



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

**“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL
LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico.

Modalidad: Artículo Científico.

Autora: Guamán Noboa, Jéssica Maribel

Tutor: MD, MSc. Path. Yauli Flores, Carlos Fernando

Ambato – Ecuador

Septiembre, 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”, desarrollado por Guamán Noboa Jéssica Maribel, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, septiembre del 2023

EI TUTOR



Firmado electrónicamente por:
CARLOS FERNANDO
YAULI FLORES

MD, MSc. Path. Yauli Flores, Carlos Fernando

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, septiembre del 2023

LA AUTORA



Guamán Noboa, Jéssica Maribel

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Guamán Noboa Jéssica Maribel con CC: 1804345500, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre del 2023



Firmado electrónicamente por:
**JESSICA
MARIBEL GUAMAN
NOBOA**

.....
Guamán Noboa, Jéssica Maribel

CC: 1804345500

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, MD, MSc, Path. Yauli Flores Carlos Fernando, con CC:1803509908, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, septiembre del 2023



firmado electrónicamente por:
CARLOS FERNANDO
YAULI FLORES

.....
MD, MSc. Path. Yauli Flores, Carlos Fernando

C.I: 1803509908

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”**, de Guamán Noboa Jéssica Maribel, estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, septiembre del 2023

Para su constancia firma,

PRESIDENTE

PRIMER VOCAL

SEGUNDO VOCAL



EDITORA MÉDICA COLOMBIANA S.A.

— EDIMECO S.A. —

NIT. 811.002.365 – 4

CERTIFICA que,

El artículo titulado “**HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO**” fue presentado para su evaluación y posible publicación en la revista **MEDICINA & LABORATORIO** con **ISSN 0123-2576, ISSN-e 2500-7106**; por sus autores los doctores:

- **JÉSSICA MARIBEL GUAMÁN NOBOA Y**
- **CARLOS FERNANDO YAULI FLORES, MD, MSc, PATH**

El artículo en mención el día 15 de junio de 2023 fue **ACEPTADO** por el Comité Científico de la revista y se encuentra a la espera de ser publicado.

Atentamente,

PATRICIA HIGUITA CADAVID

DIRECTORA EJECUTIVA

— EDIMECO S.A. —

Medellín, 20 de junio de 2023



EDITORA MÉDICA COLOMBIANA S.A.
NIT. 811.002.365-4
Carrera 43C #5-33 Medellín
Teléfono: 44 44 900
Línea gratuita 018000-941080
www.edimeco.com

DEDICATORIA

Dedico este artículo de revisión a dos personas excepcionales que han sido fundamentales en mi trayectoria académica y personal: mis padres, Magaly Noboa y Juan Guamán. Su inquebrantable apoyo a lo largo de este proceso ha sido un pilar fundamental en mi vida. A pesar de todas las dificultades que hemos enfrentado, ustedes han estado a mi lado, brindándome su amor, aliento y albergando la fe en mis capacidades. Esta dedicación es un humilde reconocimiento a su inmenso sacrificio y la confianza constante que han depositado en mí.

También lo dedico a mis queridos hermanos Arelis y Juan Carlos, quienes depositaron su confianza en mí y han compartido conmigo la esperanza y la ilusión de alcanzar este gran momento. Su motivación y paciencia me ha impulsado a superar obstáculos y perseguir mis sueños con determinación.

Esta dedicación también se extiende al Dr. Eduardo Jácome, quien desde el inicio creyó en mí y me brindó su apoyo incondicional. Cada conversación, cada consejo y cada palabra de aliento que he recibido de él han sido un impulso que me ha fortalecido y me ha recordado que puedo lograr cualquier cosa a la que me proponga.

Y no puedo dejar de mencionar a mis amigas, Nicol, Mayte y Milena, quienes estuvieron a mi lado a lo largo de esta larga travesía. Sus palabras de aliento, risas compartidas y apoyo mutuo hicieron que cada paso del camino fuera más llevadero. Su amistad ha sido una fuerza motriz que me ha impulsado a seguir adelante. Gracias por compartir este sueño conmigo.

Agradezco a cada una de las personas que me han brindado su apoyo incondicional, su confianza y su aliento en cada paso que he dado. Su presencia ha sido un regalo invaluable en mi vida. Gracias por ser mi fuerza y mi inspiración. Estoy segura de que este es solo el comienzo de muchos más éxitos que celebraremos juntos.

Jéssica Guamán Noboa

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, deseo agradecer a Dios por la sabiduría y la guía que me ha brindado a lo largo de estos años. También quiero expresar mi profundo agradecimiento a la Universidad Técnica de Ambato, por brindarme la oportunidad de formarme como profesional en esta prestigiosa institución. Agradezco a todos los profesores de mi carrera que compartieron su vasto conocimiento conmigo.

En especial, me gustaría destacar el apoyo invaluable de mi tutor de proyecto de titulación, el MD, MSc, Path. Carlos Yauli. Gracias a su orientación experta y apoyo incondicional, este logro ha sido posible. Su dedicación y paciencia han sido invaluable a lo largo de todo este proceso. Estoy eternamente agradecida por su generosidad y sabiduría.

Espero que mi gratitud llegue a cada uno de ustedes de la manera más sincera. Sin su presencia en mi vida, este logro no sería una realidad.

Jéssica Guamán Noboa

“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”

RESUMEN

Introducción: La hiperbilirrubinemia es la séptima causa de muerte neonatal, afecta alrededor del 60% de recién nacidos a término y al 80% de prematuros. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de las pruebas de Laboratorio Clínico disponibles en la actualidad para el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal y resumir los factores de riesgo más frecuentes en neonatos para desarrollar hiperbilirrubinemia. **Diseño:** Revisión sistemática. **Materiales y métodos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos Elsevier, PubMed, Scopus, The Cochrane library, y en las guías de artículos relevantes, publicados entre 2018 y 2023 en el idioma inglés. Los documentos se examinaron con las metodologías PICO y PRISMA. **Resultados:** Nuestra revisión sistemática evaluó 14 documentos sobre el diagnóstico y factores de riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal. El 64,28% de los documentos estableció a la edad gestacional < 37 semanas como factor de riesgo, seguido por los antecedentes familiares en un 57,14%, alimentación subóptima (malnutrición neonatal) en un 50% y anomalías congénitas en un 42,85%. El 50% de los documentos estableció a la evaluación visual como prueba diagnóstica de hiperbilirrubinemia neonatal, seguido por la bilirrubina sérica total en un 85,71% y medición de bilirrubina transcutánea en un 64,28%. **Conclusiones:** La cuantificación exacta de la bilirrubina sérica total por parte del laboratorio clínico es considerada como el estándar de oro para el diagnóstico, seguimiento y control de la hiperbilirrubinemia neonatal. Aunque la medición de bilirrubina transcutánea y la evaluación visual también se puedan utilizar como pruebas diagnósticas, se ha observado que el resultado de estas pruebas suele ser impreciso.

PALABRAS CLAVE: BILIRRUBINA; DIAGNÓSTICO; FACTORES DE RIESGO; HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL; LABORATORIO CLÍNICO.

“HIPERBILIRUBINEMIA NEONATAL Y EL PAPEL DEL LABORATORIO CLÍNICO EN EL DIAGNÓSTICO”

ABSTRACT

Introduction: Hyperbilirubinemia is the seventh leading cause of neonatal death; it affects about 60% of term newborns and 80% of premature infants. **Objective:** To evaluate the usefulness of currently available clinical laboratory tests for the diagnosis of neonatal hyperbilirubinemia and to summarize the most frequent risk factors in neonates for developing hyperbilirubinemia. **Design:** Systematic review. **Materials and methods:** Different investigations in the data bases of Elsevier, PubMed, Scopus, The Cochrane library were made and relevant article guides, published between 2018 and 2023 in the English language. The documents were examined with the PICO and PRISMA methodologies. **Results:** The systematic review evaluated 14 papers on the diagnosis and risk factors of neonatal hyperbilirubinemia. The 64.28% of documents established gestational age < 37 weeks as a risk factor, followed by family history in 57.14%, suboptimal feeding (neonatal malnutrition) in 50% and congenital anomalies in 42.85%. The 50% of documents established visual evaluation as a diagnostic test for neonatal hyperbilirubinemia, followed by total serum bilirubin in 85.71% and measurement of transcutaneous bilirubin in 64.28%. **Conclusions:** The exact quantification of total serum bilirubin by the clinical laboratory is considered the gold standard for the diagnosis, follow-up, and control of neonatal hyperbilirubinemia. Although transcutaneous bilirubin measurement and visual evaluation can also be used as diagnostic tests, it has been observed that the result of these tests is often inaccurate.

KEY WORDS: BILIRUBIN; DIAGNOSIS; RISK FACTORS; NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA; CLINICAL LABORATORY.

INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia es uno de los síntomas clínicos más comunes que afecta a un gran número de recién nacidos en todo el mundo. Se caracteriza por el aumento de la bilirrubina sérica total (TSB, del inglés, *Total Serum Bilirubin*) [1]. Es importante destacar que la hiperbilirrubinemia es la séptima causa de muerte neonatal y afecta aproximadamente al 60% de los recién nacidos a término y al 80% de los prematuros. Además, alrededor del 10% de los neonatos desarrolla hiperbilirrubinemia grave [2]. Sin embargo, el cribado universal de hiperbilirrubinemia neonatal ha demostrado ser una estrategia eficaz, reduciendo en un 55% el riesgo de hiperbilirrubinemia grave y previniendo la necesidad de hospitalización durante el primer mes de vida [3].

En el año 1969, Kramer correlacionó la ictericia con la bilirrubina sérica total (TSB). Actualmente, la TSB se considera como el marcador definitivo de hiperbilirrubinemia neonatal [4,5]. Durante la primera semana de vida del neonato, se produce un aumento en la producción de la bilirrubina y una disminución en su eliminación, lo que provoca un incremento en las concentraciones de TSB. Posteriormente, el hígado comienza a conjugarse y eliminar eficientemente la bilirrubina, lo que conlleva a la normalización de los niveles de TSB [6]. Sin embargo, algunos recién nacidos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia grave debido a algunos trastornos genéticos, hepáticos o sanguíneos [1]

La cuantificación de las bilirrubinas debe realizarse en todos los lactantes en las primeras 24 horas de vida, y es necesario dar un seguimiento continuo hasta el quinto día. Por lo general, los niveles más altos de bilirrubina sérica se observan entre el tercer y quinto día después del nacimiento [7,8]. La medición precisa y exacta de las bilirrubinas es fundamental para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal y para proporcionar el cuidado adecuado a los recién nacidos [5]. La bilirrubina es un pigmento biliar y antioxidante importante dentro de los límites fisiológicos, pero niveles elevados pueden convertirse en un prooxidante y resultar perjudiciales para el recién nacido [9].

Este artículo aborda la importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal. El Laboratorio Clínico es fundamental al proporcionar información precisa y oportuna sobre los niveles de bilirrubina en los recién nacidos. Esta información emitida por el laboratorio clínico es crucial para

identificar la causa subyacente de la hiperbilirrubinemia y determinar el plan de tratamiento más adecuado.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática retrospectiva. Se utilizaron las metodologías PICO para dar respuesta a la búsqueda bibliográfica, y PRISMA para realizar la comprobación de requisitos que deben cumplir los artículos a ser incluidos en la revisión. Se llevo a cabo una búsqueda exhaustiva de guías prácticas, artículos de revisión bibliográfica, artículos de revisión sistemática y artículos originales, publicados entre 2018 y 2023 en el idioma inglés, para abordar la pregunta de investigación: ¿Cuál es papel del Laboratorio Clínico en el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal? La búsqueda de estudios se realizó en bases de datos relevantes; Elsevier, PubMed y The Cochrane library. Además, se realizaron búsquedas en el sitio web de la Academia Americana de Pediatría, la base de datos Turning Research Into Practice, la revista científica Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, la revista médica británica The Lancet, la revista de Medicina de Nueva Inglaterra y la revista médica PLoS ONE.

Los términos de búsqueda se realizaron en base a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en la metodología PICO; (Población de interés: neonatos con hiperbilirrubinemia, Intervención: evaluar las pruebas diagnósticas de Laboratorio Clínico, y Comparación: con otras pruebas diagnósticas o ninguna comparación). Para optimizar la estrategia de búsqueda, se utilizaron palabras clave y operadores booleanos relevantes. Las palabras clave seleccionadas fueron “hyperbilirubinemia”, “jaundice”, “screening”, “Clinical Laboratory”, “neonatal hyperbilirubinemia”, “neonatal jaundice” y “bilirubin”. Los operadores booleanos utilizados fueron el AND y el OR.

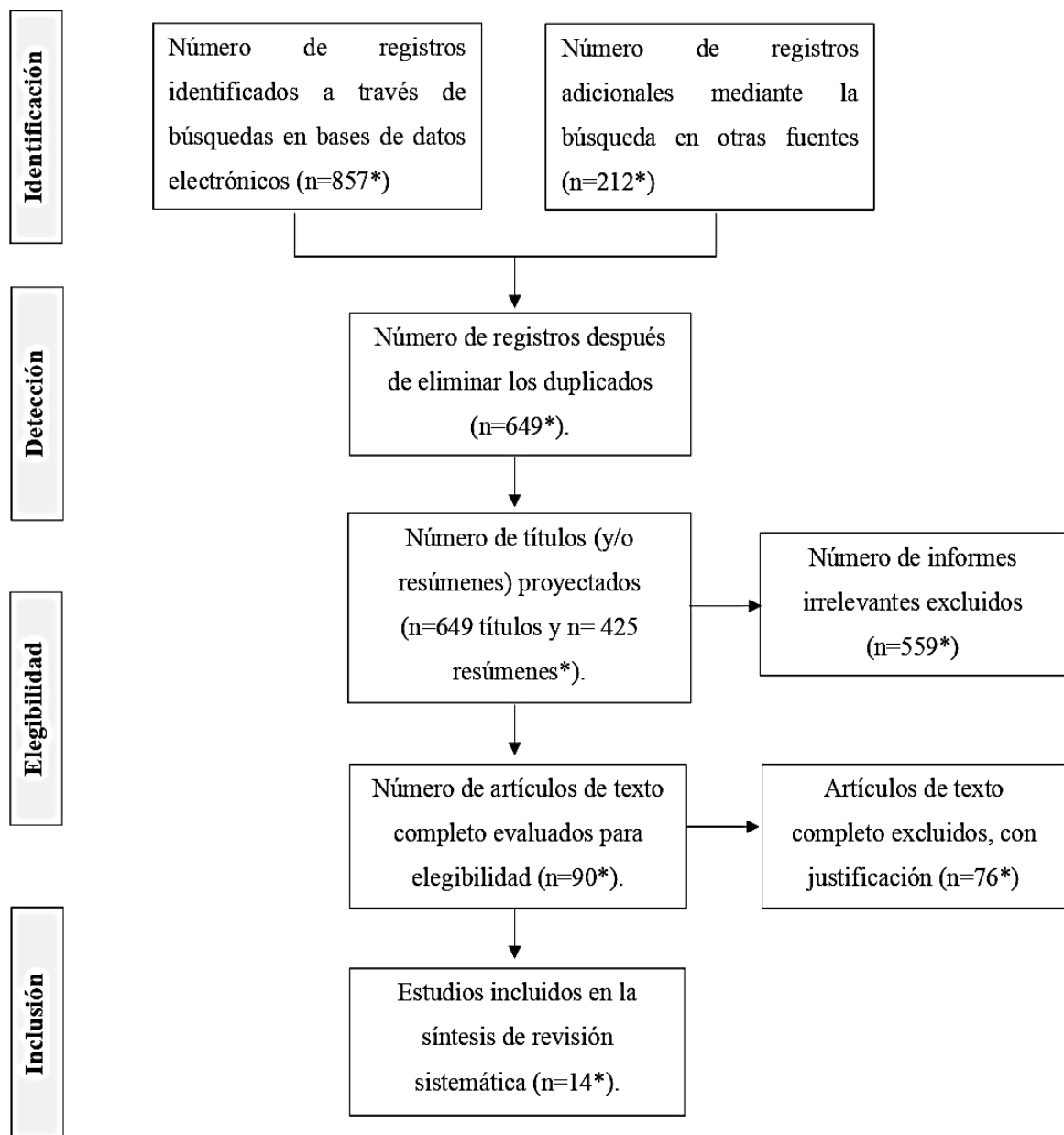


FIGURA 1. Diagrama de flujo PRISMA.

RESULTADOS

Figura 1. Representa el proceso de búsqueda y selección de documentos. A través de una búsqueda sistemática, se identificaron inicialmente un total de 1.069 registros. De estos, se excluyeron 420 registros duplicados y 559 que no cumplían con los criterios de elegibilidad. Se evaluaron 90 textos completos, de los cuales se excluyeron 76 documentos que no se ajustaban a la metodología PICO establecida en el estudio.

Tabla 1. Características generales, marcador y Factores de Riesgo para Hiperbilirrubinemia neonatal.

Población objetivo							
Pautas		Base de datos	Fecha	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Marcador de NH	Factores de riesgo para NH
Boulanger et al. [10]	Guía práctica clínica	BVS, PubMed, Scopus, TRIP	2019	Todos los prematuros y bebés a término	Recién nacidos con comorbilidades	TSB \geq 425 μ mol/L (24,85mg/dL)	Edad gestacional, Antecedentes familiares, Alimentación subóptima
Zhang et al. [2]	Revisión sistemática	PMC, PubMed, BMJ	2020	Todos los prematuros y bebés a término	N/A	N/A	Sexo masculino, Anomalías de la membrana de los glóbulos rojos.
Khurshid et al. [11]	Revisión sistemática	PMC, PubMed, Journal of global health	2022	Prematuros tardíos y bebés a término	Ictericia visible y prematuros	TSB \geq 342,1 μ mol/L (20,02mg/dL)	N/A
Geest et al. [3]	Protocolo	PMC, PubMed, BMJ journals,	2019	Recién nacidos a término	Fototerapia antes del estudio	N/A	Bebé anterior con ictericia
Okwundu et al. [12]	Artículo de investigación	PubMed, Scielo, SAMJ, The Cochrane library	2020	Recién nacidos a término	Todos los prematuros	TSB \geq 425 μ mol/L (24,85mg/dL)	Antecedentes familiares
Chatur et al. [13]	Reporte de caso	PMC, PubMed, Hindawi, Semantic Scholar	2019	Neonato prematuro	N/A	N/A	Enfermedad de Graves
Berthe et al. [14]	Estudio de cohorte	BMJ, PubMed, PMC, NPG	2022	Recién nacidos a término sanos	Fototerapia antes del estudio	TSB \geq 428 μ mol/L (25,03mg/dL)	Asfixia, hipoalbuminemia
Thomas et al. [4]	Artículo original	PubMed, Journal of Laboratory Medicine	2022	Recién nacidos a término	N/A	N/A	Anomalías congénitas, inmadurez de la UGT.
Hulzebos et al. [5]	Artículo de revisión	PubMed, NPG	2021	Recién nacidos a término y prematuros	N/A	N/A	Incompatibilidad Rh
Orhon et al. [9]	Artículo original	Journal of Laboratory Medicine	2018	Recién nacidos a término sanos	Anomalías congénitas	N/A	Hemoglobinopatías
Springer et al. [15]	Artículo de revisión	Medscape, PubMed, Embase, Scopus	2020	Todos los prematuros y bebés a término	N/A	UCB \geq 342 μ mol/L (20,00mg/dL)	Signos ABE, sepsis infección, galactosemia, hipotiroidismo congénito
Anderson et al. [1]	Artículo de revisión	AAP, PubMed	2020	Todos los prematuros y bebés a término	N/A	TSB \geq 427.6 μ mol/L (24,99mg/dL)	Incompatibilidad ABO
Zhang [16]	Artículo de revisión	PMC, PubMed, PLoS ONE	2018	Recién nacidos a término con convulsiones	Trastornos cerebrales y enfermedades metabólicas.	TSB \geq 425 μ mol/L	N/A
Alkén et al. [17]	Artículo original	TRIP, JAMA Network	2019	Recién nacidos que desarrollaron hiperbilirrubinemia Peligrosa	N/A	TSB \geq 425 μ mol/L (24,85mg/dL)	Origen materno del sureste de Asia, Diabetes materna

NH, Hiperbilirrubinemia neonatal; BVS, Biblioteca virtual en Salud; PMC, PubMed Central; TRIP, Turning Research Into Practice; BMJ, British Medical Journal; SAMJ, South African Medical Journal; NPG, Nature Publishing Group; AAP, American Academy of Pediatrics; JAMA network, Journal of the American Medical Association Network. NH, Neonatal Hyperbilirrubinemia; TSB, Total Serum Bilirubin; UCB, Unconjugated Bilirubin; UGT, UDP-glucuronosyltransferase; Signos ABE, signos indicativos de disfunción neurológica (Asimetría, Bradicardia, Estado de excitabilidad aumentada).

La **Tabla 1**, muestra los principales factores de riesgo asociados a la hiperbilirrubinemia neonatal. El 64,28% de los casos (n=9) estableció a la edad gestacional < 37 semanas como factor de riesgo, seguido por los antecedentes familiares en un 57,14% (n=8), alimentación subóptima en un 50% (n=7), anomalías congénitas en un 42,85% (n=6), entre otros factores de riesgo como historial médico materno, asfixia, etc. El 7,14% de los documentos (n=1) considera como marcador de hiperbilirrubinemia neonatal a la cuantificación de las bilirrubinas no conjugadas con un punto de corte UCB \geq 342 μ mol/L (20,00 mg/dL). Mientras que, el 50% (n=7) establece como marcador de hiperbilirrubinemia a la cuantificación de las bilirrubinas séricas totales., con un punto de corte que fluctúa entre TSB \geq 342,1 – 428 μ mol/L (20,02- 25,03 mg/dL).

Tabla 2. Pruebas de Laboratorio Clínico para el diagnóstico de Hiperbilirrubinemia neonatal.														
	Boulanger et al. [10]	Zhang et al. [2]	Khurshid et al. [11]	Geest et al. [3]	Okwundu et al. [12]	Chatur et al. [13]	Berthe et al. [14]	Thomas et al. [4]	Hulzebos et al. [5]	Orhon et al. [9]	Springer et al. [15]	Anderson et al. [1]	Zhang [16]	Alkén et al. [17]
Evaluación clínica														
Evaluación visual	+	+	+	+	+		+							
Aplicación móvil										+				
Medición de bilirrubina														
TSB	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+	+
TcB	+	+	+	+	+		+			+	+	+		
UCB						+					+	+		
CB		+				+					+	+		
Pruebas de ictericia prolongada														
Tipificación				+							+		+	
CBC		+								+	+	+	+	
TORCH											+			
Perfil tiroideo		+				+					+			
Coombs directo	+	+	+	+							+	+	+	+
Electrolitos											+		+	
Prueba de fragilidad osmótica												+		
Electroforesis de hemoglobina												+		
nRBC										+				
G6PD	+	+												+
Gasometría														+
EMO		+												

TSB, Bilirrubina sérica total (Total Serum Bilirubin); TcB, Bilirrubina transcutánea; UCB, Bilirrubina no conjugada o indirecta (Unconjugated Bilirubin); CB, Bilirrubina conjugada o directa (Conjugated Bilirubin); CBC, Recuento sanguíneo completo (Complete Blood Count); nRBC, Glóbulos rojos nucleados (nucleated Red Blood Cells); G6PD, Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; EMO, análisis Elemental y Microscópico de Orina.

Todos los documentos (n=14) proporcionan recomendaciones para el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal. En la **Tabla 2**, se muestran las recomendaciones de pruebas diagnósticas para la hiperbilirrubinemia neonatal. El 50% de los documentos (n=7) recomendaron la evaluación visual como primer paso diagnóstico. El 85,71% (n=12) respaldaron la cuantificación de la bilirrubina sérica total (TSB) como estándar de oro, para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal. Además, el 64,28% (n=9) acepta a la medición de bilirrubina transcutánea (TcB) como alternativa válida para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal.

Además, el 71,42% (n=10) recomienda pruebas adicionales de laboratorio clínico para evaluar la etiología de la hiperbilirrubinemia neonatal prolongada, entre las cuales destacan bilirrubina no conjugada (UCB), bilirrubina conjugada (UC), recuento sanguíneo completo (CBC), Coombs directo y otras de menor importancia como el TORCH, electroforesis de hemoglobina, prueba de fragilidad osmótica, entre otras.

DISCUSIÓN

Factores de riesgo

La hiperbilirrubinemia neonatal es una condición común que afecta al 60% de los recién nacidos a término y al 80% de los prematuros [2]. Sin embargo, si un recién nacido desarrolla hiperbilirrubinemia grave, puede presentar daño neurológico permanente. Por lo tanto, es fundamental predecir que bebés pueden desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal grave, mediante la identificación de los factores de riesgo y el apoyo diagnóstico del laboratorio clínico.

En este estudio, se identificaron varios factores reconocidos como desencadenantes o contribuyentes de la hiperbilirrubinemia neonatal, como la edad gestacional menor a 37 semanas, alimentación subóptima, antecedentes familiares y anomalías congénitas. La edad gestacional es un factor de riesgo importante. Los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia grave, debido a la inmadurez de los sistemas eritropoyético, hepático y gastrointestinal que conllevan a la disminución de la capacidad de conjugación de la bilirrubina y un aumento de la circulación enterohepática [6,18]. Por lo que los recién nacidos prematuros tienden a concentraciones más elevadas y prolongadas de bilirrubina sérica total (TSB), aumentando el riesgo de complicaciones graves como encefalopatía o kernicterus [1,6,10].

La alimentación subóptima se considerada un factor relevante en el desarrollo de la hiperbilirrubinemia neonatal. La falta de una adecuada alimentación ya sea debido a la disminución en la producción de leche materna o a dificultades en el agarre o succión del neonato, puede provocar deshidratación, letargo y pérdida de peso [17,19-21]. Cuando la ingesta de leche materna se reduce, se produce una mayor circulación enterohepática y se retrasa la expulsión de meconio [10]. El meconio es la primera materia fecal del neonato y contiene gran cantidad de bilirrubina. La acumulación prolongada de meconio facilita el movimiento de la bilirrubina hacia el torrente sanguíneo, lo que resulta en un aumento de la bilirrubina sérica total (TSB) y el desarrollando de ictericia visible. Sin embargo, esta situación se puede corregir mediante el uso de suplementos alimenticios y la introducción del uso de biberón [1,10].

Los neonatos pueden adquirir enfermedades virales, como el citomegalovirus (CMV), a través de la leche materna. El CMV afecta el hígado del neonato y

disminuye la capacidad de glucoronoconjugación [22]. Además, la leche materna contiene componentes que pueden afectar la concentración de bilirrubina sérica total (TSB) [18]. Los ácidos grasos libres, metabolitos y las altas concentraciones de Beta-glucuronidasa presentes en la leche materna, pueden alterar la concentración de TSB. Por ejemplo, la progesterona puede inhibir la enzima glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), los ácidos grasos libres pueden desplazar la bilirrubina no conjugada de la albúmina, mientras que las altas concentraciones de Beta-glucuronidasa estimulan una mayor recirculación enterohepática hacia el torrente sanguíneo [1,2]. La leche materna puede generar ictericia, ya que promueve la producción e inhibe la excreción de la bilirrubina [15]. Sin embargo, la ictericia suele ser fisiológica y se resuelve dentro de las 12 semanas de vida, por lo que no se recomienda interrumpir la lactancia materna [10].

Los neonatos con antecedentes familiares de hiperbilirrubinemia, tienen un mayor riesgo a desarrollar la misma condición [11]. Estos antecedentes familiares están condicionados por factores genéticos, ambientales, étnicos y raciales. Si un familiar directo padeció de hiperbilirrubinemia, es probable que el recién nacido también desarrolle esta condición e incluso puede experimentar una forma grave de hiperbilirrubinemia [3,10,12,13]. Los neonatos con madres de origen asiático y africano, tienen una mayor propensión a desarrollar hiperbilirrubinemia debido a ciertas variaciones genéticas [2,17,19,23]. En los neonatos de ascendencia africana, la enfermedad de células falciformes suele ser frecuente, mientras que los neonatos de origen asiático tienden a presentar una mutación en el axón 1 de la enzima glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1), por lo que los hace más susceptibles a desarrollar hiperbilirrubinemia [1,17].

En los recién nacidos, existen enfermedades de origen genético que afectan la producción, metabolismo o excreción de la bilirrubina, como el síndrome de Dubin-Johnson (SDJ) y Crigler-Najjar, así como trastornos sanguíneos como la enfermedad hemolítica, talasemias y anomalías congénitas de las membranas de los eritrocitos [14,15,19]. Estas anomalías congénitas de las membranas de los eritrocitos aumentan el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal. La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), piruvato quinasa y hemoglobina tipo alfa y beta, afectan a la estabilidad de la membrana del eritrocito, por lo que sufren una lisis prematura [2,15,19]. En el neonato, la destrucción temprana de los

eritrocitos conlleva a un desequilibrio en los niveles de bilirrubina, incrementando la probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal grave y kernicterus [1].

Pruebas de Laboratorio Clínico para el diagnóstico de Hiperbilirrubinemia neonatal.

Según los resultados obtenidos, se reveló que el 50% de los documentos revisados recomiendan la evaluación visual como primer paso diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal. La evaluación visual es un método tradicional, ampliamente utilizado en entornos ambulatorios por parteras, padres y personal médico [3]. Se realiza siguiendo la regla de Kramer, que consiste en presionar la piel con la yema del dedo en cinco áreas dérmicas específicas: (a) cara y cuello, (b) pecho y abdomen, (c) abdomen inferior y muslos superiores, (d) piernas y tobillos, y (e) plantas y palmas [2,24]. Solo se cuantifican las bilirrubinas en los recién nacidos que presenten ictericia visible [25]. Sin embargo, Okwundu *et al.* reconoce a la evaluación visual como poco confiable, porque su evaluación suele ser afectada por la iluminación y color de piel del neonato [24]. No se recomienda su uso exclusivo e incluso suele reemplazarse por pruebas confiables como la determinación de TSB y TcB [5,11,14].

En cuanto a las pruebas de laboratorio, el 85.74% de los documentos respalda a la TSB de una muestra de suero sanguíneo, como el estándar de oro en el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal. El autor Greco *et al.* reconoce a la cromatografía líquida de alta resolución como el método estándar para medir TSB, desafortunadamente, este método solo se utiliza en laboratorios de investigación y no en entornos clínicos [26]. Actualmente métodos como la reacción Diazo y la espectrofotometría directa son ampliamente utilizados debido a su alta disponibilidad y baja complejidad [6,11,21].

La TSB tiene una sensibilidad mayor al 90%, su determinación ayuda al diagnóstico definitivo de la hiperbilirrubinemia [8,10,11,21]. El normograma de Bhutani es una herramienta gráfica que estima el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, basándose en el resultado de TSB junto a la edad del neonato en horas [8]. Sin embargo, se recomienda realizar un normograma específico basado en las características poblacionales, variantes étnicas y factores de riesgos prevalentes [8,18]. La cuantificación precisa de TSB en el laboratorio clínico es vital. Cuando el resultado de TSB no representa comparabilidad y consistencia

con otros estudios clínicos, retrasa el diagnóstico e incluso puede guiar al médico a un diagnóstico erróneo o falta de tratamiento adecuado [27]. Los autores Aguirre et al. y Thomas et al. reconocieron que la concentración de TSB realizada por el método Diazo, disminuye la concentración total al menos en 21,4 $\mu\text{mol/L}$ (1,25 mg/dL), a causa del remplazo de calibradores humanos por calibradores de origen bovino [8,28].

En algunas regiones aisladas, la medición de TSB como prueba estándar suele limitarse por la escasez de recursos, como la falta de electricidad, insumos y equipo de laboratorio clínico. Ante esta situación se opta por emplear la medición de bilirrubina transcutánea (TcB) [24,26,30]. La TcB cuantifica la bilirrubina sérica, no es una prueba invasiva, se puede realizar en entornos ambulatorios, el resultado se genera de forma inmediata y representa un menor costo para el sistema de salud pública [29]. No obstante, la TcB no genera resultados confiables para el diagnóstico. Los autores Khurshid *et al.* y Ngashangva *et al.* señalan que el resultado de TcB suele ser afectado por factores como la raza, edad gestacional, color de piel y tipos de bilirrubinómetros utilizados para su medición [11,29].

El autor Okwundu *et al.* recomienda monitorear los niveles de bilirrubina en el neonato utilizando TcB cuando la cuantificación de TSB inicial sea $\leq 257 \mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) [25]. Sin embargo, Khurshid *et al.* menciona que las lecturas de TcB $\geq 257 \mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) deben ser confirmadas con la medición de TSB [11]. Mientras que, Thanomsingh P. recomienda verificar con TSB cuando las lecturas de TcB son $\geq 205.2 \mu\text{mol/L}$ (12 mg/dL) [18].

Los recién nacidos a término no diagnosticados con hiperbilirrubinemia son dados de alta en menos de 48 horas después del nacimiento. Sin embargo, los recién nacidos a término con una alimentación eficiente en base a leche materna o fórmula, alcanzan su máximo nivel de bilirrubina entre el 5 a 15 día de vida [1]. Por otro lado, los recién nacidos a término con una alimentación subóptima experimentan el pico máximo de bilirrubina durante las primeras 3 a 5 semanas de vida [7]. mientras que los neonatos prematuros alcanzan su concentración máxima de bilirrubina sérica durante la tercera semana posterior al nacimiento o incluso en semanas posteriores [8].

En consecuencia, para los recién nacidos a término con una alimentación eficiente, se recomienda realizar el monitoreo de los niveles de bilirrubina durante la primera semana de vida. Por otro lado, aquellos con una alimentación deficiente o con factores de riesgo, deben someterse a un seguimiento prolongado durante las primeras 6 a 8 semanas de vida [1,8,17].

CONCLUSIÓN

La hiperbilirrubinemia puede afectar de forma más frecuente a los neonatos con una edad gestacional menor a 37 semanas, alimentación subóptima, antecedentes familiares o con anomalías congénitas. Este síntoma clínico se debe a la inmadurez o deficiencia de los sistemas eritropoyético, hepático o gastrointestinal. Sin embargo, gracias a un diagnóstico temprano y a un tratamiento oportuno, es posible controlarla de manera efectiva.

El estándar de oro para el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal es la cuantificación exacta de la TSB realizada en el laboratorio clínico. No obstante, en situaciones donde la disponibilidad económica y de recursos pueda ser limitada, otras pruebas como la evaluación visual y la TcB pueden ser utilizadas. Pero la evaluación visual por sí sola no es suficiente para el diagnóstico y se recomienda su uso complementario junto a la medición de TcB o TSB. En todos los recién nacidos independientemente de su edad gestacional, se debe llevar a cabo la evaluación de bilirrubinas el día de su nacimiento y antes del alta hospitalaria y, en función de los factores de riesgo, se planificará un monitoreo adecuado de los niveles de bilirrubina. Para el monitoreo de las bilirrubinas en la mayoría de los casos, se prefiere la medición de TcB debido a su capacidad para reducir la necesidad de realizar múltiples pinchazos, lo que mejora el bienestar y comodidad del neonato.

Además de ayudar al diagnóstico inicial, la TSB se usa en el normograma de Bhutani, en donde la medición de la TSB ayuda a relacionar los niveles de bilirrubina con el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal. Aunque la evaluación visual inicial y la medición de la TcB pueden ser de utilidad, se ha observado que estos métodos no son confiables por sí solos y sus resultados deben ser corroborados por la TSB.

En conclusión, la TSB es la única herramienta clínica y de laboratorio confiable para el diagnóstico, seguimiento y control de la hiperbilirrubinemia neonatal. Su uso permite una intervención temprana con el objetivo de prevenir complicaciones graves como la encefalopatía o kernícterus.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson NB, Calkins KL. Néonatal Indirect Hyperbilirubinemia Practice Gaps [Internet]. 2021. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/>
2. Zhang M, Tang J, He Y, Li W, Chen Z, Xiong T, et al. Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *BMJ Open*. 2021 Jan 19;11[1].
3. Van Der Geest BAM, De Graaf JP, Bertens LCM, Poley MJ, Ista E, Kornelisse RF, et al. Screening and treatment to reduce severe hyperbilirubinaemia in infants in primary care (STARSHIP): A factorial stepped-wedge cluster randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2019 Apr 1;9[4].
4. Thomas DH, Warner J V., Jones GRD, Chung JZY, MacEy DJ, Screnci A, et al. Total bilirubin assay differences may cause inconsistent treatment decisions in neonatal hyperbilirubinaemia. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Oct. 1;60[11]:1736–44.
5. Hulzebos C V., Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE, et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. Vol. 90, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 277–83.
6. Castillo A, Grogan TR, Wegrzyn GH, Ly K V., Walker VP, Calkins KL. Umbilical cord blood bilirubin's, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13[6].
7. Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, et al. Neonatal Jaundice in Preterm Infants with Bilirubin Encephalopathy. *Neonatology*. 2021 Jul 1;118[3]:301–9.
8. Aguirre JCJ, Norgan AP, Cook WJ, Karon BS. Error simulation modeling to assess the effects of bias and precision on bilirubin measurements used to screen for neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Chem Lab Med*. 2021 May 1;59[6]:1069–75.
9. Orhon A, Topal H, Hakan N, Ozer EA. Cord blood nucleated red blood cell level: Is it a predictive marker for neonatal jaundice? *Journal of Laboratory Medicine*. 2018 Oct 1;42[5]:171–5.
10. Boulanger E, Elizabeth Cates RC, Darling L, Joyce Smith D, Ashley Keen I, MacDonald T, et al. CLINICAL PRACTICE 18 GUIDELINE Management of

Hyperbilirubinaemia in Healthy term and late preterm neonates ii CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 18 AUTHORS. 2019.

11. Khurshid F, Rao SP, Sauve C, Gupta S. Universal screening for hyperbilirubinemia in term healthy newborns at discharge: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2022 Dec 29;12:12007.

12. Okwundu C, Bhutani VK, Smith J, Esterhuizen TM, Wiysonge C. PredischARGE transcutaneous bilirubin screening reduces readmission rate for hyperbilirubinaemia in diverse South African newborns: A randomised controlled trial. *S Afr Med J*. 2020 Feb 26;110[3]:249–54.

13. Chatur N, Castro M, Young Tai KF. Macular Rash, Thrombocytopenia, and Hyperbilirubinemia in a Preterm Infant. *Case Rep Pediatric*. 2019 Apr 8;2019:1–3.

14. van der Geest BAM, de Mol MJS, Barendse ISA, de Graaf JP, Bertens LCM, Poley MJ, et al. Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12[1].

15. Springer S. Descripción general Fondo [Internet]. 2020. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/975276-print>

16. Zhang L. Severe neonatal hyperbilirubinemia induces temporal and occipital lobe seizures. *PLoS One*. 2018 May 1;13[5].

17. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2019 Mar 1;2[3]:e190858.

18. Thanomsingh P. Clinical predictive score of predischARGE screening for severe hyperbilirubinemia in late preterm and term infants. *Pediatric Neonatal*. 2020 Aug 1;61[4]:378–84.

19. Boulanger E, Cates E, Darling L, Smith D, Keen A, MacDonald T. Maternity and Neonatal Clinical Guideline [Internet]. 2019. Available from: www.health.qld.gov.au/qcg

20. Bahr TM, Henry E, Hulse W, Baer VL, Prchal JT, Bhutani VK, et al. Early Hyperbilirubinemia in Neonates with Down Syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2020 Apr 1;219:140–5.
21. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Jeffrey Maisels M, BCh M, Watchko JF, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS [Internet]. Vol. 150, *Pediatrics*. 2022. Available from: http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/150/3/e2022058859/1375979/peds_2022058859.pdf
22. Siu SLY, Chan LWM, Kwong ANS. Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Medical Journal*. 2018 Jun 1;24[3]:270–6.
23. Hulzebos C V., Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE, et al. Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. Vol. 90, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 272–6.
24. Owerko D, Ryan K, Cabacungan E, Yan K, Saudek K. Neonatal hyperbilirubinemia: Assessing variation in knowledge and practice. *PLoS One*. 2023 Feb 1;18(2 February).
25. Okwundu CI, Saini SS. Noninvasive methods for bilirubin measurements in newborns: A report. *Semin Perinatal*. 2021 Feb 1;45[1].
26. Greco C, Iskander IF, El Houchi SZ, Rohsiswatmo R, Rundjan L, Ogala WN, et al. Diagnostic Performance Analysis of the Point-of-Care Bilistick System in Identifying Severe Neonatal Hyperbilirubinemia by a Multi-Country Approach. *EClinicalMedicine*. 2018 Jul 1;1:14–20.
27. Johnson SM, Vasu V, Marseille C, Hill C, Janvier L, Toussaint P, et al. Validation of transcutaneous bilirubinometry during phototherapy for detection and monitoring of neonatal jaundice in a low-income setting. *Pediatric Int Child Health*. 2020 Jan 2;40[1]:25–9.

28. Thomas DH, Warner J V., Jones GRD, Chung JZY, MacEy DJ, Screnci A, et al. Total bilirubin assay differences may cause inconsistent treatment decisions in neonatal hyperbilirubinaemia. *Clin Chem Lab Med*. 2022 Oct 1;60[11]:1736–44.
29. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. Vol. 162, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Elsevier B.V.; 2019. p. 272–85.
30. Slusher TM, Vreman HJ, Brearley AM, Vaucher YE, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Filtered sunlight versus intensive electric powered phototherapy in moderate-to-severe neonatal hyperbilirubinaemia: a randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*. 2018 Oct 1;6[10]:e1122–31

