

# Hiperbilirrubinemia Neonatal

La hiperbilirrubinemia neonatal, o ictericia neonatal, corresponde al aumento de los niveles de bilirrubina en sangre, ya sea a expensas de la bilirrubina conjugada (directa) o de la bilirrubina no conjugada (indirecta). Aproximadamente el **60% de los recién nacidos a término** presentan ictericia durante la primera semana de vida, siendo este proceso habitualmente fisiológico. Sin embargo, es fundamental identificar oportunamente las formas patológicas para prevenir complicaciones neurológicas graves como el [kernicterus](#).

Este documento maestro organiza de forma clara y lógica las principales causas, mecanismos fisiopatológicos, herramientas diagnósticas y opciones terapéuticas de la ictericia neonatal, estructurando el abordaje en dos grandes grupos: **ictericia precoz** (antes de las 24 horas de vida) e **ictericia tardía** (después de las primeras 24 horas), con subdivisión según el tipo de bilirrubina predominante.

## Ictericia Precoz

Aparece antes de las 24 h de vida. Siempre patológica.  
Causas principales: hemólisis (ABO, Rh, G6PD, esferocitosis).

## Ictericia Tardía – Indirecta

Después de las 24 h.  
Causas: ictericia fisiológica, ictericia por leche materna, ictericia asociada a lactancia insuficiente.

## Ictericia Tardía – Directa

Colestasis neonatal.  
Causas: infecciones TORCH, sepsis neonatal, atresia de vías biliares. Siempre patológica.

### Redactora:

Neyder Santacruz de Nandi  
Médica Cirujana egresada de la Universidad Privada del Este • Sede Presidente Franco, 2023  
Médica Revalidada por la Unioeste • Revalida edición 2023.2  
Médica de Estrategia Familiar • Concurso 2024, Prefeitura Nova Prata do Iguaçu, Paraná, Brasil

### Bibliografía:

Nelson Tratado de Pediatría. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, et al. Barcelona: Elsevier; 2023. ©

# Metabolismo de la Bilirrubina en el Recién Nacido

Durante la vida fetal, la bilirrubina indirecta (no conjugada) es eliminada principalmente a través de la placenta, siendo metabolizada por el organismo materno. Tras el nacimiento, el hígado neonatal debe asumir esta función, aunque aún es inmaduro, lo que predispone al desarrollo de hiperbilirrubinemia.

La hiperbilirrubinemia neonatal se debe a dos grandes mecanismos: una **mayor producción de bilirrubina** y una **capacidad limitada del hígado para metabolizarla**. Los eritrocitos neonatales, ricos en hemoglobina fetal (HbF), poseen una vida media más corta (~70-90 días frente a 120 días en el adulto), generando mayor recambio eritrocitario y mayor producción de bilirrubina indirecta. Esta situación se agrava en recién nacidos con policitemia o hipoxia intrauterina. Además, el tránsito intestinal lento y la elevada actividad de la enzima  $\beta$ -glucuronidasa aumentan la circulación enterohepática, reabsorbiendo bilirrubina ya metabolizada de vuelta a la circulación.

El segundo mecanismo es la **inmadurez funcional hepática**: la captación de bilirrubina por los hepatocitos es menos eficiente y la actividad de la enzima **UGT1A1** (uridina difosfato glucuroniltransferasa), responsable de la conjugación, está fisiológicamente disminuida. Esto limita la transformación de la bilirrubina indirecta liposoluble en bilirrubina conjugada hidrosoluble, favoreciendo su acumulación sérica.



La combinación de estos mecanismos explica por qué la hiperbilirrubinemia es tan frecuente en el período neonatal y por qué requiere vigilancia sistemática en todos los recién nacidos.

# Factores de Riesgo y Evaluación Clínica

## Factores de Riesgo Principales

- Bilirrubina elevada antes del alta hospitalaria
- Ictericia en las primeras 24 horas de vida
- Prematuridad tardía (35-36 semanas)
- Incompatibilidad ABO o Rh / Deficiencia de G6PD / Esferocitosis
- Antecedente de hermanos con fototerapia
- Cefalohematomas o equimosis por trauma obstétrico
- Policitemia, reabsorción de hematomas
- Infecciones neonatales (TORCH), sepsis
- Hipotiroidismo congénito, síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar
- Lactancia materna exclusiva con dificultades, pérdida excesiva de peso
- Etnia asiática, clampeo tardío del cordón (>60 segundos)

## Zonas de Kramer – Evaluación Cefalocaudal

Durante la evaluación física, la progresión de la ictericia sigue un patrón **cefalocaudal**: a mayor concentración de bilirrubina, mayor extensión hacia los pies. Las cinco zonas anatómicas son:

1. **Zona 1:** Cara y cuello
2. **Zona 2:** Tórax y abdomen superior
3. **Zona 3:** Abdomen inferior y muslos
4. **Zona 4:** Brazos y piernas
5. **Zona 5:** Palmas y plantas

⚠️ **«Pasó del ombligo, señal de peligro»:** Cuando la ictericia alcanza la zona 3 o superior, debe confirmarse mediante bilirrubina sérica o transcutánea. La escala de Kramer no cuantifica con precisión; siempre confirmar si se sospechan valores >14 mg/dL (a término) o >12 mg/dL (prematuros).



Zona	Definición	Bilirrubinas totales
1	Cabeza y cuello	5.8 md/dl (100 µmol/l)
2	Parte superior del tronco, hasta el ombligo	8.8 md/dl (150 µmol/l)
3	Parte inferior del tronco, desde el ombligo hasta las rodillas	11.7 md/dl (200 µmol/l)
4	Brazos y piernas	14.7 md/dl (250 µmol/l)
5	Palmas y plantas	> 14.7 md/dl (> 250 µmol/l)

Tabla de Zonas de Kramer con valores de bilirrubina total estimados

# Ictericia Precoz: Causas y Diagnóstico

Toda ictericia que aparece **antes de las 24 horas de vida** debe considerarse patológica hasta demostrar lo contrario. Se caracteriza por un aumento de la bilirrubina indirecta superior al esperado para la ictericia fisiológica, generalmente por hemólisis aumentada.

## Incompatibilidad ABO

**Causa más frecuente** de enfermedad hemolítica neonatal. Generalmente leve. Puede presentarse en la primera gestación. Precondición: madre grupo O, recién nacido grupo A o B. Coombs directo (en el RN): puede ser positivo o negativo — un resultado negativo no excluye el diagnóstico. Presencia de esferocitos en frotis periférico.

## Incompatibilidad Rh

**Forma más grave** de enfermedad hemolítica neonatal. Madre Rh(-) sensibilizada produce anticuerpos anti-D (IgG) que atraviesan la placenta y destruyen eritrocitos Rh(+) fetales. Afecta habitualmente a la segunda gestación o posteriores. Manifestaciones: anemia grave, palidez, hepatoesplenomegalia, hidropesía fetal, muerte fetal en casos severos. Coombs indirecto positivo en la madre; Coombs directo positivo en el RN.

## Deficiencia de G6PD y Esferocitosis Hereditaria

Ambas son trastornos hemolíticos **no inmunomediados** con Coombs directo negativo. La deficiencia de G6PD disminuye la protección eritrocitaria frente al estrés oxidativo. La esferocitosis hereditaria produce defectos de membrana eritrocitaria con destrucción esplénica aumentada. Son diagnósticos diferenciales clásicos en exámenes.

## Síndrome de Gilbert

Trastorno hereditario benigno por disminución parcial de la actividad de **UGT1A1**. Afecta al 3-10% de la población. Produce hiperbilirrubinemia indirecta leve (<4-5 mg/dL), recurrente, con pruebas hepáticas normales y sin hemólisis. Puede intensificar o prolongar la hiperbilirrubinemia neonatal. Diferenciarlo del síndrome de Crigler-Najjar, que presenta deficiencia mucho más severa y riesgo elevado de kernicterus.

**Prevenición de la incompatibilidad Rh:** Administrar inmunoglobulina anti-D a la gestante Rh(-) a las 28 semanas, dentro de las primeras 72 horas posparto si el RN es Rh(+), y tras abortos o procedimientos intrauterinos. La profilaxis solo es eficaz cuando el Coombs indirecto materno es **negativo**.

# Nomograma de Bhutani: Conducta ante la Ictericia Precoz

El Nomograma de Bhutani es la herramienta estándar para clasificar el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal. Cruza dos variables: la edad postnatal en horas del recién nacido y el valor de bilirrubina total (BT) sérica, permitiendo clasificar al RN en zonas de riesgo y definir la conducta clínica.

**01**

## Evaluación clínica completa

Examen físico detallado, identificar factores de riesgo (prematuridad, incompatibilidad ABO/Rh, cefalohematoma, pérdida de peso >10%).

**02**

## Solicitar bilirrubina total y fraccionada

Confirmar con laboratorio. Determinar si predomina bilirrubina directa o indirecta para orientar la etiología.

**03**

## Interpretar según Nomograma de Bhutani

Ubicar el valor de BT según las horas de vida del RN y clasificar en zona de riesgo correspondiente.

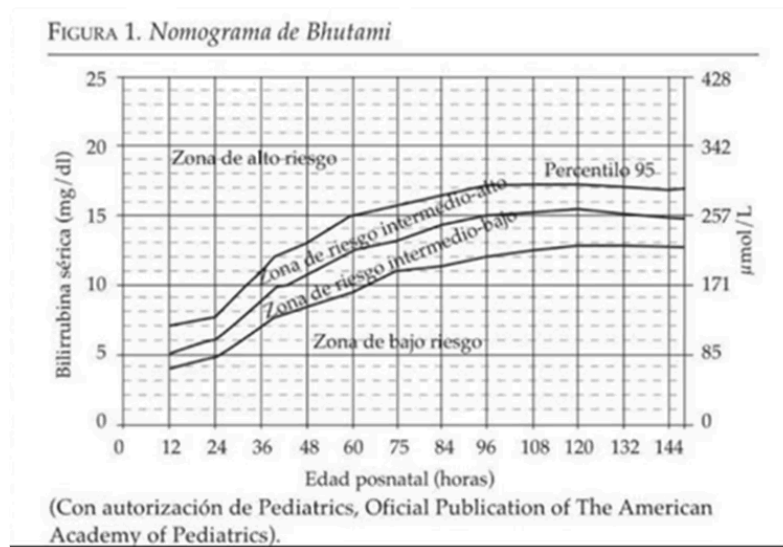


Figura 1. Nomograma de Bhutani — Con autorización de Pediatrics, Oficial Publication of The American Academy of Pediatrics.

### Zona de Alto Riesgo

- Indicación de fototerapia inmediata.

### Zona de Riesgo Intermedio Alto

- Considerar fototerapia.
- Repetir bilirrubina total y fraccionada en 12–24 horas.

### Zona de Riesgo Intermedio Bajo / Bajo Riesgo

- Alta con seguimiento ambulatorio.
- Reevaluación clínica y laboratorial en las siguientes 72 horas.

⚠️ ⚠️ Ictericia en las primeras 24 horas de vida + Coombs directo positivo → Sospechar inmediatamente enfermedad hemolítica isoimmune (ABO, Rh).

# Ictericia Tardía por Bilirrubina Indirecta

Las ictericias tardías con predominio de bilirrubina indirecta incluyen tres entidades fundamentales que debemos dominar. En este cuadro repasamos comparativamente sobre las etiologías más comunes de ictericia tardía a expensas de aumento de la bilirrubina indirecta.

Característica	Ictericia Fisiológica	Breastfeeding Jaundice	Breast Milk Jaundice
<b>Inicio</b>	2.º-3.º día de vida	2.º-3.º día de vida	4.º-7.º día de vida
<b>Mecanismo</b>	Inmadurez hepática + mayor producción + circulación enterohepática	Baja ingesta → menor tránsito → mayor circulación enterohepática	Sustancias en leche materna que aumentan circulación enterohepática
<b>Estado del RN</b>	Bueno	Irritabilidad, posible deshidratación	Excelente
<b>Lactancia</b>	Adecuada	Ineficaz o insuficiente	Eficaz y adecuada
<b>Pico bilirrubina</b>	3.º-5.º día (a término)	Primeros días	2.ª-3.ª semana
<b>Duración</b>	<10 días (a término)	Mejora al corregir lactancia	3-12 semanas
<b>Tratamiento</b>	Observación ± fototerapia	Corregir técnica, aumentar tomas	No requiere tratamiento específico
<b>¿Suspender lactancia?</b>	No	No	<b>Nunca</b>

- ✔ La ictericia fisiológica siempre aparece **después** de las primeras 24 horas de vida. En recién nacidos a término desaparece antes de los 10 días; en pretérmino, antes de los 14 días.

# Colestasis Neonatal: Aumento de Bilirrubina Directa

La hiperbilirrubinemia directa o conjugada constituye una **urgencia diagnóstica** y nunca debe considerarse fisiológica. Se define como colestasis cuando la bilirrubina directa es **>1 mg/dL** con bilirrubina total <5 mg/dL, o cuando representa **>20%** de la bilirrubina total si esta es >5 mg/dL. Las principales causas son las infecciones congénitas del grupo TORCH y la **atresia de las vías biliares**, principal causa quirúrgica de colestasis neonatal.

La atresia de vías biliares se caracteriza por la obliteración progresiva de los conductos biliares extrahepáticos, impidiendo el drenaje normal de la bilis e induciendo inflamación, fibrosis y cirrosis hepática. Aunque al nacimiento las vías biliares pueden parecer normales, la fibrosis avanza rápidamente. La tríada clásica es: **ictericia persistente + coluria (orina oscura) + acolia o hipocolia fecal (heces pálidas)**. También pueden observarse hepatomegalia, esplenomegalia, prurito, xantomas y signos de insuficiencia hepática progresiva.

01

## Confirmar colestasis

Bilirrubina total y fraccionada.  
Criterios: BD >1 mg/dL o >20% de BT.

02

## Descartar causas infecciosas

Serología TORCH, hemocultivos, evaluación de sepsis neonatal.

03

## Ecografía hepatobiliar

Estudio inicial de elección. Buscar signo del cordón triangular y vesícula biliar hipoplásica o ausente.

04

## Biopsia hepática y colangiografía

Gold standard: colangiografía intraoperatoria. Confirma ausencia de flujo biliar.

05

## Portoenterostomía de Kasai

Tratamiento inicial. Idealmente antes de los 60 días de vida. Trasplante hepático como tratamiento definitivo a largo plazo.

**⚠ Regla de oro:** Ictericia persistente + coluria + acolia fecal = sospechar atresia de vías biliares hasta demostrar lo contrario. El éxito de la cirugía de Kasai depende de realizarla preferentemente antes de los 60 días de vida.

# Fototerapia: Tratamiento de Elección

La fototerapia constituye el **tratamiento de elección** para la hiperbilirrubinemia neonatal significativa por bilirrubina indirecta. Su objetivo es reducir rápidamente los niveles séricos de bilirrubina y prevenir la neurotoxicidad, especialmente el kernicterus. La bilirrubina absorbe la luz principalmente en el espectro azul (**420-470 nm**), sufriendo reacciones fotoquímicas que la transforman en compuestos hidrosolubles eliminables sin conjugación hepática.

## Mecanismos de Acción

- **Fotoisomerización:** transforma la bilirrubina no conjugada en fotoisómeros solubles excretables por la bilis.
- **Formación de lumirrubina:** isómero estructural irreversible eliminado principalmente por vía urinaria.

## Factores que Determinan la Respuesta

- Intensidad y longitud de onda de la luz
- Distancia entre la fuente y el RN
- Superficie corporal expuesta
- Velocidad de producción de bilirrubina

## Indicaciones

La indicación se basa en el **Nomograma de Bhutani** según edad gestacional, horas de vida y factores de riesgo. Considerar especialmente en: niveles que alcanzan umbrales de tratamiento, hiperbilirrubinemia por hemólisis, ascenso rápido ( $>0,2$  mg/dL/hora) e ictericia precoz mientras se investiga la causa.

## Efectos Adversos

- Aumento de pérdidas insensibles de agua y deshidratación
- Hipertermia o hipotermia
- Deposiciones más frecuentes y blandas
- Exantema macular transitorio
- **Síndrome del niño bronceado:** coloración grisácea-marrón en pacientes con colestasis e hiperbilirrubinemia directa

⊗ **Contraindicación absoluta:** Porfiria congénita (riesgo de reacciones fototóxicas severas). Proteger siempre los ojos del RN. La fototerapia no corrige la causa subyacente ni sustituye la exanguinotransfusión cuando esta está indicada.

# Tratamientos Complementarios y de Rescate

Además de la fototerapia, existen otras intervenciones terapéuticas fundamentales en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal grave, especialmente cuando existe enfermedad hemolítica isoimmune o cuando los niveles de bilirrubina alcanzan umbrales críticos.



## Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV)

Indicada en enfermedad hemolítica isoimmune (ABO, Rh) cuando la bilirrubina continúa aumentando a pesar de fototerapia intensiva o se encuentra a **2-3 mg/dL del umbral de exanguinotransfusión**.

Mecanismo: bloquea receptores Fc de macrófagos, reduciendo la hemólisis mediada por anticuerpos maternos. Dosis: **0,5-1 g/kg** en ~2 horas; puede repetirse a las 12 horas. Reduce la necesidad de exanguinotransfusión.



## Exanguinotransfusión

Tratamiento de rescate en casos graves. Consiste en la extracción progresiva de sangre del RN reemplazada simultáneamente por sangre compatible (**doble volumen**, reemplazando ~85-90% de eritrocitos). Objetivos: reducir rápidamente la bilirrubina, eliminar anticuerpos maternos y corregir la anemia. Indicada en hiperbilirrubinemia severa que alcanza umbrales de nomograma, fracaso de fototerapia intensiva, hemólisis grave por Rh/ABO y signos de encefalopatía bilirrubínica aguda. Complicaciones: hipocalcemia, hiperkalemia, hipoglucemia, acidosis, trombocitopenia, enterocolitis necrosante, infecciones, muerte (rara).



## Metaloporfirinas

Estrategia aún en investigación. El fármaco más estudiado es la **Sn-mesoporfirina (SnMP)**. Mecanismo: inhibe competitivamente la **hemooxigenasa**, reduciendo la formación de bilirrubina desde su origen (a diferencia de la fototerapia, que actúa sobre la bilirrubina ya formada). Una única dosis en las primeras horas de vida puede reducir la necesidad de fototerapia. Efecto adverso más descrito: eritema cutáneo transitorio. Aún no forma parte del tratamiento estándar por evidencia limitada a largo plazo.

**i** La decisión de exanguinotransfusión no depende exclusivamente del valor absoluto de bilirrubina: deben considerarse edad gestacional, horas de vida, presencia de hemólisis, estado clínico y factores de riesgo para neurotoxicidad. Mantener siempre fototerapia intensiva antes y durante la preparación del procedimiento.

# Encefalopatía Bilirrubínica (Kernicterus)

El kernicterus es la **complicación más grave** de la hiperbilirrubinemia neonatal. Se produce cuando la bilirrubina indirecta atraviesa la barrera hematoencefálica y se deposita en los ganglios basales y núcleos del tronco encefálico, generando daño neuronal irreversible. No existe un valor sérico único que prediga con exactitud la neurotoxicidad: la susceptibilidad depende de la edad gestacional, concentración de bilirrubina libre, capacidad de unión a la albúmina e integridad de la barrera hematoencefálica. Los prematuros, sépticos, con asfixia o acidosis son especialmente vulnerables.

1

## Fase Inicial

Letargo, hipotonía, rechazo de la alimentación, succión débil, disminución del reflejo de Moro.

2

## Fase Intermedia

Irritabilidad, llanto agudo, hipertonía progresiva, retrocolis, opistótonos, abombamiento de fontanelas.

3

## Fase Avanzada

Convulsiones, rigidez intensa, alteración severa de conciencia, coma, muerte.

Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar **kernicterus crónico**: coreoatetosis, trastornos extrapiramidales, hipoacusia neurosensorial (especialmente para frecuencias altas), alteraciones de la mirada vertical, disartria, convulsiones y retraso del desarrollo neuropsicomotor. En algunos casos las manifestaciones son sutiles y se evidencian durante la infancia escolar como dificultades motoras leves o trastornos del aprendizaje.

⊗ **Indicación inmediata de exanguinotransfusión:** La aparición de signos neurológicos compatibles con encefalopatía bilirrubínica es indicación de exanguinotransfusión independientemente del valor de bilirrubina sérica.

# Prevención y Puntos Clave para el Examen

La encefalopatía bilirrubínica es, en la gran mayoría de los casos, una **enfermedad prevenible**. La prevención se basa en la identificación precoz de los recién nacidos de riesgo, la medición sistemática de bilirrubina antes del alta y el seguimiento adecuado durante los primeros días de vida.



## Medir antes del alta

Determinar bilirrubina sérica o transcutánea antes del alta hospitalaria en todos los recién nacidos. Evaluar factores de riesgo para hiperbilirrubinemia grave.



## Actuar en las primeras 24 h

Solicitar bilirrubina total y fraccionada ante cualquier ictericia en las primeras 24 horas de vida. Toda ictericia precoz es patológica hasta demostrar lo contrario.



## Seguimiento precoz

Garantizar seguimiento ambulatorio precoz tras el alta, especialmente en recién nacidos menores de 38 semanas de gestación.



## Fototerapia oportuna

Iniciar fototerapia cuando esté indicada según el Nomograma de Bhutani. Mantener lactancia eficaz con adecuada hidratación y aporte calórico.

## Resumen de Conceptos Clave para el Examen

- Ictericia <24 h = siempre patológica → investigar hemólisis inmediatamente
- Ictericia fisiológica: aparece después de las 24 h, desaparece antes de los 10 días (a término)
- Coombs directo se realiza en el **recién nacido**; Coombs indirecto en la **madre**
- Profilaxis anti-D: solo eficaz si Coombs indirecto materno es **negativo**
- Bilirrubina directa elevada = urgencia diagnóstica, nunca fisiológica
- Kasai: idealmente antes de los **60 días** de vida
- Kernicterus con signos neurológicos = exanguinotransfusión inmediata
- Contraindicación absoluta de fototerapia: **porfiria congénita**