

## Hiperbilirrubinemia neonatal y el papel del laboratorio clínico en el diagnóstico

### Neonatal hyperbilirubinemia and the role of the clinical laboratory in diagnosis

Jéssica Maribel Guamán-Noboa<sup>1</sup> , Carlos Fernando Yauli-Flores<sup>2</sup> 

**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. El objetivo de este artículo fue 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. **Metodología.** Revisión sistemática donde se realizaron búsquedas en bases de datos como Elsevier, PubMed, Scopus y The Cochrane Library, y en las guías de artículos relevantes publicados entre 2018 y 2023 en el idioma inglés. Los documentos se examinaron con la metodología PRISMA. **Resultados.** Se evaluaron 17 documentos sobre el diagnóstico y factores de riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal. El 64,28 % de los documentos estableció 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 la evaluación visual como método útil para determinar la presencia de hiperbilirrubinemia neonatal, el 85,71 % recomendaron la medición de la bilirrubina sérica total como prueba diagnóstica, mientras que la bilirrubina transcutánea se recomendó en el 64,28 %. **Conclusión.** 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 pueden utilizar para evaluar la hiperbilirrubinemia, se ha observado que el resultado de estas pruebas suele ser impreciso.

<sup>1</sup> Licenciada en Laboratorio Clínico. Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup> Médico, Especialista en Patología Clínica, MSc en Genética Avanzada. Docente, Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Gerente, Genomyc-Medical, Centro Médico y Laboratorio Clínico de Especialidades. Ambato, Ecuador. E-mail: cf.yauli@uta.edu.ec.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.  
Medicina & Laboratorio 2023;27:369-381. <https://doi.org/10.36384/01232576.688>.

Recibido el 7 de junio de 2023; aceptado el 4 de septiembre de 2023. Editora Médica Colombiana S.A., 2024<sup>©</sup>.

**Palabras clave:** bilirrubina, diagnóstico, factores de riesgo, hiperbilirrubinemia neonatal, laboratorio clínico.

**Abstract. Introduction.** Hyperbilirubinemia is the seventh leading cause of neonatal death, it affects about 60% of term newborns and 80% of premature infants. The objective of this study is 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.

**Methodology.** A systematic review of different investigations in the data bases of Elsevier, PubMed, The Cochrane Library, and relevant article guides, published between 2018 and 2023 in the English language were included. The documents were examined with the PRISMA methodology.

**Results.** The systematic review evaluated 14 papers on the diagnosis and risk factors of neonatal hyperbilirubinemia. 64.28% of documents established a 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%. 50% of documents established visual evaluation as a useful method to determine the presence of neonatal hyperbilirubinemia, 85.71% recommend the measurement of total serum bilirubin as a diagnostic test, while transcutaneous bilirubin was recommended in 64.28%. **Conclusion.** 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 to determine the presence of hyperbilirubinemia, it has been observed that the result of these tests is often inaccurate.

**Keywords:** 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 bioquímicamente 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 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 conjugar y eliminar eficientemente la bilirrubina,

lo que conduce 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 evaluación de los niveles de bilirrubina debe realizarse en todos los recién nacidos, independientemente de su edad gestacional. Para ello se dispone de distintas pruebas, como la evaluación visual, la medición de bilirrubina transcutánea (TcB) o la cuantificación de TSB; la elección de la prueba varía según la posibilidad económica y disponibilidad en cada país [7]. La evaluación de los niveles de bilirrubina debe realizarse dentro de las primeras 12 o 24 horas posteriores al nacimiento, y es esencial planificar un seguimiento en los neonatos, especialmente en aquellos con un riesgo potencial de desarrollar hiperbilirrubinemia [1,7-9]. La medición precisa y exacta de la bilirrubina 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 [10].

Este artículo aborda los factores de riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal, y la importancia del laboratorio clínico en su diagnóstico. 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, correlacionarla con los factores de riesgo y determinar el plan de tratamiento más adecuado.

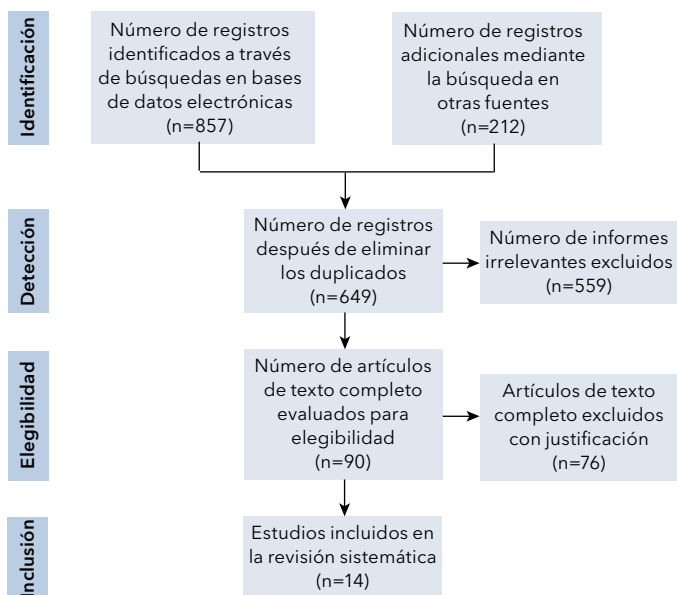
## Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática retrospectiva. Se utilizó la metodología PRISMA para realizar la comprobación de los requisitos que debían cumplir los artículos a ser incluidos en la revisión. Se llevó 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. La búsqueda de estudios se realizó en bases de datos relevantes: Elsevier, PubMed, Scopus, Medscape 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* (TRIP), y las revistas *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* y PLoS ONE.

Para optimizar la estrategia de búsqueda, se utilizaron palabras clave y operadores booleanos. Las palabras clave seleccionadas fueron "hyperbilirubinemia", "jaundice", "screening", "clinical laboratory", "neonatal hyperbilirubinemia", "neonatal jaundice" y "bilirubin". Los operadores booleanos utilizados fueron AND y OR.

## Resultados

La **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 con los criterios de selección del estudio, incluyendo finalmente 14 estudios para la revisión sistemática.



**Figura 1.** Diagrama de flujo PRISMA.

La **tabla 1** resume las características generales de los 14 documentos seleccionados, los cuales fueron publicados en las diferentes organizaciones y bases de datos mencionados. El 85,12 % de los documentos (n=12) cubría los factores de riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal, incluidos los factores de riesgo tanto maternos como neonatales. Solo el 57,14 % de los documentos (n=8) establecían los niveles de bilirrubina que indicaban la presencia de hiperbilirrubinemia neonatal.

Adicionalmente, la **tabla 1** muestra los principales factores de riesgo asociados a la hiperbilirrubinemia neonatal. El 64,28 % de los casos (n=9) estableció 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), y anomalías congénitas en un 42,85 % (n=6). Además, se encontraron otros factores de riesgo relevantes, como el historial médico materno,

asfixia, etc. El 7,14 % de los documentos (n=1) consideró como marcador de hiperbilirrubinemia neonatal la cuantificación de las bilirrubinas no conjugadas, con un punto de corte  $\geq 342 \mu\text{mol/L}$  (20 mg/dL), mientras que el 50 % (n=7) estableció como marcador de hiperbilirrubinemia la cuantificación de las TSB, con un punto de corte que fluctuó entre  $342,1 \mu\text{mol/L}$  a  $428 \mu\text{mol/L}$  (20,02 mg/dL a 25,03 mg/dL).

Todos los documentos (n=14) proporcionaron recomendaciones para el diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal. En la **tabla 2** se muestran las recomendaciones de las 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 TSB como estándar de oro para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal. Además, el 64,28 % (n=9) aceptó la medición de bilirrubina

**Tabla 1.** Características generales, marcadores y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia neonatal

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Base de datos</b>	<b>Fecha</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>	<b>Marcador de HN</b>	<b>Factores de riesgo para HN</b>
Boulanger et al. [11]	Guía práctica clínica	BVS, PubMed, Scopus, TRIP	2019	Todos los prematuros y recién nacidos a término	Recién nacidos con comorbilidades	TSB $\geq$ 425 $\mu$ mol/L (24,85 mg/dL)	Edad gestacional, antecedentes familiares, alimentación subóptima
Zhang et al. [2]	Revisión sistemática	PMC, PubMed, BMJ	2020	Todos los prematuros y recién nacidos a término	N/A	N/A	Sexo masculino, anomalías de la membrana de los glóbulos rojos
Khurshid et al. [12]	Revisión sistemática	PMC, PubMed, Journal of Global Health	2022	Prematuros tardíos y recién nacidos a término	Ictericia visible y prematuros	TSB $\geq$ 342,1 $\mu$ mol/L (20,02 mg/dL)	N/A
van der Geest et al. [3]	Protocolo	PMC, PubMed, BMJ	2019	Recién nacidos a término	Fototerapia antes del estudio	N/A	Recién nacido previo con ictericia
Okwundu et al. [13]	Artículo de investigación	PubMed, SAMJ, The Cochrane Library	2020	Recién nacidos a término	Todos los prematuros	TSB $\geq$ 425 $\mu$ mol/L (24,85 mg/dL)	Antecedentes familiares
Chatur et al. [14]	Reporte de caso	PMC, PubMed, Hindawi, Semantic Scholar	2019	Neonato prematuro	N/A	N/A	Enfermedad de Graves
van der Geest et al. [15]	Estudio de cohorte	BMJ, PubMed, PMC, NPG	2022	Recién nacidos a término sanos	Fototerapia antes del estudio	TSB $\geq$ 428 $\mu$ mol/L (25,03 mg/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

Continúa

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. [10]	Artículo original	Journal of Laboratory Medicine	2018	Recién nacidos a término sanos	Anomalías congénitas	N/A	Hemoglobinopatías
Springer et al. [16]	Artículo de revisión	Medscape, PubMed, Embase, Scopus	2020	Todos los prematuros y recién nacidos a término	N/A	UCB ≥ 342 μmol/L (20,00 mg/dL)	Signos ABE, sepsis infecciosa, galactosemia, hipotiroidismo congénito
Anderson et al. [1]	Artículo de revisión	AAP, PubMed	2020	N/A	TFR2 (receptor 2 de transferrina) en 7q22	TSB ≥ 427,6 μmol/L (24,99 mg/dL)	Incompatibilidad ABO
Zhang [17]	Artículo de revisión	PMC, PubMed, PLoS ONE	2018	Recién nacidos a término con convulsiones	Trastornos cerebrales y enfermedades metabólicas	TSB ≥ 425 μmol/L	N/A
Alkén et al. [18]	Artículo original	TRIP, JAMA Network	2019	Recién nacidos que desarrollaron hiperbilirubinemia peligrosa	N/A	TSB ≥ 425 μmol/L (24,85 mg/dL)	Origen materno del sureste de Asia, diabetes materna

HN: hiperbilirubinemia 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; TSB: Total Serum Bilirubin; UCB: Unconjugated Bilirubin; UGT: UDP-glucuronosiltransferasa; Signos ABE: signos indicativos de disfunción neurológica (asimetría, bradicardia, estado de excitabilidad aumentada).



**Tabla 2.** Pruebas de laboratorio clínico para el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal

	Boulanger <i>et al.</i> [11]	Zhang <i>et al.</i> [2]	Khurshid <i>et al.</i> [12]	van der Geest <i>et al.</i> [3]	Okwundu <i>et al.</i> [13]	Chatur <i>et al.</i> [14]	van der Geestet <i>et al.</i> [15]	Thomas <i>et al.</i> [4]	Hulzebos <i>et al.</i> [5]	Orhon <i>et al.</i> [10]	Springer <i>et al.</i> [16]	Anderson <i>et al.</i> [1]	Zhang [17]	Alkén <i>et al.</i> [18]
<b>Evaluación clínica</b>														
Evaluación visual	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aplicación móvil									+					
<b>Medición de bilirrubina</b>														
TSB	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TcB	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
UCB						+					+	+		
CB		+				+					+	+		
<b>Pruebas de ictericia prolongada</b>														
Tipificación											+		+	
CBC		+								+	+	+	+	
TORCH										+				
Perfil tiroideo		+								+				
Coombs directo	+	+	+	+		+				+	+	+	+	+
Electrolitos											+			
Prueba de fragilidad osmótica												+		
Electroforesis de hemoglobina												+		
nRBC									+					
G6PD	+	+											+	
Gasometría													+	
EMO		+												

TSB: bilirrubina sérica total (del inglés, *Total Serum Bilirubin*); TcB: bilirrubina transcutánea; UCB: bilirrubina no conjugada o indirecta (del inglés, *Unconjugated Bilirubin*); CB: bilirrubina conjugada o directa (del inglés, *Conjugated Bilirubin*); CBC: recuento sanguíneo completo (del inglés, *Complete Blood Count*); TORCH: acrónimo para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple y VIH; nRBC: glóbulos rojos nucleados (del inglés, *Nucleated Red Blood Cells*); G6PD: Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa; EMO: análisis elemental y microscópico de orina.

transcutánea (TcB) como alternativa válida para la detección de la hiperbilirrubinemia neonatal.

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

## 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 qué recién nacidos 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 conducen a la disminución

de la capacidad de conjugación de la bilirrubina y a un aumento de la circulación enterohepática [6,19]. Por lo que los recién nacidos prematuros tienden a concentraciones más elevadas y prolongadas de TSB, aumentando el riesgo de complicaciones graves como encefalopatía o kernícterus [1,6,11].

La alimentación subóptima es 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 [7,18,20,21]. Cuando la ingesta de leche materna se reduce, se produce una mayor circulación enterohepática y se retrasa la expulsión de meconio [11]. 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 TSB y el desarrollo de ictericia visible. Sin embargo, esta situación se puede corregir mediante el uso de suplementos alimenticios y la introducción del uso de biberón [1,11].

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 glucuronconjugación [22]. Además, la leche materna contiene componentes que pueden afectar la concentración de TSB [19]. 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 [16]. Sin embargo, la ictericia suele ser fisiológica y se resuelve dentro de las primeras 12 semanas de vida, por lo que no se recomienda interrumpir la lactancia materna [11].

Los neonatos con antecedentes familiares de hiperbilirrubinemia, tienen un mayor riesgo a desarrollar la misma condición [12]. Estos antecedentes familiares están condicionados por factores genéticos, ambientales, étnicos y raciales. Si un familiar directo padeció de hiperbilirrubinemia neonatal, es probable que el recién nacido también desarrolle esta condición e incluso pueda experimentar una forma grave de hiperbilirrubinemia [3,11,13,14]. Los neonatos con madres de origen asiático y africano, tienen una mayor propensión a desarrollar hiperbilirrubinemia debido a ciertas variaciones genéticas [2,18,20,23]. 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); en consecuencia, esto les vuelve más susceptibles a desarrollar hiperbilirrubinemia [1,18].

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 el de Crigler-Najjar, así como trastornos sanguíneos como la enfermedad hemolítica,

talasemias y anomalías congénitas de las membranas de los eritrocitos [15,16,20]. Las 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 la estabilidad de la membrana del eritrocito, por lo que sufren una lisis prematura [2,16,20]. En el neonato, la destrucción temprana de los eritrocitos conduce a un desequilibrio en los niveles de bilirrubina, incrementando la probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal grave [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 hacia el 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 recomienda cuantificar las bilirrubinas en los recién nacidos que presenten ictericia visible [25]. Sin embargo, Okwundu *et al.* [25] reconocen la evaluación visual como poco confiable, porque suele ser afectada por la iluminación y color de piel del neonato. No se recomienda su uso exclusivo e incluso suele reemplazarse por pruebas confiables como la determinación de TSB y TcB [5,12,15].

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. Greco *et al.* [26] reconocen la cromatografía líquida de alta resolución como el método ideal para medir la TSB, desafortunadamente este método solo se utiliza en laboratorios de investigación y no en entornos clínicos. Actualmente, métodos como la reacción Diazo y la espectrofotometría directa son ampliamente utilizados debido a su alta disponibilidad y baja complejidad [6,7,12]. Los autores Jara-Aguirre *et al.* [9] y Thomas *et al.* [4] reconocieron que la determinación de TSB realizada por el método Diazo, disminuye la concentración total al menos en 21,4  $\mu\text{mol/L}$  (1,25 mg/dL), si se utilizan sueros calibradores de origen bovino.

La TSB tiene una sensibilidad mayor al 90 %, su determinación ayuda al diagnóstico definitivo de la hiperbilirrubinemia [7,9,11,12]. El normograma de Bhutani es una herramienta gráfica que estima el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, basándose en el resultado de la TSB junto a la edad del neonato en horas [9]. Sin embargo, se recomienda realizar un normograma específico basado en las características poblacionales, variantes étnicas y factores de riesgo prevalentes [9,19]. La cuantificación precisa de la TSB en el laboratorio clínico es vital. Cuando el resultado de la 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].

En algunas regiones aisladas, la medición de la TSB como prueba estándar suele limitarse por la escasez de recur-

sos como la falta de electricidad, insumos y equipos de laboratorio clínico. Ante esta situación, se opta por emplear la medición de la TcB [24,26,28]. 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 totalmente confiables para el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal. Los autores Khurshid *et al.* [12] y Ngashangva *et al.* [29] señalan que el resultado de la TcB suele ser afectado por factores como la raza, edad gestacional, color de piel y tipos de bilirrubinómetros utilizados para su medición.

Los autores Okwundu *et al.* [25] recomiendan 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). Sin embargo, Khurshid *et al.* [12] mencionan que las lecturas de TcB  $\geq 257 \mu\text{mol/L}$  (15 mg/dL) deben ser confirmadas con la medición de TSB, mientras que Thanomsingh [19] recomienda verificar con TSB cuando las lecturas de TcB sean  $\geq 205,2 \mu\text{mol/L}$  (12 mg/dL).

Los recién nacidos a término no diagnosticados con hiperbilirrubinemia son dados de alta en menos de 48 horas después del nacimiento. Cabe resaltar que los recién nacidos a término con una alimentación eficiente a base de leche materna o fórmula, alcanzan su máximo nivel de bilirrubina entre el día 5 al día 15 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 se-

mana posterior al nacimiento o incluso en semanas posteriores [8].

En consecuencia, para los recién nacidos a término con una alimentación eficiente, se recomienda la valoración 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.

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.

Finalmente, 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 el kernícterus.

## Referencias

1. **Anderson NB, Calkins KL.** Neonatal indirect hyperbilirubinemia. *Neoreviews* 2020;21:e749-e760. <https://doi.org/10.1542/neo.21-11-e749>.
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;11:e040182. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040182>.
3. **van der Geest BA, de Graaf JP, Bertens LC, 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;9:e028270. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028270>.
4. **Thomas DH, Warner JV, Jones GR, Chung JZ, Macey DJ, Screnci A, et al.** Total bilirubin assay

- differences may cause inconsistent treatment decisions in neonatal hyperbilirubinaemia. *Clin Chem Lab Med* 2022;60:1736-1744. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0749>.
5. **Hulzebos CV, Vitek L, Coda-Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EA, et al.** Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res* 2021;90:277-283. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01546-y>.
  6. **Castillo A, Grogan TR, Wegrzyn GH, Ly KV, Walker VP, Calkins KL.** Umbilical cord blood bilirubins, gestational age, and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia. *PLoS One* 2018;13:e0197888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197888>.
  7. **Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al.** Clinical practice guideline revision: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2022;150:e2022058859. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>.
  8. **Okumura A, Ichimura S, Hayakawa M, Arai H, Maruo Y, Kusaka T, et al.** Neonatal jaundice in preterm infants with bilirubin encephalopathy. *Neonatology* 2021;118:301-309. <https://doi.org/10.1159/000513785>.
  9. **Jara-Aguirre JC, 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;59:1069-1075. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1640>.
  10. **Orhon A, Topal H, Hakan N, Ozer EA.** Cord blood nucleated red blood cell level: is it a predictive marker for neonatal jaundice? *J Lab Med* 2018;42:171-175. <https://doi.org/doi:10.1515/labmed-2018-0065>.
  11. **Boulanger E, Cates EC, Darling L, Joyce-Smith D, Keen A, MacDonald T, et al.** Clinical practice guideline 18. Management of hyperbilirubinemia in healthy term and late preterm neonates. Toronto, Canada: Association of Ontario Midwives; 2019. Acceso 15 de mayo de 2023. Disponible en <https://www.ontariomidwives.ca/sites/default/files/2019-11/CPG-Management-of-Hyperbilirubinemia-PUB.pdf>.
  12. **Khurshid F, Rao SP, Sauve C, Gupta S.** Universal screening for hyperbilirubinaemia in term healthy newborns at discharge: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2022;12:12007. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.12007>.
  13. **Okwundu C, Bhutani VK, Smith J, Esterhuizen TM, Wiysonge C.** Predischage transcutaneous bilirubin screening reduces readmission rate for hyperbilirubinaemia in diverse South African newborns: A randomised controlled trial. *S Afr Med J* 2020;110:249-254. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v110i3.14186>.
  14. **Chatur N, Castro M, Young-Tai KF.** Macular rash, thrombocytopenia, and hyperbilirubinemia in a preterm infant. *Case Rep Pediatr* 2019;2019:4076740. <https://doi.org/10.1155/2019/4076740>.
  15. **van der Geest BA, de Mol MJ, Barendse ISA, de Graaf JP, Bertens LC, 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;12:14385. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17933-2>.
  16. **Springer SC, Annibale DJ, Windle ML, Clark DA, Rosenkrantz T, Itan O.** Kernicterus. New York, USA: Medscape; 2020. Acceso 15 de mayo de 2023. Disponible en <https://emedicine.medscape.com/article/975276-print>.
  17. **Zhang L.** Severe neonatal hyperbilirubinemia induces temporal and occipital lobe seizures. *PLoS One* 2018;13:e0197113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197113>.
  18. **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;2:e190858. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0858>.
  19. **Thanomsingh P.** Clinical predictive score of predischage screening for severe hyperbilirubinemia in late preterm and term infants. *Pediatr Neonatol* 2020;61:378-384. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.02.003>.
  20. **Queensland Health.** Queensland Clinical Guidelines, Maternity and Neonatal Clinical Guideline, Neonatal jaundice. Guideline

No. MN22.7-V9-R27. Queensland, Australia: Queensland Health; 2022. Acceso 10 de mayo de 2023. Disponible en [https://www.health.qld.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0018/142038/g-jaundice.pdf](https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf).

21. **Bahr TM, Henry E, Hulse W, Baer VL, Prchal JT, Bhutani VK, et al.** Early hyperbilirubinemia in neonates with down syndrome. *J Pediatr* 2020;219:140-145. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.039>.
22. **Siu SL, Chan LW, Kwong AN.** Clinical and biochemical characteristics of infants with prolonged neonatal jaundice. *Hong Kong Med J* 2018;24:270-276. <https://doi.org/10.12809/hkmj176990>.
23. **Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EA, et al.** Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res* 2021;90:272-276. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01543-1>.
24. **Owerko D, Ryan K, Cabacungan E, Yan K, Saudek K.** Neonatal hyperbilirubinemia: Assessing variation in knowledge and practice. *PLoS One* 2023;18:e0282413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282413>.
25. **Okwundu CI, Saini SS.** Noninvasive methods for bilirubin measurements in newborns: A report. *Semin Perinatol* 2021;45:151355. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151355>.
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;1:14-20. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.06.003>.
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. *Paediatr Int Child Health* 2020;40:25-29. <https://doi.org/10.1080/20469047.2019.1598126>.
28. **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 randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1122-e1131. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30373-5](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30373-5).
29. **Ngashangva L, Bachu V, Goswami P.** Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal* 2019;162:272-285. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.034>.