.

Las infecciones pueden ser bacterianas, principalmente por enterobacterias y por cocos y bacilos gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *L. monocytogenes*. Igualmente importantes y frecuentes son las infecciones por agentes virales.^{25,71}

5.10. Atresia de vías biliares

La atresia de vías biliares es una entidad obstructiva de los conductos biliares debido a un proceso obliterativo de causa aún poco clara. La incidencia es aproximadamente de 1 en 15.000 nacidos vivos; con ligero predominio de sexo femenino y sin predilección racial.²⁵ Inicialmente se atribuyó la atresia de vías biliares a una falla en la recanalización del árbol

biliar. Una causa genética no se ha podido demostrar. Al menos 15% de los casos están asociados con el síndrome de poliesplenía implicando un evento embriológicamente temprano asociada con este síndrome.⁷² La teoría de Landing de la coleangiopatía obstructiva infantil sugiere que un único proceso, probablemente viral causa una hepatitis neonatal, atresia biliar o un quiste de colédoco. Un reovirus tipo 3 ha sido implicado en la etiología.

El diagnóstico temprano y el procedimiento de portoenterostomía es esencial para mejorar el pronóstico en estos pacientes. Si se realiza antes de los 2 meses de edad, tiene resultados adecuados en más del 90% de los casos. La escanografía isotópica con TC^{99m} es extremadamente útil en la evaluación diagnóstica de pacientes con hiperbilirrubinemia directa.

La biopsia hepática percutánea también es útil para confirmar la sospecha clínica. Los hallazgos de fibrosis proliferación de conductos biliares y éstasis canalicular son hallazgos compatibles con el diagnóstico de atresia de vías biliares.²⁵

6. EVALUACION INICIAL DEL RECIEN NACIDO ICTERICO

La evaluación inicial de un recién nacido icterico se debe efectuar no tanto con el fin de encontrar la causa de su ictericia, sino para decidir su manejo, definiendo si se necesita o no hospitalización para tratamiento adecuado, con miras a evitar el kernicterus.^{1,8} (Grado de recomendación A).

6.1. Evaluación clínica

6.1.1. Anamnesis

Es importante investigar los antecedentes familiares de anemias hereditarias, diabetes materna, enfermedad hepática, fibrosis quística, ictericia neonatal en anteriores hermanos, historia de trastornos metabólicos, etcétera.

Otra información relevante es la concerniente al curso y evolución del embarazo actual. Es necesario averiguar sobre infecciones, hemorragias u otra patología propia del embarazo, lo mismo que la ingestión de fármacos o la exposición a tóxicos.

Otros aspectos importantes son los relacionados con el parto. Debe tenerse en cuenta factores como el tipo de presentación, trauma perinatal, ruptura prematura de membranas ovulares, parto instrumentado y necesidad o no de reanimación, corioamnionitis, puntuación de Apgar, etcétera. En el recién nacido son datos importantes la edad de inicio de la ictericia, la evacuación de meconio, dificultades en la alimentación o rechazo a las tomas, presencia de vómito, hipotermia, fiebre, diarrea, alteraciones del estado de la conciencia, alimentación con leche materna, etcétera.

6.1.2. Examen físico

Como ya se mencionó, la ictericia, la palidez y la hepato esplenomegalia son signos importantes en la evaluación de un recién nacido icterico. En las situaciones específicas, son evidentes los signos clínicos de la enfermedad de base.

El grado de ictericia puede ser inferido haciendo presión sobre la piel de la región esternal, lo cual revela el color icterico de la piel. La ictericia es vista primero en la cara, luego en el tronco, progresando caudalmente hacia las extremidades; cuando compromete plantas y palmas es severa. (Grado de recomendación C).

Es importante determinar la edad gestacional del recién nacido, antropometría, identificar signos de sepsis y de infección perinatal crónica e investigar la presencia de edema, hematomas, petequias, anomalías congénitas, etcétera.

6.1.3. Sospecha diagnóstica según la edad de aparición de la ictericia.

El siguiente esquema ayuda de alguna manera a determinar la posible etiología de la ictericia, según la edad postnatal de aparición:

1° día de vida

- Incompatibilidad sanguínea (ABO, Rh).
- Infección perinatal crónica

2° - 3° día de vida

- Incompatibilidad ABO.
- Sepsis (E. coli, Pseudomonas, klebsiella, cocos Gram negativos).
- Policitemia.
- Sangre extravasada (cefalohematoma).
- Ictericia fisiológica.
- Hemolítica congénita (enzimopatías, hemoglobinopatias, etcétera.).
- Hemolíticas adquiridas (infecciones, fármacos, CID)

4° - 5° día de vida

- Lactancia materna.
- Sepsis.
- Hijo de madre diabética.
- Síndrome de Crigler - Najjar y Gilbert

Después de la primera semana

- Estenosis hipertrófica de píloro.
- Hipotiroidismo.
- Hepatitis neonatal (de células gigantes).
- Infección adquirida en el período neonatal.
- Atresia de conductos biliares, quiste del colédoco.
- Galactosemia.
- Tirosinemia.
- Síndrome Turner.
- Sepsis.
- Anemias hemolítica congénitas.

Después del primer mes

- Bilis espesa.
- Colestasis.
- Infecciones congénitas.
- Crigler - Najjar.
- Atresia biliar
- Galactosemia, hipotiroidismo

6.2. Pruebas de laboratorio

Se ha considerado que existen pruebas de primera fase en el estudio inicial de un recién nacido icterico. Así, un hemograma completo es necesario, con niveles de hemoglobina, hematocrito, recuento de reticulocitos, hemoclasificación de la madre y del recién nacido, Rh, Coombs directo y niveles de bilirrubina.

Se recomienda tomar niveles de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa a aquellos niños con ascendencia asiática o del área mediterránea se presentan niveles de bilirrubina mayores a 15 mg/dl en forma tardía. Con estos exámenes se puede clasificar a la mayoría de los recién nacidos con ictericia y adoptar el manejo inicial. (Grado de recomendación A).

Existen estudios,^{2,73} que sugieren que el hemograma completo no es necesario, ya que aumenta los costos y no aporta mayor información. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la toma de exámenes de laboratorio por punción en los recién nacidos puede ser una puerta de entrada de microorganismos al alterar la barrera natural de defensa de la piel y el repetir estas punciones aumenta el riesgo de infecciones y hospitalización prolongada, sin olvidar que el procedimiento es causa de dolor, el cual, altera algunas variables vitales del neonato, a lo que se le suma la inexperiencia del personal que debe tomar la muestra sometiendo al recién nacido a múltiples punciones.^{1,2} (Grado de recomendación C).

7. TRATAMIENTO

7.1. Generalidades

El objetivo de la intervención terapéutica en los recién nacidos ictericos es mantener las cifras de bilirrubinas dentro de unos límites considerados como seguros. Las modalidades terapéuticas a considerar son la fototerapia y la exanguinotransfusión como pilares de manejo del recién nacido icterico aunque existen otras terapias de tipo farmacológico que administradas en forma profiláctica o concomitantemente con la fototerapia pudieran tener algún beneficio.

7.2. Fototerapia

Hacia finales de la década de los 50 se observó que la exposición de los recién nacidos a la luz solar o a lámparas fluorescentes azules producía una disminución en la concentración sérica de bilirrubina.⁸ Desde entonces la fototerapia ha sido un pilar fundamental en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal.

7.2.1. Mecanismo de acción

La fototerapia con longitudes de onda de 450 nm a 500 nm, ha probado ser altamente efectiva para disminuir los niveles de bilirrubina en los recién nacidos ictericos, trabajando en tres niveles:

- 1.- Absorción de la luz en la piel por la molécula de bilirrubina.
- 2.- Fotoconversión de la molécula de bilirrubina a una estructura diferente
- 3.- Excreción por la orina y materia fecal⁶ de un producto soluble en agua.

Actúa por fotoisomerización y fotooxidación de la bilirrubina que se encuentra en la piel, produciendo derivados conjugados solubles que se eliminan por el riñón y por aparato digestivo. Es relativamente de bajo costo y evita las complicaciones de un procedimiento invasivo como la exanguinotransfusión. Además produce una reducción prolongada en la concentración de bilirrubinas.⁸

Su eficacia está influenciada por la edad gestacional, peso al nacer, y edad postnatal del niño, como también la etiología de la ictericia y la emisión espectral e intensidad (dosis) de la luz.⁷⁴

La bilirrubina a bajas concentraciones es un antioxidante eficiente.⁵ La fototerapia es inefectiva para producir reducciones de la concentración de bilirrubinas a niveles menores de 100 $\mu\text{mol/l}$ ⁷⁵. Por lo tanto no altera esta propiedad.

La eficacia no solamente aumenta con el incremento de la bilirrubinas, sino también con la intensidad de la luz. Un 50% de la disminución se logra dentro de las primeras 24 horas con concentraciones de bilirrubinas alrededor de 255 $\mu\text{mol/l}$ usando por ejemplo la luz azul, que tiene la misma emisión espectral que el espectro de absorción de la bilirrubina.

Efectivamente, esta relación dosis-respuesta permite que la fototerapia tenga una eficacia óptima para controlar la ictericia hemolítica severa por isoimmunización Rh. Igualmente, experiencias de 20 años con fototerapia han demostrado su eficacia para controlar hiperbilirrubinemias en todas las situaciones en que la etiología es la misma, siendo muy efectiva en los recién nacidos pretérmino con retardo de crecimiento intrauterino quienes frecuentemente tienen un hematocrito elevado.⁷⁶

Existe evidencia de que la fototerapia no ha tenido los efectos esperados debido probablemente a factores como la inadecuada área de piel expuesta (la dosis de luz también está determinada por la superficie de área expuesta), la fuente de luz demasiado lejos del niño (la irradiación disminuye inversamente con el cuadrado de la distancia), sobrecalentamiento de la lámpara fluorescente produciendo rápida disminución del fósforo, y la incorrecta emisión del espectro de la lámpara usada.⁷⁷

Estudios recientes han demostrado que la fototerapia con fibra óptica tiene grados variables de eficacia⁷⁸⁻⁸⁰, pero no se compara con lámparas fluorescentes de luz de día en eficacia. Parece ser efectiva en niños pretérmino pequeños, ya que tienen, una superficie corporal relativamente mayor lo cual permite una mejor penetración de la luz en la piel.⁸¹

Los efectos colaterales de la fototerapia son relativamente leves, como la deshidratación, termolabilidad, quemaduras de córnea y piel, y posible daño retiniano.⁷⁴ Estos efectos colaterales pueden ser fácilmente corregidos

con protección ocular, control estricto de líquidos administrados y eliminados y la selección de una lámpara adecuada con emisión espectral y mínima luz ultravioleta.

Otro efecto secundario es el denominado síndrome del Niño Bronceado, observado en niños con hiperbilirrubinemia directa.

A la luz de las observaciones anteriores es aconsejable iniciar la fototerapia a concentraciones de bilirrubinas que sean seguras, y suspenderla cuando la concentración haya disminuido a rangos fisiológicos. Se recomienda utilizarse primariamente para evitar riesgos de exanguinotransfusión.

Por esta razón la fototerapia se recomienda cuando los niveles de bilirrubinas están 5 mg por debajo de los niveles recomendados para practicar la exanguino. Los sistemas que aportan una dosis adecuada de luz pueden llevar a una caída rápida de la concentración sérica de bilirrubinas. Si los niveles se incrementan a pesar de la fototerapia estándar, la dosis de luz puede incrementarse.

Para que la fototerapia sea efectiva, el niño debe colocarse sin ropa y a 20-30 cm de distancia de la fuente de luz, cuando se utilicen equipos de luz halógena de tungsteno, a 45 cm cuando el equipo sea el convencional y en contacto con la piel en caso de disponer de equipo de fibra óptica.⁸² El equipo de fototerapia debe ser chequeado rutinariamente con un fotómetro, para asegurar su máxima iluminación.

Entre mayor sea la superficie expuesta, será más efectiva la fototerapia. Algunas unidades usan doble fototerapia aplicando dos fuentes de luz o adicionando fototerapia, con fibra óptica blanca (luz de alta intensidad en la región de 425-475 nm), la cual recibe luz transmitida de una fuente halógena a través de un brazo fibroóptico. La fototerapia puede ser administrada en la casa para evitar hospitalizaciones prolongadas.⁸²

No se han demostrado efectos colaterales de la fototerapia a largo plazo en cuanto a audición, visión, déficit motor o cognitivo.⁷⁷

La fototerapia ha mostrado ser efectiva y segura durante mas de 35 años de uso, Estudios a largo plazo han demostrado una ausencia relativa de efectos serios colaterales. . Todas las complicaciones son relativamente menores y fácilmente evitadas o prevenidas.⁷⁷ La necesidad de exanguinotransfusión ha disminuido notablemente desde su introducción, y en algunos casos completamente eliminada. En la actualidad el tratamiento de elección para la hiperbilirrubinemia.

7.2.2. Equipo para fototerapia

Comúnmente las unidades de fototerapia poseen tubos de luz día, blanco frío, azul o azul especial (fototerapia convencional). Otras unidades usan tubos halógenos de tungsteno en diferentes configuraciones como unidad separada o como parte de una unidad de calor radiante. Más recientemente se han desarrollado sistemas de fibra óptica blanca. Muchas de estas unidades funcionan en la región verde-azul del espectro de luz que es efectivo para su uso en fototerapia. Cuando los niveles de bilirrubinas se acercan al nivel en el cual se indica la exanguinotransfusión, se alcanza la mayor eficacia. Esto puede lograrse de la siguiente manera:

1. El uso de tubos especiales azules en la fototerapia convencional. Estos tubos se designan como F20 T12/bilirrubinas y no son los mismos tubos azules F20 T12/B . Tienen la desventaja que hacen ver azul el niño, no siendo causa de preocupación en periodos breves de fototerapia. Para disminuir este efecto, se usan cuatro tubos azules en la porción central de la unidad de fototerapia y en la periferia tubos de luz día.
2. Sin reparar en el tipo de luz utilizada, debe emplearse su máxima capacidad de irradiación.

Las lámparas convencionales cumplen tal cometido si se coloca el bebé tan cerca como sea posible (de 30 a 45 cm) Si a esta distancia produce calentamiento del niño se elevará levemente la lámpara. Sin embargo, con las lámparas halógenas de fototerapia no hay datos que indiquen qué tan cerca deba, colocarse el niño sin exponerse al riesgo de una quemadura.

3. El equipo debe mantenerse limpio.
4. La forma para mejorar la eficiencia de la fototerapia es incrementando la superficie de área del infante expuesto a la luz. Esto se consigue colocando al niño en una manta de fibra óptica; si no las hay, deben colocarse varias lámparas de fototerapia alrededor del niño.
5. Cuando se usa una sola unidad de fototerapia, el área de exposición puede incrementarse colocando el paciente en una superficie blanca reflectante alrededor de su cuna o incubadora, para que la luz refleje sobre toda su piel. Remover los pañales puede incrementar la superficie expuesta.

La administración de la fototerapia debe ser continua pudiéndose retirar al niño para alimentarlo o durante las visitas de la madre. (Grado de recomendación B).

7.2.3. Fototerapia intensiva

La intensidad de la fototerapia debe estar de acuerdo con cada paciente (número de bombillos, distancia al niño, uso de doble fototerapia, uso de luz especial.) En muchos casos la fototerapia intensiva no es necesaria. Sin embargo, si el nivel de bilirrubinas incrementa a pesar de la fototerapia convencional, o el nivel de bilirrubinas está dentro del rango de exanguínotransfusión, la fototerapia debe ser intensiva mientras se prepara aquella. (Grado de recomendación A).

7.2.4. Hidratación

No se ha demostrado que la sobrehidratación afecte la concentración de bilirrubinas. Cuando las pacientes ingresan deshidratados se debe suministrar aporte extra de líquidos. Como los productos de degradación de la bilirrubinas se excretan por orina y bilis, mantener una buena hidratación y un buen gasto urinario ayuda a mejorar la eficacia de la fototerapia.

Para la aplicación de la fototerapia se debe tener en cuenta:

1. Uso continuo.
2. Exponer la máxima superficie corporal.
3. Cubrir los ojos.

4. Cambios de posición. Puede retirarse al niño para alimentarlo.
5. Control de temperatura corporal.
6. Aumentar el aporte hídrico 20% por aumento de pérdidas insensibles.
7. No existen acuerdos sobre cuando suspenderla, pero se postulan cifras de 14 mg% o menos en recién nacidos a término y 10 mg% en recién nacidos a término prematuros. Siempre debe usarse el mejor juicio clínico.² (Grado de recomendación B).

En algunos niños alimentados al pecho, el primer contacto del médico con el niño luego de la salida del hospital ocurre cuando este regresa con ictericia significativa; en estos niños la utilización de fototerapia y la interrupción del amamantamiento debe intentarse, aun si el nivel de bilirrubinas es de 25-29mg%. Para los niños a término sin evidencia de hemólisis, es difícil que los beneficios de la exanguinotransfusión (considerada solo si la fototerapia es inefectiva) superen los riesgos de niveles de bilirrubina menores de 25mg %.

Para niños a término con hemólisis, la exanguinotransfusión debe considerarse si la fototerapia falla en mantener los niveles de bilirrubinas por debajo de 17.5 a 23.4 mg%. El límite más bajo es más apropiado para aquellos con enfermedad por Rh, hemólisis severa u otras enfermedades, mientras el límite superior podría ser más adecuado para niños con cuadros más equívocos como en los alimentados al pecho, incompatibilidad ABO y Coombs (+) pero sin anemia.¹

7.3. Exanguinotransfusión

Este procedimiento, el primero utilizado con éxito en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia, se basa en la remoción mecánica de la sangre del recién nacido y su remplazo por sangre de un donador compatible. Permanece como la terapia estándar cuando los niveles de bilirrubina se acercan a los tóxicos para el sistema nervioso central.⁶

La exanguinotransfusión de doble volemia (160 a 200 mL/kg) remueve cerca de 85% de los glóbulos rojos circulantes y reduce la concentración de bilirrubina en cerca del 50%. Posterior al procedimiento puede ocurrir hiperbilirrubinemia de rebote por paso de la bilirrubina de los tejidos a la circulación. La fototerapia debe ser utilizada concomitantemente, esto es antes, durante, y después del procedimiento.¹

7.3.1. Objetivos

- Eliminar bilirrubinas del espacio intravascular.
- Eliminar hematíes sensibilizados con el anticuerpo.
- Eliminar anticuerpo libre en suero.
- Corregir la anemia.

7.3.2. Indicaciones

A pesar del gran número de estudios clínicos y de laboratorio que han investigado la neurotoxicidad de la bilirrubina, no hay guías óptimas con respecto a cuando realizar una exanguinotransfusión. Sin embargo, parece existir acuerdo en que usando los criterios del nivel total de bilirrubina y la relación bilirrubina-albúmina sérica, se mejoran los criterios para la

exanguinotransfusión. Pueden tomarse así decisiones más consecuentes, sin incrementar riesgos médico legales, ya que al menos se reconocen los posibles papeles del conjunto de la mezcla de bilirrubinas y de la fijación de la bilirrubina a la albúmina como factor de riesgo de la encefalopatía bilirrubínica. (Grado de recomendación B).

Dado el estado de nuestro conocimiento, las recomendaciones para exanguinotransfusión son basadas en la experiencia, pues se carece de un "patrón de oro" para el diagnóstico de la ictericia nuclear, ya que su estudio exige una población muy grande expuesta a concentraciones séricas de bilirrubina superiores a las previamente permitidas, lo que es éticamente inapropiado.⁸³ (Grado de recomendación B).

Son indicaciones de exanguinotransfusión:

Recién nacido con isoimmunización Rh, con aumento > 0.5 mg/dl/hora.²³

Recién nacido con isoimmunización ABO con aumento > 1 mg/dl/hora.²³

Hidrops fetal inmune (se debe corregir primero la anemia).⁶⁷

Según peso, nivel de bilirrubinas, relación bilirrubinas/albumina expresado en la **tabla 2**.

Indicaciones para exanguinotransfusión según niveles de bilirrubina y relación bilirrubinas/albumina

PESO	RIESGO NORMAL		RIESGO ALTO	
	NIVELES DE BILIRRUBINA	RELACION BILIRRUBINA/ALBUMINA	NIVELES DE BILIRRUBINA	RELACION BILIRRUBINA/ALBUMINA
< 1250 g	13 mg/dl	5.2	10 mg/dl	4
1.250 - 1.499 g	15 mg/dl	6	13 mg/dl	5.2
1.500 - 1.999 g	17 mg/dl	6.8	15 mg/dl	6
2.000 - 2.499 g	18 mg/dl	7.2	17 mg/dl	6.8
> 2.500 g	25 mg/dl	8	18 mg/dl	7.2

Adaptado de AHLFORS, C.E. Criteria for exchange transfusion in jaundice newborns, Pediatrics 1994; 93; 488-494.

Tabla 2.

El riesgo alto se establece según las siguientes características:

Apgar < 3 a los 5 minutos^{83,84}

PaO₂ < 40 mm Hg después de 2 horas^{83,84}

pH < 7.15 después de 1 hora^{83,84}

Peso al nacer < 1000 g.

Hemólisis²

Deterioro clínico o neurológico

Se realizará exanguinotransfusión con el criterio que se cumpla primero.⁸³ (Grado de recomendación B).

Se recomienda administrar albúmina previa a la exanguinotransfusión (idealmente una hora antes), para movilizar las bilirrubinas de los tejidos al espacio vascular. No está indicada en pacientes que no van a ser sometidos a exanguinotransfusión, excepto si están hipoalbuminémico.⁸³ (Grado de recomendación B).

Riesgos de la exanguinotransfusión

RIESGOS DE LA EXANGUINOTRANSFUSION	
HEMODYNAMICOS	Sobrecarga de volumen Hipovolemia
CARDIOVASCULARES	Arritmias Paro cardíaco Embolia Trombosis Perforación de vasos
HEMATOLOGICOS	Anemia Trombocitopenia Coagulopatía Reacción hemolítica transfusional Hemólisis mecánica
INFECCIOSOS	Onfalitis Sepsis Infecciones relacionadas con transfusión Hepatitis Citomegalovirus SIDA Malaria
INMUNOLOGICOS	Enfermedad de injerto contra huésped (raro)
METABOLICOS	Relacionado con citrato hiperpotasemia

Modificado de Poland R. Neonatal Hyperbilirubinemia. En: Care of the high risk neonate 4rd . ed 1993

Tabla 3.

Tratar el choque y la acidosis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad de la bilirrubina en el sistema nervioso central⁸³ (Grado de recomendación B).

Para los niños a término con hemólisis, debe considerar si la fototerapia falla en mantener los niveles de bilirrubina por debajo de 17.5 a 23.4 mg/

dl; en este grupo, el límite más bajo es apropiado para aquellos con enfermedad por incompatibilidad Rh, hemólisis severa u otras enfermedades; mientras el límite superior puede ser más adecuado para niños con cuadros como incompatibilidad ABO y Coombs positivos pero sin anémia o ictericia por leche materna. (Grado de recomendación A).

7.3.3. Complicaciones de la exanguinotransfusión

Son diversas y se relacionan con el procedimiento y el uso de sangre contaminada (**tabla 3**).

Se ha descrito una mortalidad del 0.3% asociado al procedimiento, aunque la morbi-mortalidad pudiera aumentar debido a la disminución en el número de exanguinotransfusión que actualmente se realizan y por tanto existe cada vez mas inexperiencia del personal médico.^{85,86}

Para minimizar el riesgo de complicaciones se debe tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

En lo posible utilizar sangre fresca: Idealmente menor de 3 días, pero sopesar riesgo versus beneficio para utilizar sangre más vieja. (Grado de recomendación B)

Realizar pruebas cruzadas madre versus donante, donante versus recién nacido (**tabla 4**).

Con sello de certificación del banco de sangre negativa para VIH, CMV, hepatitis B y C

Volumen el doble de la volemia del recién nacido (160 cc/kg.).

Sangre a utilizar para exanguinotransfusión

MADRE	R.N.	DONANTE
0(-)	0(+)	0(-)
A(-)	A(+)	A(-) u 0(-)
B(-)	B(+)	B(-) u 0(-)
AB(-)	AB(+)	AB(-) u 0(-)
A(-)	0(+)	0(-) u A(-)
0(-)	A(+) o B(+)	0(-)
0(+)	A(+) o B(+)	0(+)

Tabla 4.

En incompatibilidad por Rh usar sangre del grupo del recién nacido, Rh negativo.

En incompatibilidad AB: Usar sangre grupo O con el Rh del recién nacido. Criterios de hospitalización según niveles de atención.

HOSPITALIZAR:

Nivel I: Todo paciente que requiere fototerapia únicamente.

Nivel II: Todo paciente que requiere exanguinotransfusión.

Nivel III: Paciente hemodinámicamente inestable o que requiere soporte ventilatorio.

8. PARAMETROS PRACTICOS EN EL MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL NIÑO SANO A TERMINO

Basados en las guías de la Academia Americana de Pediatría sobre el manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano y publicado en Pediatrics 1994;94:558-62, encontramos un nivel de evidencia sustentado en la revisión crítica de la literatura mundial y en el consenso de expertos por lo que nuestras conclusiones y recomendaciones tienen asidero en dicha publicación. (Grado de recomendación A).

Siempre se dijo que el límite superior de bilirrubina en el recién nacido a término estaba en 20 mg/dL, ya que por debajo de ella es infrecuente la presencia de kernicterus, aunque existan casos de alteraciones motoras tardías con cifras por encima de 15 mg/dL, e incluso concentraciones más bajas pueden producir alteraciones neonatales de la conducta nerviosa, así como que 1/3 de pacientes con enfermedad hemolítica con cifras superiores a 20 mg/dl desarrollaban kernicterus (**tabla 5**).

Manejo de hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano

EDAD (Horas)	NIVEL DE BILIRRUBINA TOTAL mg/dl			
	Considerar	Fototerapia	Exanguinotransfusión si fototerapia intensiva falla.	Exanguinotransfusión y fototerapia intensiva
≤ 24*				
25-48	≥12	≥15	20	≥25
49-72	≥15	≥18	≥25	≥30
>72	≥17	≥20	≥25	≥30

* La decisión de iniciar fototerapia se basa en el juicio clínico. Fototerapia intensiva debe producir una disminución de las bilirrubinas totales de 1 a 2 mg/dl dentro de las 4 a 6 horas y los niveles de bilirrubina deben continuar por debajo del nivel previo a la exanguinotransfusión. Si esto no ocurre se debe considerar una falla de la fototerapia.
 * Recién nacido a término quien está clínicamente icterico antes de las 24 horas de vida no debe ser considerado sano y requiere una evaluación exhaustiva.

Modificado de AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Pediatrics 1994;94:558-65

Tabla 5.

Tras un análisis exhaustivo, recientemente se ha demostrado que niños sanos con ictericia no hemolítica, no tienen riesgo de kernicterus con cifras incluso superiores a 20mg/dl. Hay que considerar los posibles efectos perjudiciales sobre el ADN en experimentos "in vitro" con el uso de la fototerapia.

Cuando hay alta precoz en las salas de maternidad, es necesario a veces hospitalizar nuevamente al recién nacido por ictericia con todos los riesgos accesorios. Muchos hospitales han elaborado protocolos de tratamiento de fototerapia domiciliaria.¹⁰

Se ha propuesto abandonar la práctica de la fototerapia de rutina en los niños sanos con ictericia pues no hay evidencia de que cifras elevadas de bilirrubinas en este grupo de niños provoquen anomalías neurológicas, incluso con cifras superiores a la mítica de 20mg/dl.

Por todo esto el manejo recomendado en el recién nacido sano, a termino, pero icterico seria el siguiente:

- A. Niños con alimentación materna: alimentación frecuente, evitar agua suplementaria.
- B. Fototerapia: existen unas indicaciones absolutas en otros grupos de ictericias: 1. isoimmunización Rh, 2. incompatibilidad de grupo ABO, procesos hemolíticos, 3. recién nacidos enfermos de bajo peso con cifras moderadas (ayuda a mantenerla en rangos aceptables evitando la necesidad de exanguinotransfusiones). 4. Sobre todo en menores de 1.000 gr. se aconseja su uso profiláctico tras el nacimiento. 5. En el grupo de niños sanos solo si la cifra de Bilirrubinas es mayor de 20 mg/dl (mayor de 15 mg/dl en prematuros).

El empleo de la fototerapia requiere cumplir las siguientes normas:

- 1. Evitar el eritema que pueden causar los rayos ultravioletas interponiendo entre la lampara y el niño algunas capas de plástico (la pared de la incubadora).
- 2. Propiciar una distancia entre ambos de acuerdo a parámetros expuestos.
- 3. Exponer la mayor superficie cutánea posible.
- 4. Cubrir los ojos para evitar lesiones retinianas. Vigilar aparición de conjuntivitis.
- 5. Cambios posturales frecuentes
- 6. Vigilar pérdidas de calor , control de temperatura cada 4 horas.
- 7. Cambiar las lamparas cada 2.000 horas de trabajo, evitando que disminuya su efectividad al cabo de éste tiempo.
- 8. No es necesario que sea doble
- 9. Debe ser continúa.
- 10. Vigilar el estado de hidratación con controles de peso diario y osmolaridad urinaria. Es frecuente la diarrea.

9. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Se han sugerido algunas sustancias farmacológicas para el manejo de la hiperbilirubinemia neonatal tratando de disminuir la producción de bilirrubina (protoporfirinas) o de aumentar la excreción, por bloqueo o

inducción enzimática respectivamente. Quizá prevenir la producción de bilirrubinas sea un tratamiento más eficaz en un paciente con hemólisis.

La enzima hem oxigenasa cataliza el paso limitante del ritmo en la producción de bilirrubina: la conversión de hem en biliverdina. Las metaloporfirinas, análogas del hem en la configuración de mesoporfirina y protoporfirina, con sustitución de hierro por estaño, cromo, zinc o manganeso, inhiben la actividad de la hem oxigenasa y disminuyen la producción de bilirrubina. A continuación el hem se excreta sin metabolismo en la bilis.^{11,14,88,89,90,}

La experiencia en el tratamiento con metaloporfirinas en recién nacidos humanos es limitada.^{91,92} Hay preocupaciones respecto a toxicidad, en especial el potencial de lesión de origen oxidativo, inducida por luz.^{93,94,95} En seres humanos se ha notado fotosensibilización de la piel, así como exantemas reversibles.^{91,96,97} Más aún, después de tratamiento prolongado puede sobrevenir deficiencia de hierro,⁹⁸ y es posible que la inhibición de la producción de monóxido de carbono tenga efectos nocivos. El monóxido de carbono puede tener importancia en la transducción de señales intercelulares, así como en la inducción de potenciación a largo plazo, y es posible que participe en la memoria y función cognoscitiva.⁹⁹ Los efectos neurofisiológicos de la toxicidad por plomo, como decremento del lapso de atención y reducciones del cociente de inteligencia, pueden aparecer en parte debido a que el plomo aumenta las cifras de protoporfirina zinc y disminuye la producción de monóxido de carbono.¹⁰⁰

Esas toxicidades potenciales posiblemente se pueden minimizar o evitar. Algunas metaloporfirinas pueden ser menos fotosensibilizantes que otras,¹⁰¹ y algunas longitudes de onda de luz de fototerapia pueden ser menos peligrosas.^{93, 95} Las metaloporfirinas que no cruzan la barrera hemoencefálica no afectarán la producción de monóxido de carbono en el sistema nervioso central.^{101,102} Por último es posible incorporar inhibidores de la hem oxigenasa en liposomas, cuya inyección por vía intravenosa en ratas ha permitido su liberación dirigida hacia el bazo.^{103,104} Esto puede conducir a menos efectos adversos sistémicos. Se requiere más información acerca de la utilidad clínica de las metaloporfirinas por su toxicidad potencial.

En algunos casos el tratamiento es iniciado antes del nacimiento dando a la madre fenobarbital¹⁰⁵ para inducir la actividad de la glucuronil transferasa en el hígado, en pacientes con bloqueo metabólico de la conjugación por deficiencia de esta enzima. La terapéutica postnatal por vía oral ha producido disminución de los niveles de bilirrubina y de la necesidad de exanguinotransfusiones en niños con ictericia por incompatibilidad ABO o deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Los estudios revisados carecieron de un adecuado diseño metodológico que impide obtener conclusiones y recomendaciones adecuadas. Por lo tanto el uso del fenobarbital no debe fomentarse hasta que se tenga nueva documentación al respecto, excepto en los casos en los que se ha comprobado el déficit de la glucuronil transferasa.⁶⁴

El agar se une a la bilirrubina en el intestino y disminuye la circulación enterohepática de la bilirrubina. Existen estudios en favor y en contra de

su acción con dificultades metodológicas. Otros estudios muestran un aumento de la eficacia de la fototerapia cuando se utiliza concomitantemente con esta.¹⁰⁶

10. OTRAS TERAPIAS

Otros tratamientos incluyen trasplante de hepatocitos y terapia génica, hasta ahora en fase de experimentación en modelos animales para la deficiencia de UDP glucuronil transferasa de bilirrubina. Es una terapia promisorio actualmente en estudio.¹⁸

11. MANEJO DE LA EMBARAZADA ISOINMUNIZADA

Cuando se está ante el caso de una madre Rh(-) isoinmunizada, es fundamental conocer, en lo posible, el genotipo de Rh del padre del feto. Esto ayudará mucho al médico para decidir la estrategia a seguir¹⁰⁷:

Así, por ejemplo, podrá descartarse isoinmunización por antígenos atípicos comunes en casos post transfusionales y decidir la intervención necesaria.

Si el padre del feto no posee antígeno, es decir es Rh(-), éste no correrá ningún riesgo y el embarazo se manejará como cualquiera otro. Si el padre del feto es Rh(+) pero es heterocigoto, el 50% de la descendencia será Rh(+); pero si es homocigoto, el 100% de los hijos serán Rh(+). En estos dos últimos casos, los fetos, y, desde luego, los recién nacidos, correrán con todos los riesgos derivados de esta situación.

11.1. Títulos de anticuerpos

Los títulos de anticuerpos maternos se pueden medir por diversidad de técnicas, que pueden detectar IgM o IgG. Pero la más sensible y segura que se puede realizar en la práctica clínica es la prueba de Coombs indirecta. Su solicitud es el primer paso, siempre y cuando no haya historia previa de situaciones relacionadas con el Rh.

Se debe solicitar en el primer control prenatal, a las 20 semanas y luego cada cuatro semanas. Cuando los títulos de anticuerpos son \hat{U} a 1:8, la intervención puede no ser necesaria. Cuando los títulos alcanzan 1:16 en albúmina o 1:32 con la prueba de Coombs indirecto, deben considerarse la amniocentesis y/o la cordocentesis.

Si por el contrario, existe historia previa de complicaciones relacionada con el Rh, los títulos de anticuerpos pierden toda su relevancia y por lo tanto no es necesario solicitarlos, por cuanto se correlacionan con la severidad. En este caso, tanto la amniocentesis como la cordocentesis son los procedimientos indicados.

11.2. Amniocentesis y cordocentesis

El examen espectrofotométrico (absorbancia a 450 nm) de líquido amniótico obtenido mediante amniocentesis, se ha considerado útil y seguro para evaluar la severidad de la eritroblastosis in útero.

El estado fetal se determina por la confrontación del resultado (AOD 450) en el gráfico que para tal efecto diseñó Liley. Valores correspondientes a la zona III, sugieren enfermedad hemolítica grave, con probabilidad de muerte fetal en los próximos siete a diez días. Lecturas correspondientes a la zona I se han relacionado únicamente con la necesidad de exanguinotransfusiones en la etapa neonatal y no existe consenso sobre la frecuencia con la que se deban realizar los controles.

En general, la amniocentesis es realizada de una a cuatro semanas si la absorbancia está dentro de la zona II y cada tres a cuatro semanas, si el resultado estuvo dentro de la zona I. (Grado de recomendación B).

Lo más usual es que durante el curso del embarazo, un feto que estaba en la zona II ascienda a la zona III, caso en el cual se tomarán las medidas establecidas por estos pacientes. Aunque muy raro, puede ocurrir que descienda a la zona I.

Los pacientes cuyos resultados estén ubicados en las zonas I y parte baja de la zona II, pueden ser observados y llevar el embarazo al término o casi al término e inducir el parto o programar una cesárea.

La mayoría de los pacientes de la parte media de la zona II pueden llegar a las 36-38 semanas de gestación, al cabo de las cuales se deberá producir el nacimiento, necesitándose muchas veces inducir el parto.

Es de anotar que el trabajo de parto no está contraindicado en estas situaciones. La decisión de realizar cesárea suele estar influenciada por cuellos inmaduros, no favorables para una inducción, o por condiciones fetales indicativas de cesárea. Dependiendo de la edad gestacional, los fetos cuya ADO 450 se estableció en la zona III o en la parte alta de la zona II, deben ser extraídos, generalmente mediante cesárea o ser sometidos a cordocentesis, para transfusiones in útero.

No cabe duda entonces, que la cordocentesis contribuye a manejar el cuidado obstétrico de las pacientes isoimmunizadas, pues con ella se puede determinar con precisión el estado fetal. El conocimiento exacto de su hematocrito facilita al médico tratante la toma de decisiones sobre la necesidad de transfusiones, volumen y frecuencia de las mismas.

De todos modos, el procedimiento no está exento de riesgos. En las mejores manos puede haber pérdida del embarazo hasta en un 1% de los procedimientos, cuando solamente se la realiza para toma de muestras; cuando concomitantemente se efectúan transfusiones, este porcentaje se eleva del 4 a 9%, a más de otras complicaciones, como desaceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal, que pueden obligar a la práctica de una cesárea.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda tener en cuenta las siguientes precauciones para su práctica.

1. No realizarla como primera medida para evaluar el feto. Realizar antes la amniocentesis y utilizar la gráfica de Liley, en el segundo trimestre del embarazo.
2. La determinación del Rh fetal podría ser realizado mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa, a partir de amniocitos fetales, evitando con ello de efectuar cordocentesis.

3. El procedimiento puede producir paso de eritrocitos fetales a la madre y agravar o acelerar el curso de la enfermedad.
4. La tasa de pérdidas de embarazos post cordocentesis es siempre mayor que cuando se efectúa solamente la amniocentesis.

11.3. Transfusión fetal intrauterina

A fin de determinar la gravedad de la eritroblastosis, se han buscado pruebas o exámenes no invasivos, que determinen en cierto momento la decisión de someter al feto a intervenciones invasivas.

La ecografía puede detectar al feto hidrópico, pero no anticipar esta condición, ni aún con la técnica de Doppler. Se ha sugerido en algunos estudios, que la monitoría fetal electrónica (prueba sin estrés) podría ayudar a este propósito.¹⁰⁸ Pruebas no reactivas, subóptimas o un patrón anormal de la frecuencia cardiaca fetal, se han encontrado en fetos sensibilizados, hipóxicos y anémicos. De todos modos, estas pruebas no predicen con exactitud y seguridad ni la oxigenación ni la anemia de los fetos evaluados.

De allí que la determinación del hematocrito fetal mediante cordocentesis, es el método ideal para determinar la realización de la transfusión fetal intrauterina.

La transfusión fetal intraperitoneal fue la técnica utilizada antes de que se pudiera tener acceso directo a la vasculatura fetal. Pero la absorción errática de los eritrocitos, transfundidos intraperitonealmente, más evidente en los fetos hidróticos y el desarrollo de la técnica de cordocentesis en forma segura, guiada mediante ecografía, han llevado al abandono de la primera técnica, favoreciendo la cordocentesis, que es la que actualmente se recomienda.

No se ha determinado el nivel de hematocrito fetal con el cual se deben iniciar las transfusiones, pero un valor del 25% parece ser razonable.

La sangre a utilizar debe ser O Rh(-), citomegalovirus negativa, lavada, concentrada, irradiada y cruzada con la de la madre. El volumen a transfundir se determina mediante las fórmulas descritas por Rodeck, y usualmente en el rango de 30 a 100 ml.

Se ha podido determinar que el hematocrito fetal disminuye aproximadamente 1% diariamente. Con este dato, se puede planear entonces, la necesidad y la frecuencia de las próximas transfusiones. En general el intervalo entre la primera y la segunda transfusión es usualmente de siete a catorce días y de veintiun a veintiocho días entre las subsecuentes.

12. CONCLUSIONES

- Existen nuevos conocimientos en el metabolismo de la bilirrubina y en la fisiopatología de la ictericia neonatal.
- Se han aclarado algunos de los mecanismos que median la toxicidad de la bilirrubina, específicamente en el sistema nervioso central.
- Se ha notado un incremento de la ictericia neonatal debido posiblemente a un aumento de la práctica de la lactancia materna.
- Han disminuido los casos de ictericia por incompatibilidad de Rh debido a la utilización de la inmunoglobulina anti-D.

- La administración de fototerapia ha disminuido la práctica de exanguinotransfusión.
- Hay nuevos conceptos, concretamente relacionados con los niveles de bilirrubina y de la relación bilirrubina-albúmina para la aplicación de las diferentes modalidades de tratamiento a recién nacido ictericos.
- El egreso precoz del hospital de los recién nacidos puede incrementar el riesgo de complicaciones debidas a ictericia temprana no detectada.
- Tanto la fototerapia como la exanguinotransfusión siguen siendo los pilares del tratamiento, aunque no están exentas de riesgos.
- Las procedimientos invasivos fetales han mejorado la supervivencia de fetos isoimmunizados tanto hidróticos como no hidróticos.

13. RECOMENDACIONES

13.1. Manejo de hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano

- Niños 24 horas de edad se excluyen ya que esta se considera "patológica" y requiere posterior evaluación. Si bien algunos recién nacidos sanos aparecen ligeramente ictericos a las 24 horas, la presencia de ictericia antes de 24 horas requiere (al menos) una medición de bilirrubinas, y si se indica, control posterior por posible enfermedad hemolítica u otros diagnósticos. La fototerapia o exanguineotransfusión puede indicarse cuando hay un incremento rápido de niveles de bilirrubina total en las primeras 24 horas de vida. (Grado de recomendación A).
- Para el tratamiento del recién nacido de 25-48 horas de vida la fototerapia puede ser considerada cuando los niveles de bilirrubina total son 12mg/dl (170 mmol/L). La fototerapia debe ser implementada cuando la bilirrubina total es de 15mg/dl (260 mmol/L). Si la fototerapia intensiva falla para disminuir la bilirrubina total (20 mg/dl o 340 mmol/L), se recomienda la exanguinotransfusión.

Quando se evalúa al recién nacido por primera vez y presenta niveles de bilirrubina total ≥ 25 mg/dl (430 mmol/L), se recomienda fototerapia intensiva mientras se hacen los preparativos para la exanguinotransfusión. Si la fototerapia intensiva falla para disminuir los niveles de bilirrubina total, se recomienda la exanguineo transfusión. Los niveles altos de bilirrubina total en un niño de 25-48 horas sugieren que el recién nacido puede no estar sano e indica la necesidad de investigar otra causa de hiperbilirrubinemia, así como enfermedad hemolítica. (Grado de recomendación A).

- La fototerapia puede considerarse para niños ictericos de 49-72 horas de edad cuando el nivel de bilirrubina total es ≥ 15 mg/dl (260 mmol/L). La fototerapia se recomienda cuando la bilirrubina total llega a 18mg/dl (310 mmol/L). Si falla la fototerapia intensiva para disminuir los niveles de bilirrubina total cuando se alcanzan o se predicen niveles de 25 mg/dl (430 mmol/L) se recomienda exanguinotransfusión. Si los niveles son

$\geq 30\text{mg/dl}$ (510 mmol/L) cuando el niño se ve por primera vez, se recomienda fototerapia intensiva mientras se hacen preparativos para la exanguinotransfusión. Si la fototerapia intensiva falla para disminuir los niveles de bilirrubina total se recomienda exanguinotransfusión. (Grado de recomendación A)

- Para niños >72 horas de nacido, la fototerapia puede considerarse si los niveles de bilirrubina total alcanzan 17 mg/dl (290 mmol/L). La fototerapia necesita ser implementada a niveles $\geq 20\text{ mg/dl}$ (340 mmol/L). Si la fototerapia intensiva falla para disminuir los niveles de bilirrubina total 25 mg/dl (430 mmol/L), se recomienda la exanguinotransfusión. Si el niño se evalúa por primera vez y presenta niveles 30 mg/dl (510 mmol/L), se recomienda la administración de fototerapia intensiva mientras se hacen los preparativos para una exanguinotransfusión. Si la fototerapia intensiva falla para disminuir los niveles de bilirrubina total se recomienda exanguinotransfusión.

En las anteriores situaciones, la fototerapia intensiva debe usarse si los niveles de bilirrubina total no disminuyen con la fototerapia convencional. La fototerapia intensiva debe producir una disminución rápida de bilirrubina total. Si esto no ocurre, debe sospecharse la presencia de enfermedad hemolítica u otra patología. (Grado de recomendación A).

13.2. Tratamiento de la ictericia asociada a lactancia materna en el recién nacido sano

La Academia Americana de Pediatría aconseja no interrumpir la lactancia materna en los recién nacidos a término y sanos y aconseja alimentar frecuentemente al niño (al menos ocho a diez veces al día). No se aconseja administrar suplementos de agua o dextrosa porque no se ha evidenciado que esta práctica disminuya los niveles de bilirrubinas.

Dependiendo de las decisiones de la madre y del médico se presentan las siguientes opciones de manejo:

Observar

Continuar leche materna y administrar fototerapia.

Descontinuar lactancia y administrar fórmula láctea con o sin fototerapia.

Suspender lactancia materna y sustituir por fórmula.

Suspender la lactancia materna, sustituir por fórmula y administrar fototerapia. (Grado de recomendación B)

Finalmente, consideramos que se debe revisar la guía aproximadamente cada 4 años basados en los avances de los estudios clínicos enfocados a nuevas terapéuticas en el recién nacido icterico.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy Term Newborn. *Pediatrics* 1994; 94:558-62.
2. Newman TB, Maisels J. Evaluation and treatment of Jaundice in the term Newborn: A Kinder, Gentler Approach.- *Pediatrics* 1992;89:809-18.
3. Maisels M, Newman T. Kernicterus in Otherwise Healthy, Breast - Fed Term Newborns. *Pediatrics* 1995; 96: 730-733.
4. Dennery PA, McDonagh AF, Spitz DR, et al. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med* 1995;19:395-404
5. McDonagh AF. Is bilirubin good for you. *Clin Perinatol* 1990;17:359-70.
6. Lasker MR, Holzman IR. Neonatal jaundice. When to treat, when to watch and wait. *Postgraduate Medicine* 1996;99:187-98
7. Maisels M, et al the effect of breast-feeding frequency on serum bilirubin llevels. *Am J. Obstet Gynecol* 1994;170:880-3
8. Falcón FA, Hawkins F Robledo MJ, et al. Hyperbilirubinemia neonatal. *Pediátrika* 1994;14:325-37
9. Kivlahan C, James E. Ther natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984;74:364
10. Kessel W, Kiely M, Nora AH, et al. Early Discharge: In the End, It Is Judgment. *Pediatrics* 1995;96:739-42
11. Rodgers P.A. Vreman HJ, Dennery P.A. Stevenson DK. Sources of carbon monoxide (CO) in biologic systems and applications of CO detection technologies. *Sem Perinatol* 1994;18:2-10.
12. Coburn RF, Forman HJ. Carbon monoxide toxicity. In: Fishman AP, Farhi LE, Tenney SM, Geiger SR, editors. *Handbook of physiology. Vol 4 Section 3: The respiratory system* Bethesda, MD: American Physiology Societym 1987:439-56
13. Stevenson DK, Vreman HJ, Benaron DA, Evaluatoion of Neonatal jaundice: Monitoring the transition in bilirubin metabolism. *J Perinatol* 1996;16:S62-7.

14. Vreman HJ, Rodgers PA, Stevenson DK. Zinc, protoporphyrin administration for suppression of increased bilirubin production by iatrogenic hemolysis in rhesus neonates. *J Pediatr* 1990;117:292-7
15. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, Fanaroff AA, Wright LL, Lemons JA. Bilirubin production in tealthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994;40:1934-9
16. Verman A, Hirsh DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993;259:381-4
17. Maines MD. Carbon monoxide: an emerging regulator of cGMP in the brain. *Mol Cell Neurosci* 1993;4:389-97
18. Tiribelli C. Ostrow D. New Concepts in Bilirubin and Jaundice: Report of the Third International Bilirubin Workshop, April 6-8, 1995, Trieste, Italy. *Hepatology* 1996;24:1296 -311
19. Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. *J Pediatr* 1980;96:349-56
20. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol* 1990;17:449-65
21. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, et al. Abnormal Auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia:improvement with exchange transfusion. *J Pediatr* 1982;100:624-26
22. Maisels, MI. Ictericia neonatal. En: Avery G.B. Neonatologia, Fisiopatología y manejo del recién nacido. 3a. ed. Editorial Médica Panamericana S.A.1190: 544-637
23. Poland, RL, Ostrea, EM. Neonatal hiperbilirubinemia in: Klaus MS, Fanaroff AA, eds Care of the high risk neonate 3rd. Philadelphia, PA:WB Saunders; 1986;239
24. Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: Past, Present, and future. *Pediatrics* 1992;90:707-15
25. Hicks BA, Altman RP. The Jaundiced Newborn. *Pediatric Clin NA* 1993;40:1161-75
26. Odell BB: Neonatal Jaundice, In Popper H,Schaffner F (eds): Progress in Liver Diseases, vol 5 New York, Grune and Stratton, 1975: 466.
27. Schenider A. Breast milk jaundice in the newborn A real entity. *JAMA* 1986;255:3270

28. Maisels M, et al the effect of breast-feeding frequency on serum bilirubin llevels. *Am J. Obstet Gynecol* 1994;170:880-3
29. Maisels M, Newman T. Kernicterus in Otherwise Healthy, Breast - Fed
30. Term Newborns. *Pediatrics* 1995; 96: 730-33.
31. Narayananani I. Infant feeding and early neonatal jaundice. *Indian J Pediatr* 1987; 54:257
32. Stiehme E, Ryan J, Report of eight cases and effect of breast feeding on incidence and severity of unexplained hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1965;109:212
33. Arthur L. Neonatal hyperbilirubinemia and breast feeding. *Dev Med Child Neurol* 1996;8:279.
34. Lascaria A. "Early" breast-feeding jaundice: Clinical significance. *J Pediatr* 1986;108:156
35. Gartner L, Arias I. Studies of prolonged neonatal jaundice in the breast-fe infant. *J Pediatr* 1966;68:54
36. Stevenson D. Pulmonary escretion of carbon moxide in the human infant as an index of bilirubin production: IV: Effects of breast-feeding and caloric intake in the first postnatal week. *Pediatrics* 1980;65:1170
37. Arias I. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with pbreast feeding and steroid pregnane 3 (alpha), 20 (beta)-diol, in maternal miki that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest* 1964;43:2037
38. Bevan B, Holton J. Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by free acids, with revelance to the problem of breast-milk jaundice. *Clin Chim Acta* 1972;41:101
39. Levillain P. Possibilités d'inhibition de la glucuronconjugaison de la bilirubine en fonction de la teneur en acides gras libres du lait materne. *Biochim Biophys Acta* 1972;264:538
40. Arthur L, Brest milk bilirubin conjugation inhibitors in neonatal hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 1972;47-50
41. Zakim D. Effects of metals on the properties of hepatic microsomal uridine diphosphate glucoronyltransferase. *Biochemistry* 1973;12: 4068
42. Zakim D, Vessey D. Regulation of microsomal UDP-Glucuronyltranferase by metal ions. *Eur J Biochem* 1976;64:459

43. Adkard B, Lathe G. The effect of esterooids andd nucleotides on solubilized bilirrubin uridine diphosphate-glucurony trnasferase. *Biochem J* 1970;119:437
44. Winsnes A. Inhibition of hepatic UDP-glucuronyltranferase by nucleotides. *Biochim Biophys Acta* 1972;289:88
45. Boggs T, Bishop H. Neonatal hiperbilirubinemia associated with high obstruction of the small bowel. *J Pediatr* 1965;66:349
46. Porto S. Jaundice in congenital malrattation of the intestine. *Am J Dis Child* 1969;117:684
47. Broderson R, Hermann L. Intestinal reabsorption of unconjugated bilirubin A possible contributing factor in neonatal jaundice. *Lancet* 1963;1:1242
48. Gourley G, Arendr R. Beta glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986;1:64
49. Gaffney P. Breast milk beta-glucuronidase and neonatal Jaundice. *Lancet* 1986;1:1161
50. Shinya F. Effects of pH on the deconjugation of conjugated bilirubin in human bile. *Tohoku J Exp Med* 1985;147:281
51. Yamada M. Alterations of serum bile acid profile in breastfed infants with prolonged jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4:741
52. Tazawa Y. Serum bile acids and their conjugates in breast-fed infants with prolonged jaundice. *Eur J Pediatr* 1985;114:37
53. Polin A, Fox W. *Fetal And Neonatal Physiology*. W.B. Saunders Company. México, 1992: 1174 - 1175.
54. Yamauchil Y, Yamanouchi I. Breat-feeding frequency during the first 24 hours offer brirth in full tem neonates *Pediatrics* 1990; 86:171-175.
55. Martínez J *Hyperbilirubina in the Breat-Fed Newborn: A controlled inicial of four interventions*. *Pedictrics* 1993;81:970 -73.
56. Arias F. *Eritroblastosis Fetal*. En: *Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo*. ed 2 Editorial Mosby/Doyma Libros. Madrid 1994;115:31
57. Gollin YG, Copel JA, *Tratamiento de la madre con sensibilización a Rh*. *Clim Perinatol* 1995;3:511-24
58. Chavez G, Mulinare J, Edmonds ID. *Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States*. *JAMA* 1991;24:3270

59. Fisk N, Bennett P, Warwich R, et al. Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:50
60. Weiner C, Williamson R, Wenstrom K, et al. Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis: II Outcome of treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1302.
61. Filbey D, Berseus O, Carlberg M. Occurrence of anti-D in RhD-positive mothers and the outcome of the newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:585-87
62. Bowman JM. Alloimmune Hemolytic Disease of the Neonate. De Developmental and Neonate Hematology. de. Stockman J, Pochedly C. Raven Press New York 1988:223-48
63. Apkon M. Pathophysiology of Hydrops Fetalis. *Seminars in Perinatol* 1995;19:437-46
64. Bowman J. Maternal alloimmunization and fetal hemolytic disease in Recce A, Hobbins J, Mahoney M, et al (eds): *Medicine of the fetus and Mother*. Philadelphia. IB Lippincott, 1992: 1152.
65. Peterec SM. Tratamiento de la enfermedad neonatal por Rh. *Clin Perinatol* 1995;3:525-55
66. Gottvall T, Selbinc A. Alloimmunization during pregnancy treated with high dose intravenous immunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:777-83
67. Gottvall T, Hildén JO, Nelson N. Severe Rh(D) immunization: anti-D quantitation and treatment possibilities during pregnancy and after birth. *Acta Paediatr* 1995;84:1315-7
68. Zipursky A, Bowman J. Isoimmune Hemolytic Diseases En: *hematology of infancy and childhood*. Nathan - Osky ed. Saunders 1993: 444 -73
69. Arias MI, Gartner LM, Cohen M, et al. Chronic. Nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl-transferase deficiency: Clinical, biochemical, pharmacology and genetic evidence for heterogeneity. *Am J Med* 1969;47:395
70. Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. A review. *Gastroenterol* 1981;81:1143-61
71. Sinatra F, Merritt RJ. Cholestatic liver disease associated with total parenteral nutrition. *J California Perinatol Association* 1981;2:98-9
72. Williams JW, Rittenberry A, Dillard R, et al. Liver abscess in the newborn. *Am J Dis Child* 1973;125:111

73. Chandra RS. Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome. *J Pediatr* 1974; 85:649
74. Maisels J, Kring E. Full-term infants with severe hyperbilirubinemia: do they ne; 18: 423 - 439
75. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediat* 1996;85:277-9
76. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1982; 16:670-6
77. Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: comparison of historical cohorts. *Acta Paediatr* 1996;85:273-6
78. Tan KL Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1991;18:423-439
79. Rosenfeld W, Twist P. A new device for phototherapy treatment of jaundiced infants. *J Perinatol* 1990; 10:243-7
80. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ; A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional phototherapy. *Am J Dis Child* 1992; 146:235-7.
81. George P. Ohmeda biliblanker vs Wallaby phototherapy system for reduction of bilirubin levels in the home-care setting. *Clin Pediatr* 1994; 33:178-80.
82. Tan KL Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1994; 125: 607-12.
83. Maisels MJ. Why Use Homeopathic Doses of Phototherapy ?. *Pediatrcs* 1996;98:283-7
84. Ahlfors Ch. Criterios para la exanguinotransfusión en los recién nacidos ictericos. *Pediatrics* 1994; 37:155-61
85. Brodersen R. Prevention of kernicterus, based on recent progress in bilirubin chemistry. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:625-34
86. Ellis MI, Hey EN, Walker W. Neonatal death in babies with rhesus isoimmunization. *Q J Med* 1979;48:211
87. Hovi L, Siimes MA. Exchange transfusion with fresh heparinized blood is a safe procedure: experiences from 1069 newborns. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:360-5

88. Levy, G. National survey of neonatal transfusion practice: red blood cell therapy. *Pediatrics* 1993; 91:
89. Beglund L, Angelin B, Blomstrand R, et al: Sn-Protoporphyrin lowers serum bilirubin levels, decreases biliary bilirubin output, enhances biliary heme excretion and potently inhibits hepatic heme oxygenase activity in normal human subjects. *Hepatology* 1988;8:625
90. McDonagh AF: Purple versus yellow: Preventing neonatal jaundice with tin-porphyrins. *J Pediatr* 1988;113:777
91. Stevenson DK, Rodgers PA, Vreman HJ: The use of metalloporphyrins for the chemoprevention of neonatal jaundice. *Am J Dis Child* 1989;143:353
92. Kappas A, Drummond GS, Manola T, et al: Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct Coombs positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988;81:485
93. Drummond GS, Valaes T, Kappas A. Control of bilirubin production by synthetic Heme Analogs: Pharmacologic and Toxicologic Considerations. *J. Perinatol* 1996;16:S72-9
94. Fort FL, Gold J: Phototoxicity of tin protoporphyrin, tin mesoporphyrin, and tin diiododeuteroporphyrin under neonatal phototherapy conditions. *Pediatrics* 1989; 84:1031
95. McDonagh AF, Palma LA: Tin-protoporphyrin. A potent photosensitizer of bilirubin destruction. *Photochem Photobiol* 1985; 42:261
96. Mimura S, Nagae H, Keino H, et al: Sn-protoporphyrin plus photoirradiation induces lipid peroxidation in vivo and in vitro in nonjaundiced Gunn rats. *Biol Neonate* 1991; 60:39
97. Galbraith RA, Drummond GS, Kappas A: Suppression of bilirubin production in the Crigler-Najjar Type I syndrome: Studies with the heme oxygenase inhibitor tinmesoporphyrin. *Pediatrics* 1992;89:175.
98. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, et al: Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: Studies with tinmesoporphyrin. *Pediatrics* 1994;93:1
99. Kappas A, Drummond GS, Galbraith RA: Prolonged clinical use of a heme oxygenase inhibitor. Hematological evidence for an inducible but reversible iron-deficiency state *Pediatrics* 1993;91:537
100. Gartner LM, Catz CS, Yaffe SJ: Neonatal bilirubin workshop. *Pediatrics* 1994;94:537

101. Marks GS, Nakatsu K, Brien JF: Does endogenous zinc protoporphyrin modulate carbon monoxide formation from heme ? Implications for long-term potentiation memory, and cognitive function. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 75:753
102. Vreman HJ, Ekstrand, BC, Stevenson DK: Selection of metalloporphyrin heme oxygenase inhibitors based on potency and photoreactivity. *Pediatr Res* 1993; 33:195
103. Rodgers PA, Stevenson DK: Developmental biology of heme oxygenase. *Clin Perinatol* 1990;17:275
104. Cannon JB, Martin C, Drummond GS, et al: Targeted delivery of a heme oxygenase inhibitor with a lyophilized liposomal tin mesoporphyrin formulation. *Pharm Res* 1993;10:715
105. Hamori CJ, Lasic DD, Vreman HJ, et al: Targeting zinc protoporphyrin liposomes to the spleen using reticuloendothelial blockade with blank liposomes. *Pediatr Res* 1993;34:1
106. Johnson L, Dworanczyk R, Abbasi M, Dalin C. Bilirubin oxidase (BOX) feedings significantly decrease serum bilirubin (B) in jaundiced infant Gunn rats. *Pediatr Res* 1988;22:412A.
107. Caglayan S, et al Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993; 92:86-9
108. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of isoimmunization in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1996;55:183-90
109. Ouzounian JG, Alsulyman OM, Monteiro HA, et al: The nonreactive nonstress test: Predictive isoimmunized neonatal anemia in the isoimmunized pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:364-7