



Hiperbilirrubinemia neonatal

Interna Camila Álvarez Matamala
Dr. Gerardo Flores Henríquez
Internado pediatría - neonatología
Agosto, 2026

Conceptos

Hiperbilirrubinemia neonatal

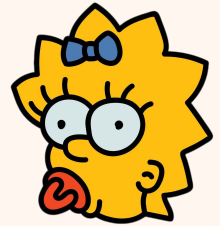
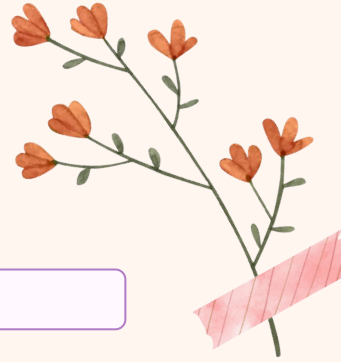
Concepto bioquímico → implica aumento de la concentración de bilirrubina sérica en el RN

Ictericia

- ★ Coloración amarillenta de piel y mucosas, se produce al aumentar la concentración de bilirrubina sérica a valores **mayores de 5-6 mg/dl**
- ★ Causa: desequilibrio entre producción, conjugación y eliminación de la bilirrubina
- ★ Aparece con un patrón **céfalo-caudal**
- ★ Existe una relación aproximada entre los segmentos afectados y los niveles de bilirrubina, pero no es muy preciso

Importancia

- ★ De las patologías más frecuentes en periodo neonatal → 75-85% de los RN
- ★ Casi todos los prematuros tendrán algún grado de ictericia clínica
- ★ Debemos reconocerla y tratarla oportunamente → neurotoxicidad

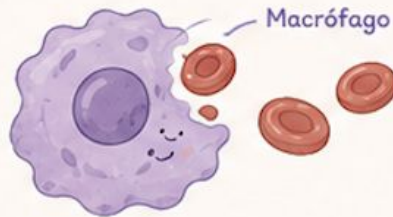


Metabolismo de la bilirrubina

1 PRODUCCIÓN

Degradación de los
Glóbulos Rojos (GR)

Los GR envejecidos se destruyen
en el sistema reticuloendotelial
(bazo, hígado y médula ósea).



Hemoglobina

- Globina →
Aminoácidos
- Grupo hemo



Hemo oxigenasa

Biliverdina

Biliverdina reductasa

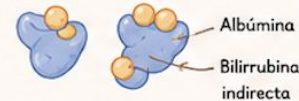
Bilirrubina no conjugada
(indirecta)

La Hb se separa en:

2 TRANSPORTE

La bilirrubina indirecta
(no conjugada) es
LIPOSOLUBLE, por lo que
no puede transportarse
libremente en el plasma.

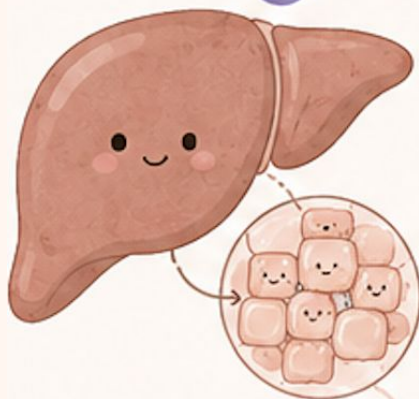
Se une a la ALBÚMINA



★ La fracción libre (no unida
a albúmina) puede atravesar
la barrera hematoencefálica
y causar neurotoxicidad
(kernicterus).

Metabolismo de la bilirrubina

3 CAPTACIÓN Y CONJUGACIÓN EN EL HÍGADO



La bilirrubina indirecta llega al hígado y es captada por los hepatocitos.

Conjugación

La enzima UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) une la bilirrubina con ácido glucurónico. →



Bilirrubina conjugada (directa)

HIDROSOLUBLE

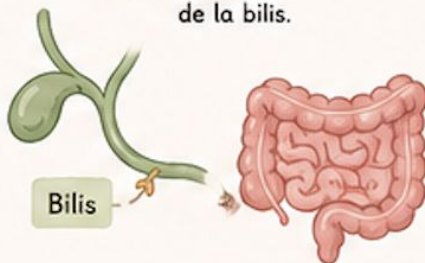
Puede ser eliminada por la vía biliar.

★ En los RN (más en RNPT), la actividad de UGT1A1 es fisiológicamente menor que en el adulto → el hígado tiene una capacidad limitada para conjugar la gran cantidad de bilirrubina → se acumula la bilirrubina indirecta.

Metabolismo de la bilirrubina

4 EXCRECIÓN BILIAR

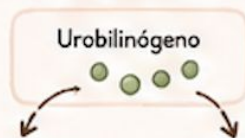
La bilirrubina conjugada es secretada por los hepatocitos hacia los canalículos biliares y llega al intestino a través de la bilis.



- Bilirrubina indirecta (no conjugada): liposoluble, unida a albúmina.
- Bilirrubina directa (conjugada): hidrosoluble, eliminada por la bilis.

5 INTESTINO

La microbiota intestinal transforma los pigmentos biliares en UROBILINÓGENO.



Se elimina en las deposiciones



Estercobilina
(color de las heces)

Se reabsorbe (parte)

6 CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

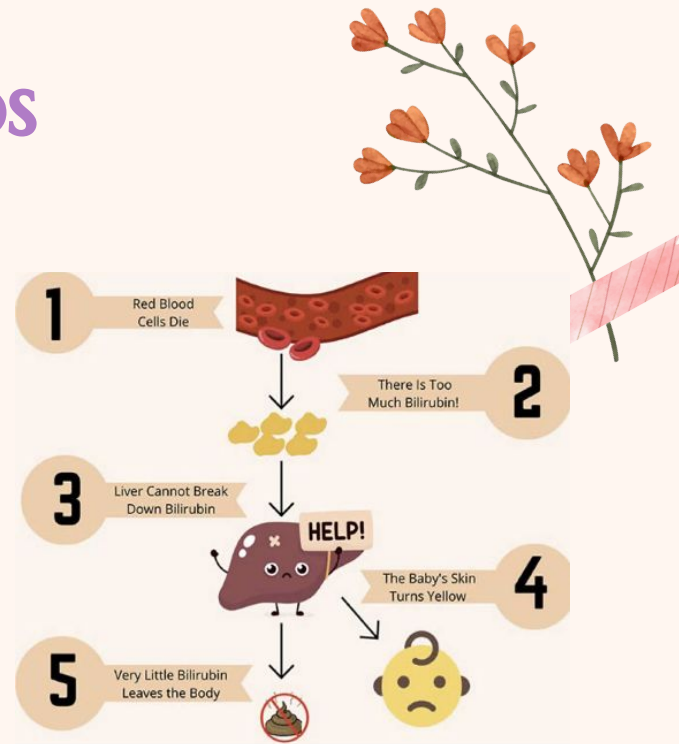
La enzima β -glucuronidasa intestinal desconjuga la bilirrubina conjugada, transformándola nuevamente en bilirrubina no conjugada.

Al ser liposoluble, puede ser reabsorbida desde el intestino, regresar al hígado por la circulación portal y volver al ciclo de conjugación y eliminación.



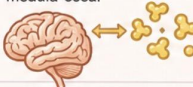
En recién nacidos

- ★ Mayor volumen de GR con menor vida media (70-90 días)
- ★ Menor concentración de albúmina → se satura rápidamente
- ★ Menor nivel de enzimas encargadas de la conjugación → UGT1A1
- ★ Ausencia de bacterias intestinales → menor conversión a urobilinógeno → mayor reabsorción enterohepática



Jaundice occurs when the liver does not work and cannot conjugate bilirubin

Diferencias entre los tipos de bilirrubina

CARACTERÍSTICAS	BILIRRUBINA NO CONJUGADA (INDIRECTA)	BILIRRUBINA CONJUGADA (DIRECTA)
 ORIGEN	Proviene de la degradación de los glóbulos rojos (GR) → bilirrubina producida en bazo, hígado y médula ósea. 	Resultado de la conjugación de la bilirrubina indirecta en el hígado (hepatocitos). 
 PROPIEDAD	Liposoluble. No se disuelve en agua.	Hidrosoluble. Se disuelve en agua.
 TRANSPORTE / EXCRECIÓN	En sangre se une a la ALBÚMINA para su transporte hasta el hígado.	Excretada por ORINA y BILIS. 
 CRITERIO DIAGNÓSTICO	No aplica un valor específico.	Nivel sérico > 34 $\mu\text{mol/L}$ o > 20% de la bilirrubina total.
 RIESGO CLÍNICO	Puede cruzar la BARRERA HEMATOENCEFÁLICA (inmadura en neonatos). ★ Alto riesgo de NEUROTOXICIDAD y daño cerebral severo si los niveles son excesivos (encefalopatía bilirrubínica aguda o kernicterus).	Marcador bioquímico de COLESTASIS NEONATAL y disfunción hepatocelelular. ★ No atraviesa la barrera hematoencefálica y no es neurotóxica.

Factores de riesgo



Factores Maternos



Grupo Sanguíneo: Grupo O, Rh D negativo, Anticuerpos de glóbulos rojos (causa HDFN).



Genética: Historia familiar de ictericia que requirió fototerapia, deficiencia de G6PD, esferocitosis.



Comorbilidades: Diabetes (cualquier tipo), Infecciones congénitas (Sífilis, TORCH, Zika).



Factores Neonatales



Gestación: Prematuridad (< 40 semanas, el riesgo aumenta proporcionalmente por cada semana menor). Bajo peso al nacer (< 2500g).



Trauma/Sangre: Cefalohematoma, hematomas severos, policitemia, retraso en el pinzamiento del cordón.



Alimentación: Baja ingesta de leche (deshidratación aumenta circulación enterohepática).



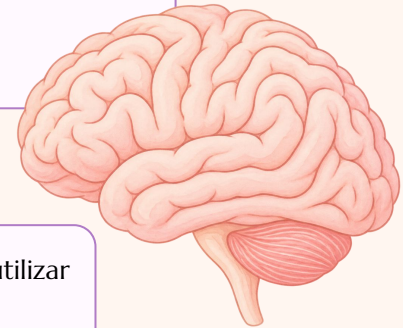
Clínicos: Sexo masculino, sepsis, obstrucción intestinal.

Factores de riesgo de neurotoxicidad

1. Edad gestacional: < 38 semanas (usado en la elección del nomograma).
2. Hemólisis: Enfermedad hemolítica del recién nacido (DAT/Coombs directo positivo con incompatibilidad ABO/Rh). Deficiencia de G6PD o esferocitosis hereditaria.
3. Inestabilidad clínica (últimas 24 h): Asfixia, letargo significativo, inestabilidad de temperatura o acidosis.
4. Sepsis: Sepsis confirmada o altamente probable (no solo sospecha).

Importante

Si el neonato presenta al menos UNO de estos factores (excluyendo la gestación), se debe utilizar la “Línea de Factor de Riesgo” en el nomograma de tratamiento.



Clinica

Examen físico

- ★ Alteraciones de piel y mucosas → ictericia, palidez, petequias, hematomas
- ★ Adenopatías → orienta a infección
- ★ Hepatomegalia
- ★ Esplenomegalia
- ★ Ascitis



Zona	Definición	Bilirrubinas totales
1	Cabeza y cuello	5.8 md/dl (100 $\mu\text{mol/l}$)
2	Parte posterior del tronco hasta el ombligo	8.8 md/dl (150 $\mu\text{mol/l}$)
3	Parte inferior del tronco desde el ombligo hasta las rodillas	11.7 md/dl (200 $\mu\text{mol/l}$)
4	Brazos y piernas	14.7 md/dl (250 $\mu\text{mol/l}$)
5	Palmas y plantas	>14.7 md/dl (>250 $\mu\text{mol/l}$)

Examen neurologico

- ★ Irritabilidad
- ★ Hipotonía y apnea
- ★ Inestabilidad termica
- ★ Succión débil, letargia y llanto agudo



Causas de ictericia

Indirecta/no conjugada

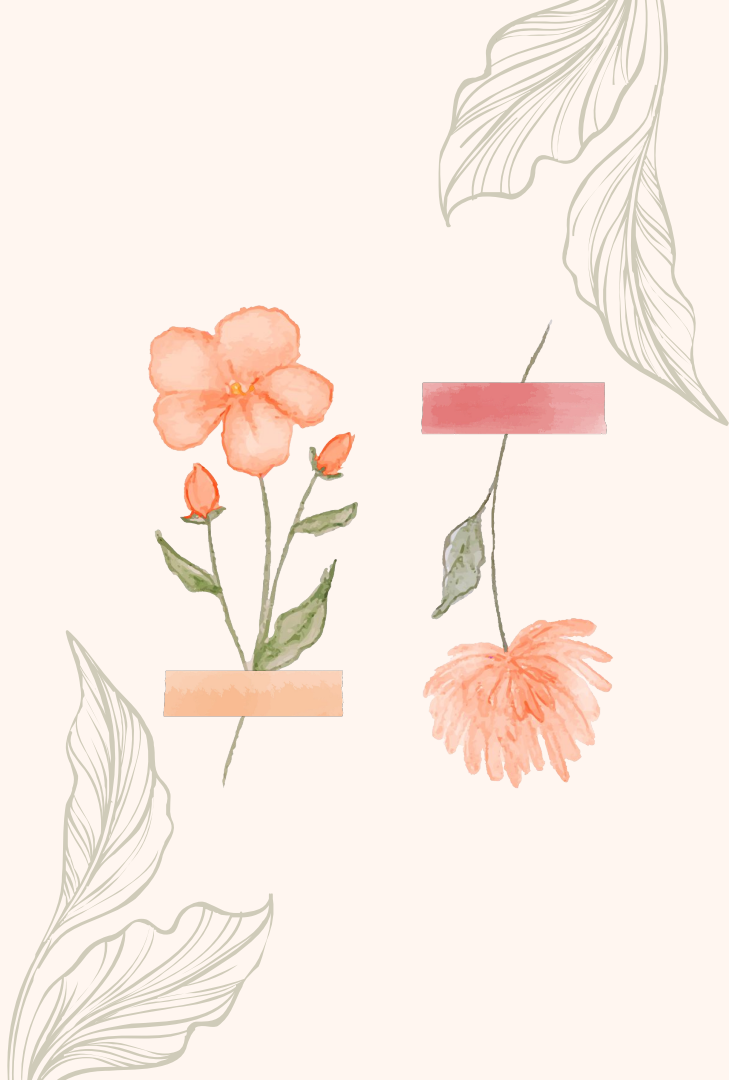
- ★ Ictericia fisiológica.
- ★ Incompatibilidad ABO.
- ★ Isoinmunización Rh.
- ★ Deficiencia G6PD.
- ★ Esferocitosis hereditaria.
- ★ Hemoglobinopatías.
- ★ Policitemia.
- ★ Extravasación sanguínea (ej. cefalohematoma).
- ★ Alimentación con leche materna.
- ★ Galactosemia.
- ★ Hipotiroidismo.
- ★ Infección.
- ★ Enf. de Crigler-Najjar.
- ★ Sd. de Gilbert.
- ★ Sd. de Luce-Driscoll.

Directa/conjugada

- ★ Atresia biliar.
- ★ Quiste coledociano.
- ★ Hepatitis neonatal idiopática.
- ★ Sepsis.
- ★ Nutrición parenteral.
- ★ Infección urinaria.
- ★ Déficit α 1-antitripsina.
- ★ Fibrosis quística.
- ★ Galactosemia.
- ★ Hipotiroidismo.
- ★ Fcos.
- ★ Enfermedad de depósito.
- ★ Sd. de Alagille.
- ★ Sd. de Dubin-Johnson.
- ★ Sd. de Rotor.
- ★ Sd. de Zellweger.
- ★ Trisomía 18 o 21.



Ictericia fisiológica



Ictericia fisiológica

- ★ Condición común, transitoria y mayoritariamente benigna
- ★ Generalmente no requiere tratamiento activo → salvo fototerapia breve
- ★ Aparece >24 horas
- ★ Peak máximo:
 - RNT: día 3
 - RNPT: 5-6 días
- ★ Causa: aumento de la bilirrubina e inmadurez hepática
- ★ Pilar de manejo:
 - Tranquilizar y educar a los padres
 - Fomentar y apoyar la LM frecuente

Niveles de bilirrubina:

- Bilirrubina de cordón: 1.5 mg/dL
- A los 3 días: 5.5-10 mg/dL
- A los 4-5 días: menor de 17 mg/dL
- Ascenso menor a 5 mg/dL por día
- Bilirrubina directa menor a 2 mg/dL

NIVEL	CRITERIO (BILIRRUBINA TOTAL)
LEVE	• <12.9 mg/dL si recibe fórmula • <15 mg/dL si recibe LM
SEVERA	• > 25 mg/dL
EXTREMA	• > 30 mg/dL

Ictericia precoz por hipoalimentación



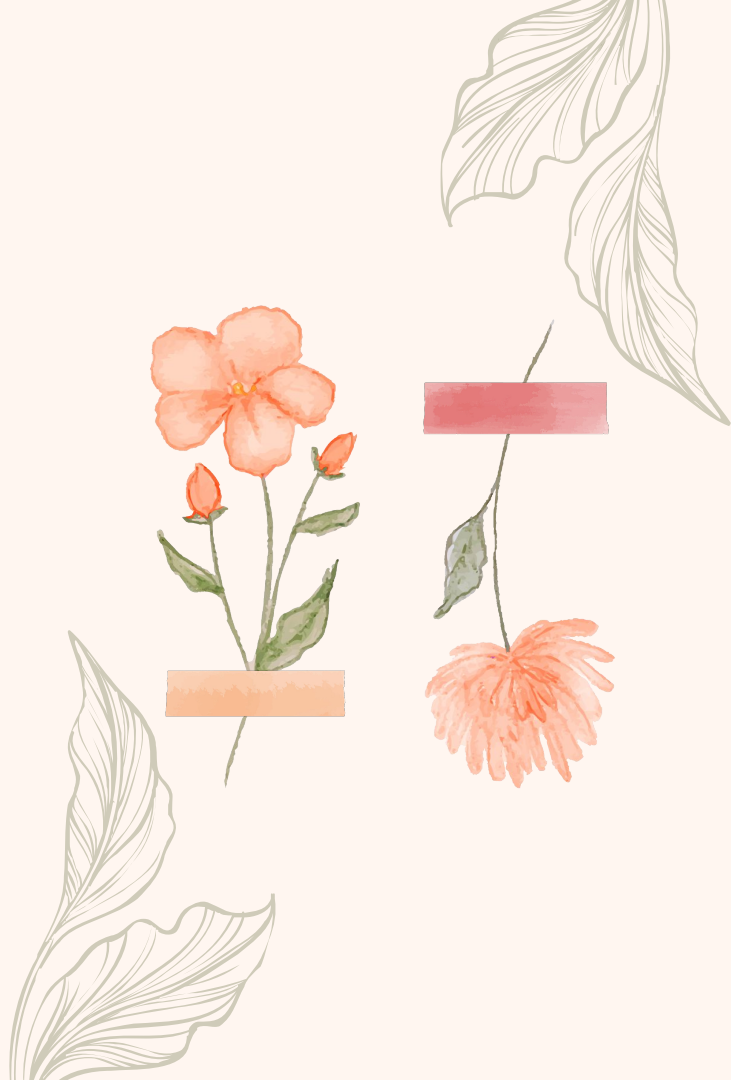
- ★ Durante primeros días de vida
- ★ La hipoalimentación genera un aumento prolongado de la bilirrubina en el intestino, favoreciendo la acumulación y reabsorción de la bilirrubina no conjugada
- ★ Consecuencias:
 - Deshidratación leve
 - Retraso en expulsión de meconio
 - Aumento de la circulación enterohepática
- ★ Monitorización y manejo:
 - Alimentación seriada
 - Vigilar peso, orina, deposiciones, signos de deshidratación
 - Apoyo precoz a LM, evitar suplementación innecesaria





Ictericia tardía por lactancia materna

- ★ Aparece entre 4-7 día de vida, con peak entre la 2-6ta semana de vida, puede durar hasta 8-12 semanas
- ★ Causa:
 - Derivados de la progesterona que inhiben a las enzimas hepáticas encargadas de la conjugación
- ★ Consecuencia: al aumentar la bilirrubina no conjugada, aumenta su reabsorción intestinal
- ★ Manejo: vigilancia, es una condición benigna y autolimitada
- ★ En ictericia prolongada debemos **descartar patología subyacente grave** → vigilancia de orina y deposiciones



Ictericia patológica

Ictericia patológica

Criterios de temporalidad

Aparición precoz:
Antes de las 24 horas.

Aumento rápido de bilirrubina:
Más de 5 mg/dL por día o de 1 mg/dL por hora.

Ictericia persistente:
> 1 semana en RNT y > 2 semanas en RNPT.

Bilirrubina directa elevada:
2 mg/dL o >20% de la bilirrubina total.

Signos de enfermedad

Sintomatología subyacente:
Vómitos, letargia, baja de peso excesiva.

Otros hallazgos:
Hepatoesplenomegalia → Sugiere hemólisis, enfermedades metabólicas/hepáticas o anemia.
Coluria y/o acolia indica patología de la vía biliar



MECANISMO	CAUSAS PRINCIPALES
Producción aumentada	Incompatibilidad ABO-Rh, defectos enzimáticos, defectos estructurales, cefalohematoma, policitemia, hemoglobinopatías.
Alteración conjugación	Sd de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar.
Disminución excreción	Obstrucción vía biliar, atresia vías biliares (urgencia), quiste de colédoco.
Otras causas	Prematuridad (inmadurez global, metabólicas (hipotiroidismo, galactosemia), infecciones (sepsis, ITU, TORCH).

Incompatibilidad ABO y Rh



ABO

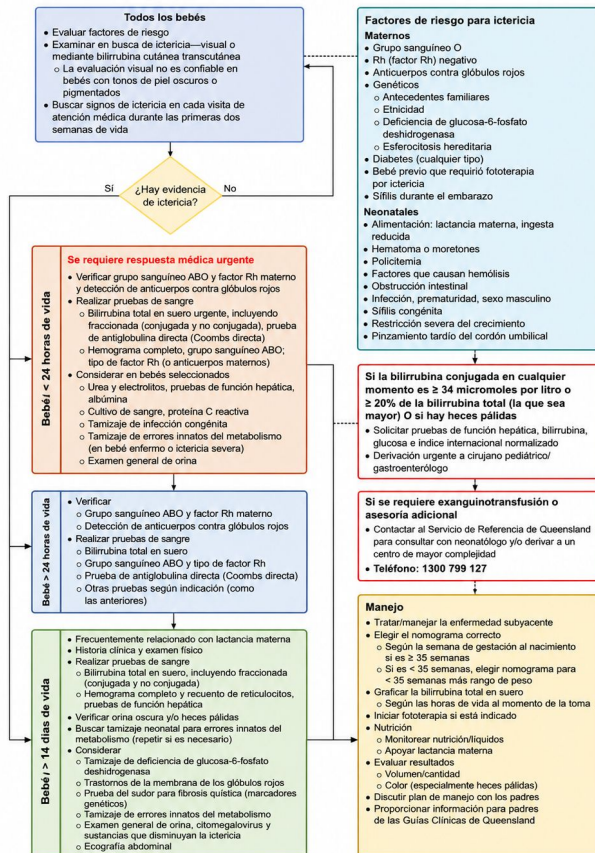
- Genera **hemólisis** por existencia de anticuerpos maternos IgG anti-A y B que atraviesan la placenta
- Causa más frecuente: Madre O y RN A o B o AB.
- Confirmación diagnóstica: Test de Coombs directo (+) en RN.
- Se puede realizar Test de Coombs indirecto en madre, previo al nacimiento.
- Generalmente menos grave que la incompatibilidad Rh.

Rh



- Madre Rh (-) embarazada en un feto Rh (+)
- Más común en 2° embarazos
- Mecanismos: Anti-D atraviesan la placenta y destruyen los GR fetales
- Principales riesgos: anemia severa, hidrops e ictericia
- Es menos común por el uso de profilaxis → RhoGAM → Ig anti-D a las 28 SDG. Se repite dentro de las 72 horas postparto en no sensibilizadas

Flujograma: Evaluación de la ictericia



Abreviaturas y términos: Lactancia materna: alimentación con leche materna; Bilirrubina en sangre (glucosa en sangre): nivel de glucosa en sangre; Fibrosis quística: enfermedad genética que afecta pulmones, sistema digestivo y otras partes del cuerpo; Citomegalovirus: virus común que puede causar infección; Prueba de antiglobulina directa (Coombs directa): prueba para detectar anticuerpos que están unidos a los glóbulos rojos; Hemograma completo: recuento de glóbulos sanguíneos; Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: enfermedad genética que afecta los glóbulos rojos; Índice internacional normalizado: medida que se usa para estandarizar el tiempo de coagulación de la sangre; Función hepática: evaluación de cómo está funcionando el hígado; Errores innatos del metabolismo: trastornos genéticos que afectan el metabolismo del cuerpo; Urea: desecho producido cuando el hígado descompone proteínas; Microscopía y cultivo: examen de muestras para detectar infecciones o microorganismos; Policia: Policitemia: exceso de glóbulos rojos en la sangre; Prueba de Rh (factor Rh): prueba para determinar si la sangre tiene el factor Rh; Servicios de Referencia de Queensland: organización de salud que brinda servicios especializados; Bilirrubina cutánea transcutánea: prueba no invasiva que estima los niveles de bilirrubina a través de la piel; Pruebas de función tiroidea: pruebas para evaluar la función de la glándula tiroidea; Bilirrubina total en suero: cantidad total de bilirrubina en la sangre; Ecografía: imagen por ultrasonido.

Queensland Clinical Guidelines. Neonatal Jaundice Guideline No. MN25.7-VII-R30. Queensland Health. 2025. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>





Tratamiento





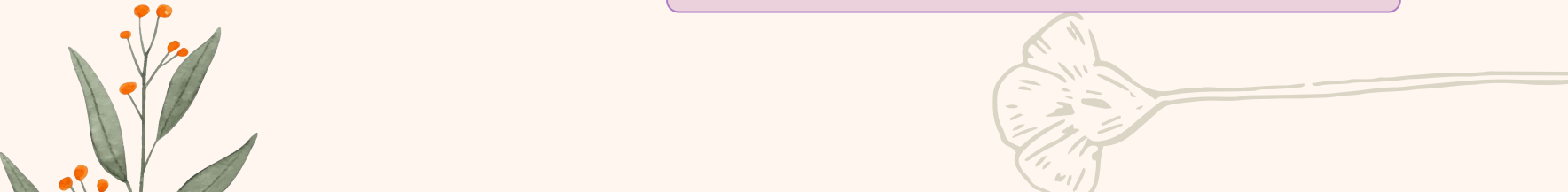
Pilares de tratamiento

Alimentación

Fototerapia

Inmunoglobulina EV

Exanguinotransfusión



Alimentación



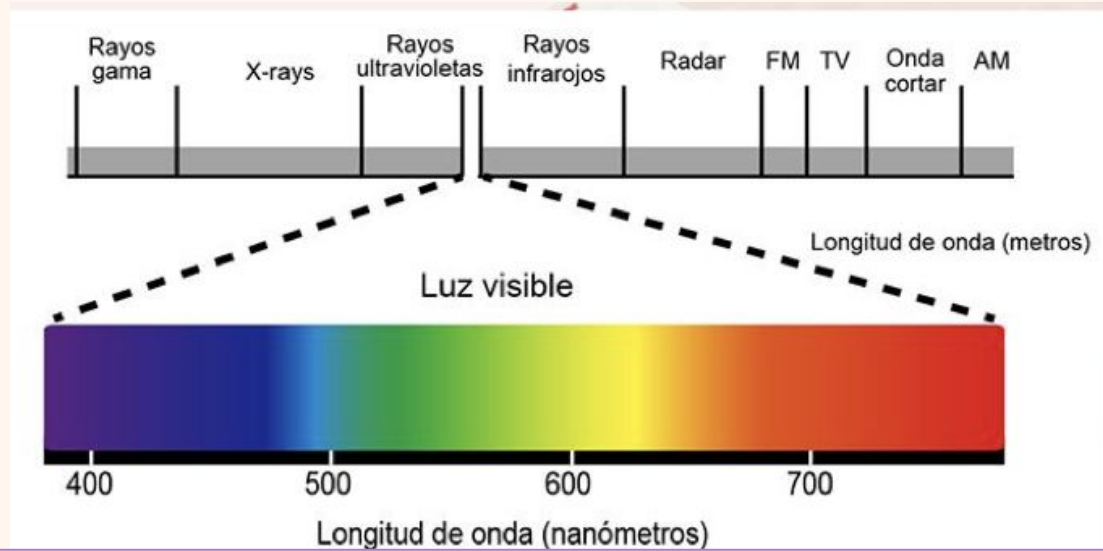
- **Lactancia materna:** Continuar lactancia materna de forma frecuente → 8-12 veces al día → favorecer hidratación y disminuir circulación enterohepática.
- **Fórmula:** Suplementación con fórmula exclusivamente en casos diagnosticados de hipo o agalactia materna.
- **Fluidoterapia:** Indicada solo ante deshidratación clínica o niveles de bilirrubina cercanos a exanguinotransfusión.



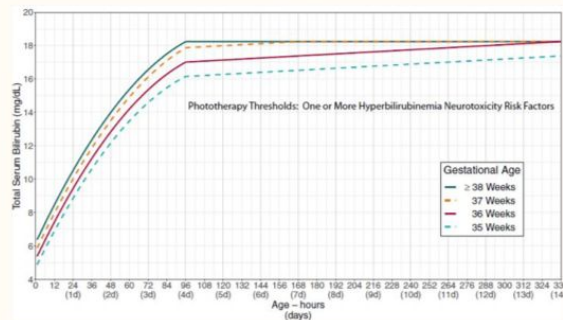
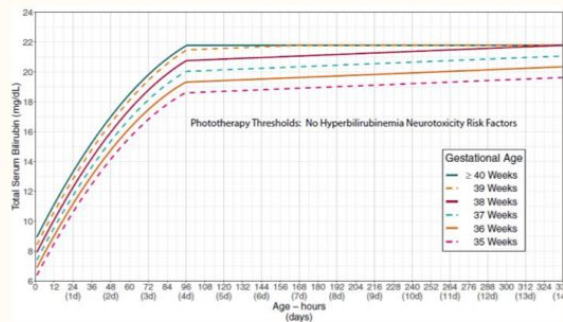
Fototerapia

- De elección para hiperbilirrubinemia patológica no conjugada
- **Mecanismo de acción** → convierte la bilirrubina acumulada en isómeros solubles en agua → se excretan por orina y bilis, sin requerir conjugación hepática, no atraviesa barrera hematoencefálica
- **Fototerapia intensiva** → método más usado
- **Respuesta** : disminución aprox. 0.1-1 mg/dL por hora
- **Retiro** : disminución 2 mg/dL del umbral de inicio
- **Cuidados** → protección ocular, control de T° e hidratación, cambios de posición





La **fototerapia** convierte la bilirrubina no conjugada en **fotoisómeros hidrosolubles** , principalmente lumirrubina, que pueden eliminarse sin necesidad de conjugación hepática. Se utiliza **luz azul ($\approx 460\text{--}490\text{ nm}$)** porque la bilirrubina **absorbe especialmente bien estas longitudes de onda** , por lo que la energía lumínica penetra eficazmente la piel y produce una mayor transformación de bilirrubina que otras luces.



Sin FR para neurotoxicidad

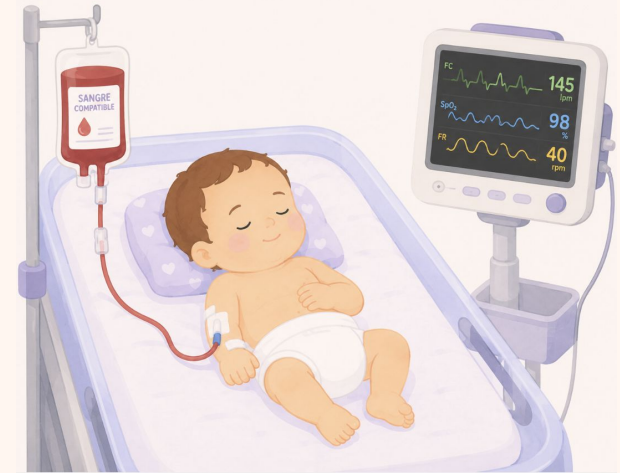
Con FR para neurotoxicidad

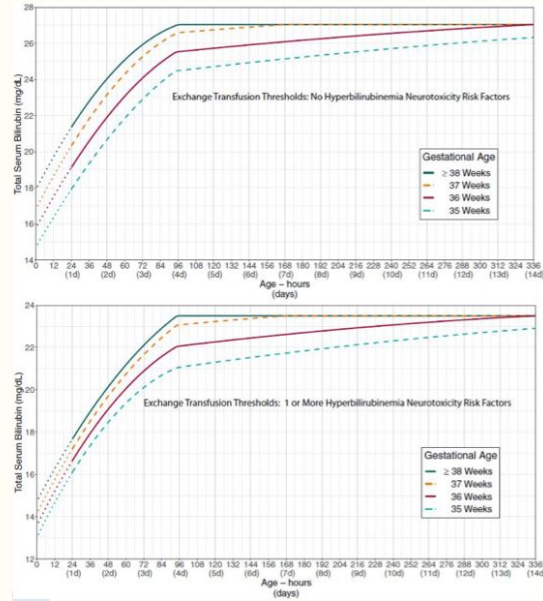


Complicación	Causa
Pérdidas insensibles	Por aumento de flujo sanguíneo en piel.
Diarrea secretora	Por incremento de bilirrubina y ácidos biliares.
Eritema cutáneo	Fotosensibilidad de mastocitos: histamina.
Posible daño retiniano	Disminución de conos y bastones. Se evita con la oclusión ocular.
Hipocalcemia	Fotoestimulación pineal: aumenta melatonina, disminuye calcio.
Quemaduras de piel	Exposición a ondas cortas en fototerapia.
Apneas	Obstrucción nasal, compresión ocular por gafas.
Bebé bronceado	Disminución de excreción hepática de fotoproductos de bilirrubina.

Exanguinotransfusión

- Objetivo → remover la bilirrubina de la sangre, evitar paso a BHE y daño cerebral
- Indicaciones:
 - Falla de fototerapia
 - Encefalopatía aguda por bilirrubina
 - Según nivel en normograma
 - Ascenso rápido de bilirrubina >0.5 mg/dL/hora
- Principios: fototerapia ininterrumpida intensiva, realizar monitorización continua, cribado de infecciones, compatibilidad.
- Complicaciones → infecciones, trombosis, trombocitopenia, alteraciones HE, ECN





Sin FR para neurotoxicidad

Con FR para neurotoxicidad



Complicaciones



Encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda

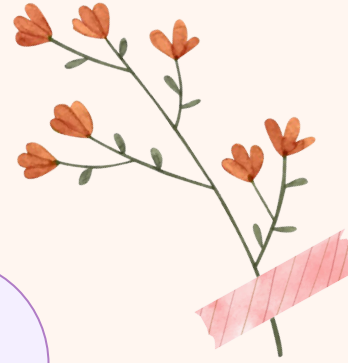
- Manifestación clínica temprana de **toxicidad por bilirrubina sobre el SNC**
 - se deposita en ganglios basales y núcleos del tronco encefálico.
- Diagnóstico **clínico**
- Es potencialmente reversible
- Tratamiento → **exanguinotransfusión urgente** para evitar daño permanente.
- **Fase 1: Temprana (1–2 días)** → **Depresión del SNC**: mala succión, hipotonía, llanto débil, letargia y disminución del nivel de conciencia.
- **Fase 2: Intermedia (3–7 días)** → **Excitación e hipertonía**: hipertonía extensora, fiebre, llanto agudo, opistótonos y arqueamiento cervical.
- **Fase 3: Avanzada (>7 días)** → **Daño establecido**: hipertonía persistente, puede desaparecer la fiebre y evolución hacia parálisis cerebral irreversible



Artículo	Puntuación BIND	Puntuación BIND-M
Estado mental	Normal (0) Soñoliento pero se despierta; disminución de la alimentación (+1) Letargo, succión débil y/o irritable/nervioso con succión fuerte (+2) Semicoma, apnea, incapacidad para alimentarse, convulsiones, coma (+3)	
Tono muscular	Normal (0) Hipotonía leve a moderada persistente (+1) Hipertonía leve a moderada alternando con hipotonía, arqueamiento inicial del cuello y el tronco al estimular (+2)	Retrocolis persistente y opistótonos: movimientos de pedaleo o espasmos en manos y pies (+3) Retrocolis y opistótonos persistentes; cruce o tijera de brazos o piernas pero sin espasmos de brazos y piernas y sin trismo (+3)
Patrón de llanto	Normal (0) Tono agudo al excitarse (+1) Estridente, difícil de consolar (+2) Llanto inconsolable o llanto débil o ausente (+3)	
Mirada alterada	-	Mirada normal (0) Puesta de sol; parálisis de la mirada hacia arriba (+3)

Puntaje 1-3: EBA temprana (sutil).
Puntaje 4-6: EBA moderada (requiere exanguinotransfusión inmediata).
Puntaje 7-9: EBA avanzada (daño severo)

Kernicterus



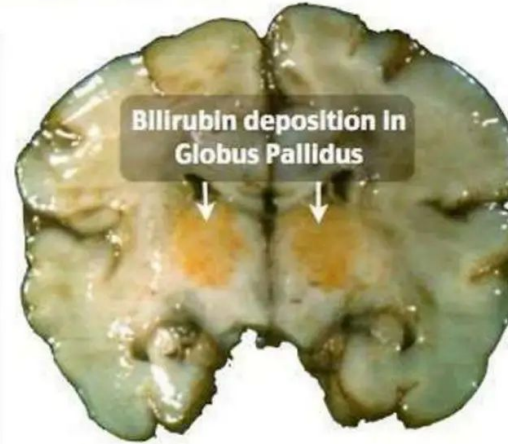
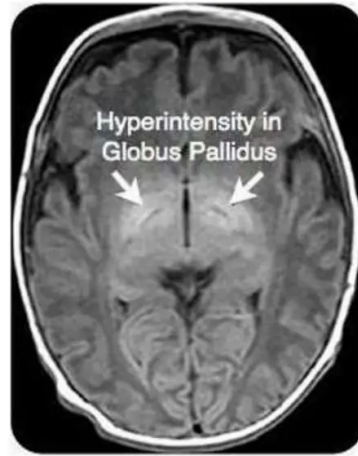
- Forma **crónica, permanente y severamente discapacitante de toxicidad** producida por el depósito de bilirrubina en los **ganglios basales**.

Tétrada:

- **Trastorno motor extrapiramidal** → Coreoatetosis, movimientos involuntarios, parálisis cerebral discinética.
- **Trastorno auditivo** → Hipoacusia neurosensorial o neuropatía auditiva.
- **Trastorno oculomotor** → Alteración de la mirada vertical. “**Signo del sol poniente**”.
- **Displasia dental** → Hipoplasia del esmalte dental, dientes amarillo-verdosos.



Kernicterus



La **bilirrubina indirecta (no conjugada)** , al ser **liposoluble** , puede atravesar la BHE cuando aumenta mucho su concentración, especialmente cuando está **libre/no unida a albúmina** .

Una vez en el SNC, se deposita principalmente en **ganglios basales (sobre todo núcleo subtalámico y globo pálido)** , además de otras estructuras, y ejerce **neurotoxicidad** → daño neuronal y kernicterus .

Bibliografía

- ★ Amaro, S. (2024). Protocolo Manejo de Hiperbilirrubinemia 2024 - 2029. Servicio de Neonatología, Hospital de Puerto Montt
- ★ Queensland Clinical Guidelines. Neonatal Jaundice Guideline No. MN25.7-VII-R3O. Queensland Health. 2025. Available from: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>
- ★ Pedrero Mizunuma, M. A. (2016). Ictericia neonatal y del primer trimestre. Síntesis de Conocimientos, Universidad de Chile. <https://sintesis.med.uchile.cl/condiciones-clinicas/pediatria/pediatria-situaciones-clinicas/11888-ictericia-neonatal-y-del-primer-trimestre>
- ★ Rodríguez Miguélez, J. M., & Figueras Aloy, J. (2008). Ictericia neonatal (Protocolo diagnóstico-terapéutico de la AEP). Asociación Española de Pediatría. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/38.pdf>
- ★ Rodríguez Miguélez, J. M., & Figueras Aloy, J. (2008). Ictericia neonatal (Protocolo diagnóstico-terapéutico de la AEP). Asociación Española de Pediatría. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/38.pdf>
- ★ Kemper, A. R., Newman, T. B., Slaughter, J. L., Maisels, M. J., Watchko, J. F., Downs, S. M., Gunter, H. J., Kaplan, M., Rosenfeld, S. L., Russell, S. R., Balasubramanian, T. K., Klein, V. C., Sullivan, J. K., & Sunshine, S. (2022). Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics, 150(3), e2022058859. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058859>
- ★ Luo, J., He, L., & Cheng, X. (2025). Comparison of the efficacy of different phototherapy methods for neonatal jaundice: A systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore), 104(2), e40715. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40715357/>
- ★ Zhu, Y., & Zhang, L. (2025). Research progress in the treatment of neonatal jaundice with traditional Chinese medicine combined with phototherapy. Frontiers in Pediatrics, 12, 1489234. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39988547/>

