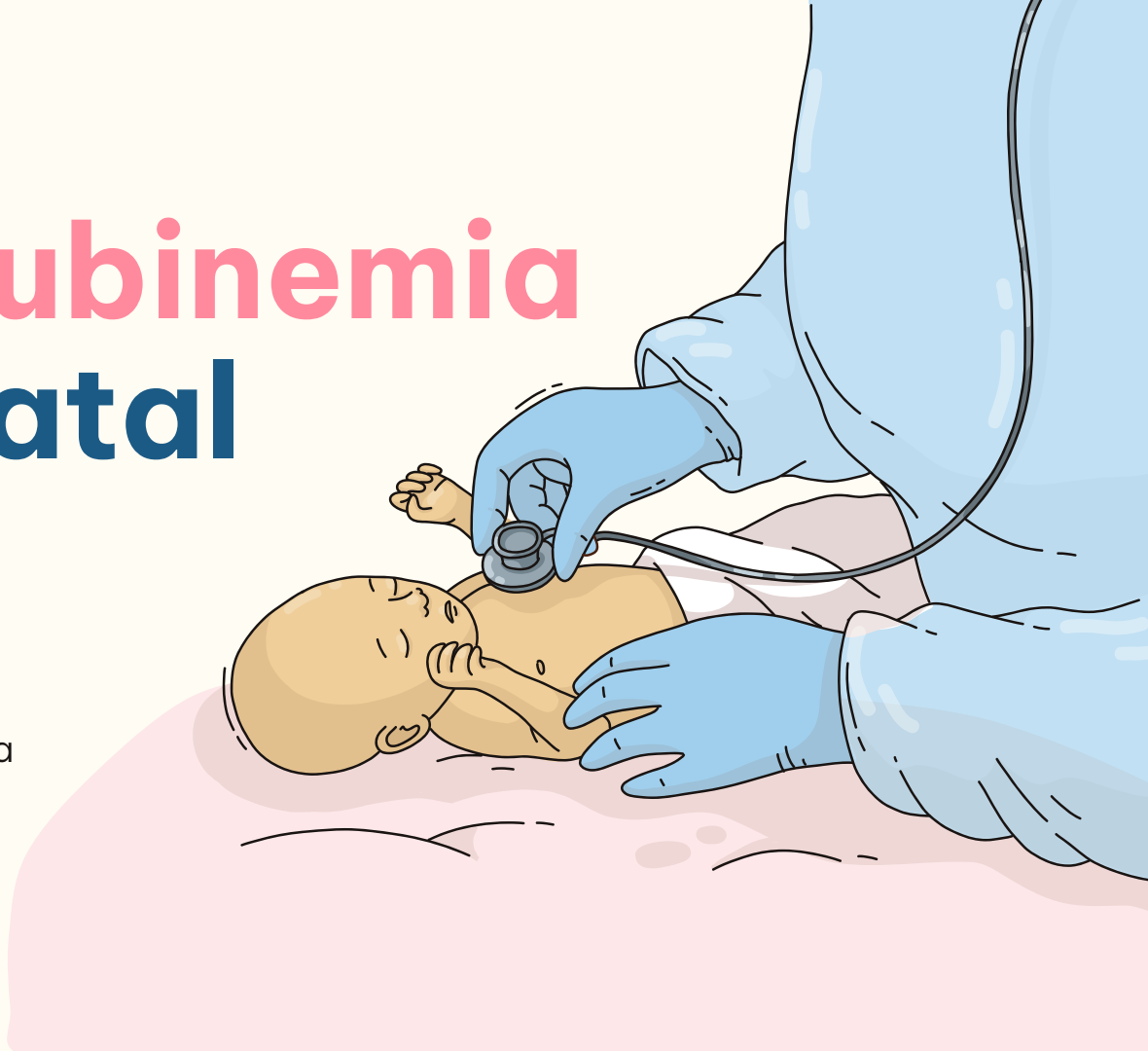


Hiperbilirrubinemia neonatal

Interna Javiera Molina Pardo
Dr Flores / Dra Amaro
Internado pediatría - Neonatología

Julio 2026



Hoja de ruta

1

Conceptos

2

Fisiopatología

3

Etiología

4

Clínica

5

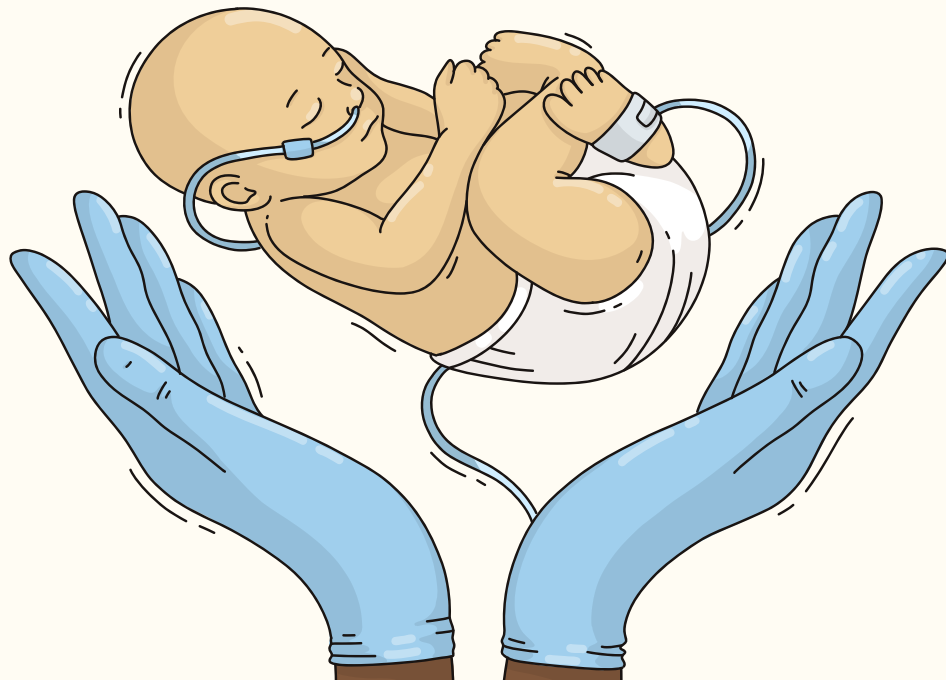
Manejo

6

Complicaciones

1

Conceptos



Conceptos

Hiperbilirrubinemia neonatal

Aumento en la concentración de bilirrubina sérica en el RN.

Ictericia

Coloración amarilla de piel y mucosas, causada por el depósito de bilirrubina.

Clínicamente visible cuando bilirrubina es **> 5 mg/dl**

Importancia

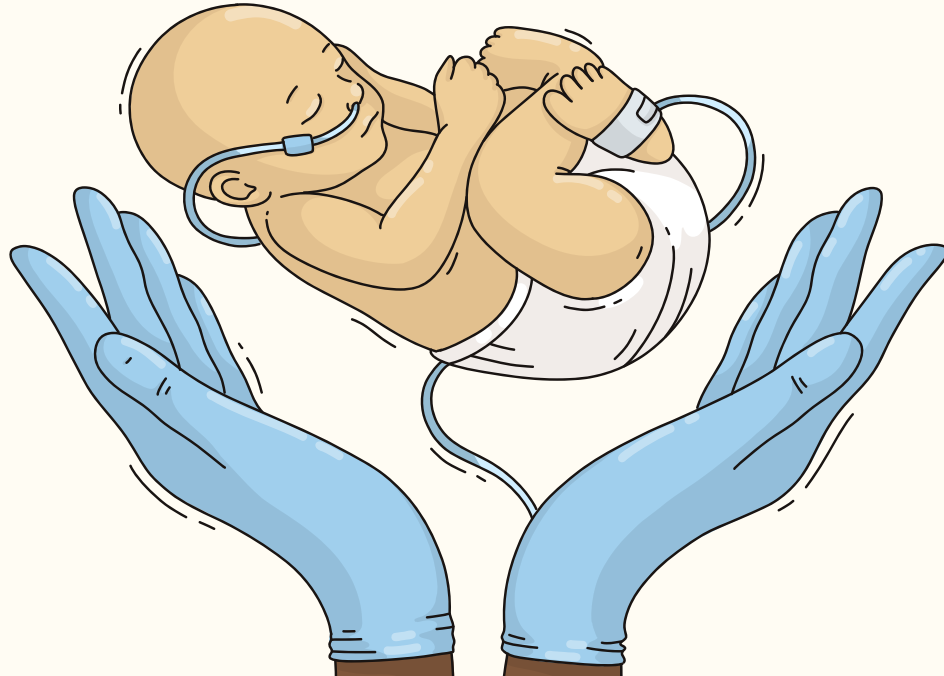
> 80% de los RN tendrá algún grado de ictericia.

Principal causa de reingreso hospitalario durante la 1º semana de vida.

Principal problema: ***Hiperbilirrubinemia indirecta*** → Neurotoxicidad (encefalopatía aguda y ***kernicterus***).

2

Fisiopatología



Producción

RN

Alta producción de GR: 8-10 mg/kg/día
(2-3 veces más que en adulto).

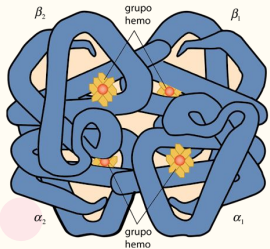
Mayor volumen GR → Poliglobulia
neonatal.

Menor vida media GR → 70-90 días.

Rotura del GR libera Hb (grupo
hemo + globina).

Enzima hemo-oxigenasa oxida
grupo hemo → **biliverdina**.

Biliverdina reductasa transforma
biliverdina → ***bilirrubina no
conjugada***.



Transporte plasmático

La **bilirrubina no conjugada es liposoluble y citotóxica** → Al estar **libre** puede atravesar la BHE y producir **neurotoxicidad** → Debe unirse de forma reversible a la albúmina para viajar por la sangre.

Cuando los niveles de bilirrubina exceden la capacidad de unión a la albúmina, aumenta la fracción libre de bilirrubina.

Otros casos que **aumentan fracción libre bilirrubina**:

- ★ Hipoalbuminemia.
- ★ Acidosis.
- ★ Sepsis.
- ★ Hipoxia-Isquemia.
- ★ Fármacos: Sulfonamidas, ceftriaxona.



Fase hepática

Captación

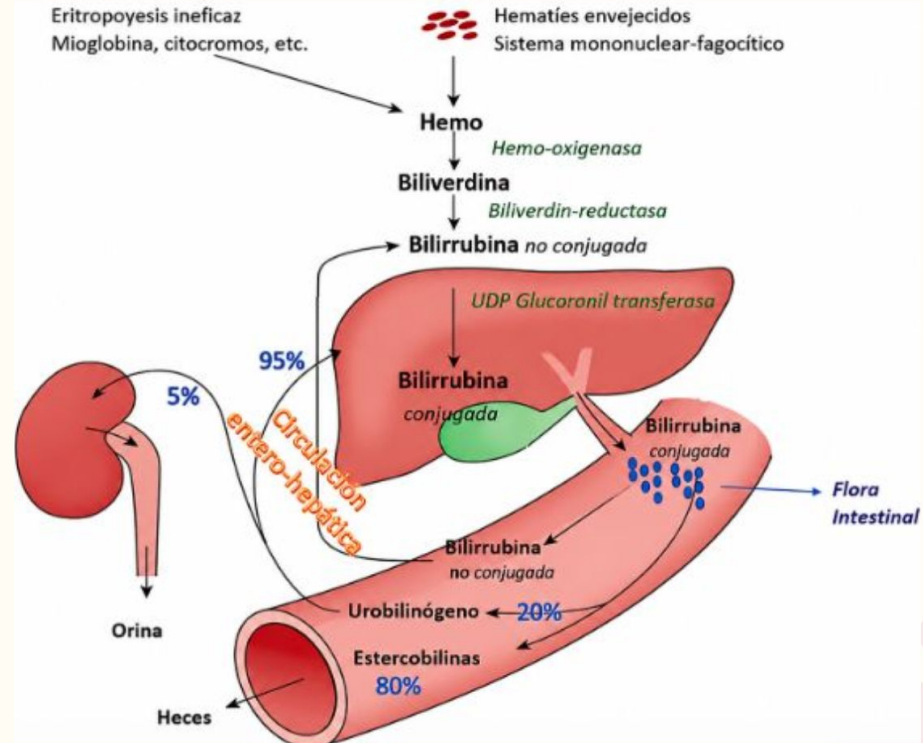
- ★ Bilirrubina no conjugada llega al hígado → se separa de la albúmina para ingresar al hepatocito.
- ★ Proteínas transportadoras que permiten el ingreso de la bilirrubina no conjugada al hepatocito (ligandinas).

RN: ↓ *Ligandinas* → *menor captación de BNC.*

Conjugación

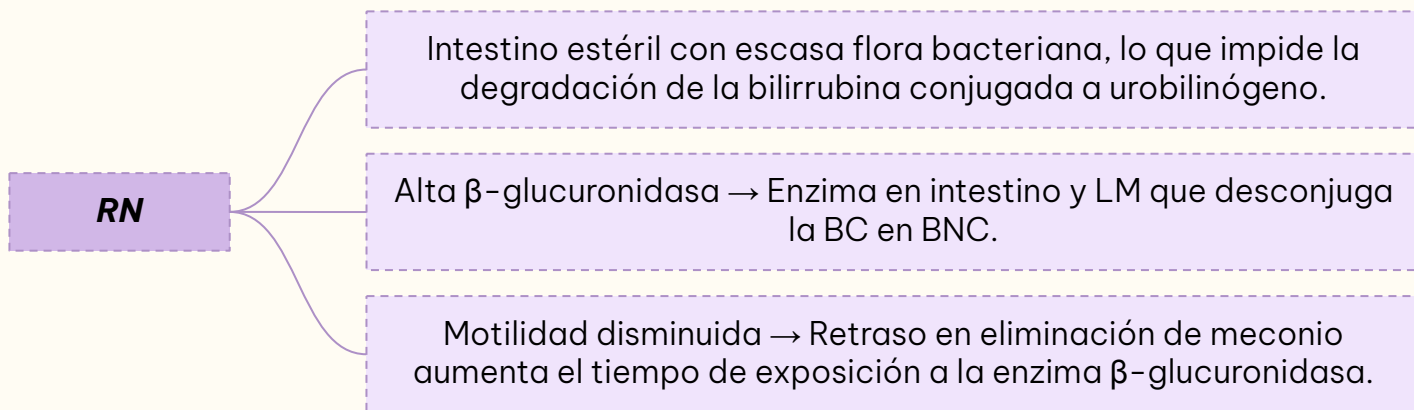
- ★ En el REL la enzima UGT1A1 agrega un ácido glucorónico a la bilirrubina no conjugada → **Bilirrubina conjugada.**

RN: *Baja actividad de UGT1A1 (1% en relación a adultos) → Favorece acumulación de bilirrubina no indirecta (no conjugada).*



Excreción y circulación EH

Adultos: Bacterias intestinales transforman bilirrubina → urobilinógeno y estercobilina → eliminación por deposiciones.

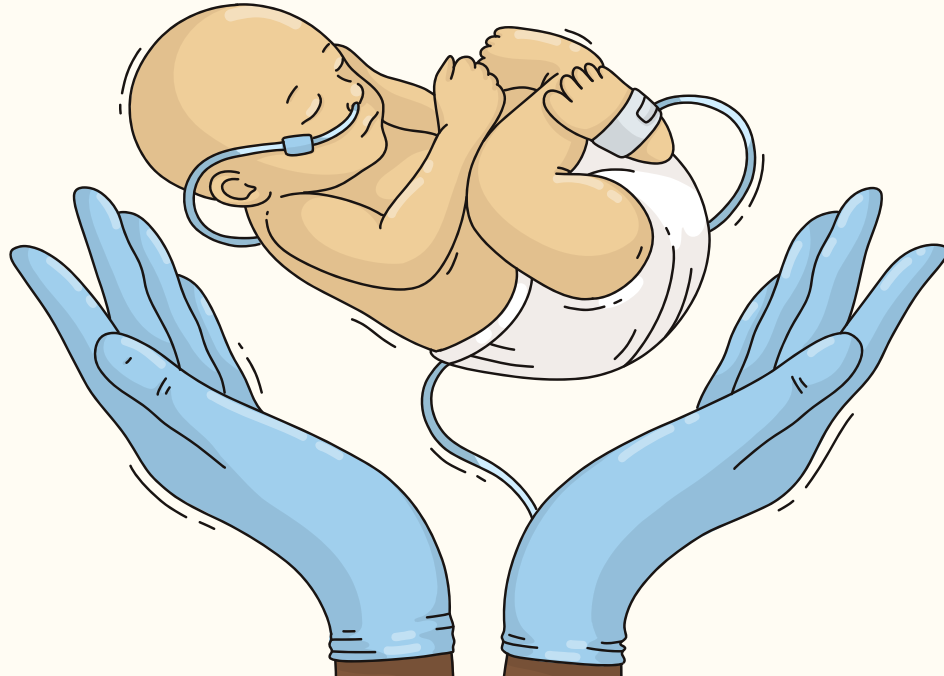


Alimentación temprana:

Eliminación precoz de meconio → Mayor arrastre de bilirrubina, menor absorción y circulación EH.

3

Etiología



Clasificación: Causas de hiperbilirrubinemia

Hiperbilirrubinemia **indirecta** (no conjugada)

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

Hiperbilirrubinemia **directa** (conjugada)

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

Ictericia fisiológica o benigna transitoria

- ★ Inicio *después de las primeras 24 horas de vida.*
- ★ *Autolimitada.*
- ★ De predominio *indirecto.*
- ★ Peak:
 - RNT: 3-5 días.
 - RNPT: 7-8 días.
- ★ Desaparece:
 - RNT: A los 7 días.
 - RNPT: A los 14 días.



Niveles de bilirrubina

- ★ Bilirrubina de cordón: 1,5 mg/dl
- ★ A los 3 días: 5,5-10 mg/dl
- ★ A los 4-5 días: <17 mg/dl
- ★ **Ascenso menor a 5 mg/dl por día**
- ★ **Bilirrubina directa <2 mg/dl**

Clasificación de severidad

- ★ Bilirrubinemia leve: <12 mg/dl
- ★ Bilirrubinemia severa: >25 mg/dl
- ★ Bilirrubinemia extrema: >30 mg/dl

Ictericia por hipoalimentación

- ★ Inicio **los primeros días de vida.**
- ★ Causado por la **ingesta insuficiente de leche**, que produce:
 - Deshidratación leve.
 - Retraso de tránsito intestinal.
 - Retraso en expulsión de meconio.
- ★ Mecanismo:
 - Aumento de desconjugación de la bilirrubina por permanencia prolongada de bilirrubina en el intestino.
- ★ **Importante baja de peso (> 10-12%).**



Manejo

- ★ Alimentar 8-12 veces al día.
- ★ Vigilar pérdida de peso (<10%).
- ★ Vigilar orina y deposiciones.
- ★ Vigilar signos de deshidratación.
- ★ La AAP recomienda LM precoz y evitar suplementación innecesaria si el RN está clínicamente estable.



Ictericia tardía por leche materna

- ★ Inicio *entre la 2da y 6ta semana de vida.*
- ★ Puede persistir hasta las *8-12 semanas.*
- ★ RN se alimenta bien, *con buena ganancia de peso.*
- ★ La causa principal es la *composición de la leche*, que posee derivados de progesterona, las cuales inhiben enzimas hepáticas encargadas de la conjugación de la bilirrubina.
- ★ Mecanismo:
 - Inhibición directa de la conjugación de la bilirrubina en el hígado + aumento de reabsorción intestinal.



Manejo

NO suspender LM, ya que es una condición benigna y autolimitada.

Ictericia patológica

- ★ **Aparición precoz** → **Primeras 24 horas.**
- ★ **Ascenso rápido de bilirrubina** → **>5 mg/dl por día o 1 mg/dl por hora.**
- ★ **Bilirrubina directa elevada:** **>2 mg/dl o >20% de la bilirrubina total.**
- ★ **Ictericia persistente:**
 - RNT: >1 semana.
 - RNPT: >2 semanas.

Clínica

- ★ Baja de peso excesiva.
- ★ Vómitos.
- ★ Letargia.
- ★ Hepatoesplenomegalia → Hemólisis, anemia, enfermedades metabólicas o hepáticas.
- ★ Coluria → Indica colestasia o enfermedad hepatobiliar.



Ictericia patológica: Causas

Producción aumentada de bilirrubina

Incompatibilidad Rh-ABO, defectos enzimáticos, defectos estructurales, cefalohematoma, policitemia (> 65% Hto), hemoglobinopatías.

Alteración en la conjugación de bilirrubina

Síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar.

Disminución de excreción

Obstrucción vía biliar, atresia vía biliar (urgencia qx), quiste del colédoco.

Otras causas

Prematuridad (inmadurez global: enzimática y de transporte), infecciones (sepsis, ITU, TORCH), metabólicas (hipotirodismo, galactosemia).

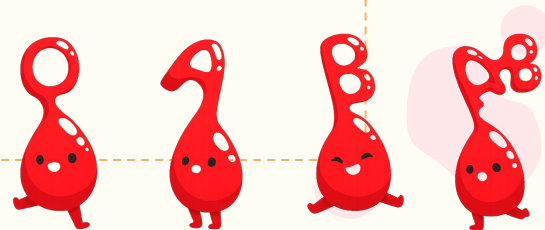
Incompatibilidad Rh y ABO

Incompatibilidad Rh

- ★ **Causa: Madre Rh (-) embarazada de feto Rh (+).**
- ★ **Más agresiva.**
- ★ Más frecuente en segundos embarazos.
- ★ Mecanismo: Anti-D atraviesan la placenta y destruyen los GR fetales → Producir anemia severa, hidrops, ictericia.
- ★ Actualmente menos frecuente por uso RhoGAM (profilaxis):
 - Inmunoglobulina anti-D a las 28 SDG.
 - Repetir dentro de 72 horas post parto en madres no sensibilizadas.

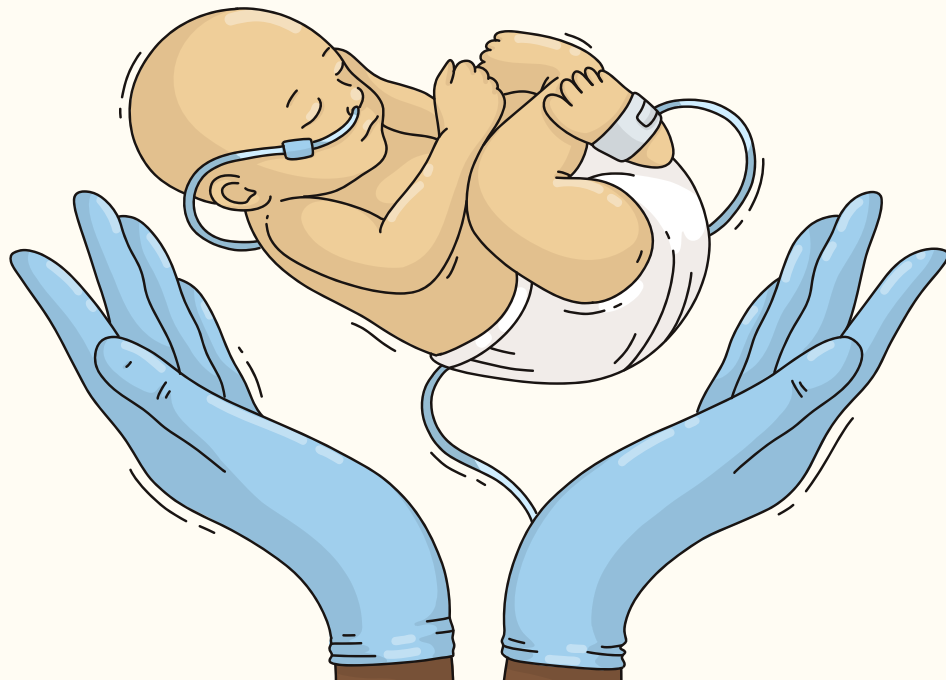
Incompatibilidad ABO

- ★ **Causa más frecuente: Madre O y RN A/B/AB.**
- ★ **Más frecuente y menos grave** que la incompatibilidad Rh.
- ★ Anticuerpos IgG anti-A y anti-B atraviesan la placenta, causando hemólisis fetal.
- ★ Confirmación diagnóstica: Test de Coombs directo (+) en RN.
- ★ Se puede realizar test de Coombs indirecto en madre previo al nacimiento del RN.



4

Clínica



Clínica

- ★ Coloración amarillenta en piel, mucosas y escleras.
- ★ Distribución céfalo-caudal.
- ★ Ictericia visible → BT >5-7 mg/dl
- ★ Hepatomegalia precoz → Signo de infección/hemólisis.
- ★ Progresión rápida de ictericia → Hemólisis.

Signos neurológicos

- ★ Irritabilidad.
- ★ Hipotonía.
- ★ Apnea.
- ★ Inestabilidad térmica.
- ★ Letargia.
- ★ Succión débil.
- ★ Llanto agudo.

Encefalopatía bilirrubínica aguda inicial

Escala de Kramer

Esta escala nos permite **predecir los niveles séricos de bilirrubina total** en base a la extensión corporal de la **ictericia detectada visualmente**



Zonas Bilirrubina total

1 Cabeza y cuello 4-6 mg/dL

2 Parte superior del tronco hasta el ombligo 8-10 mg/dL

3 Desde el ombligo hasta las rodillas 12-14 mg/dL

4 Brazos y piernas 15-18 mg/dL

5 Palmas y plantas 15-20 mg/dL

No recomendado usar por subjetividad.

Factores de riesgo

Antecedentes familiares	Ictericia precoz en hermanos o anemia grave (sugere de incompatibilidad de grupo), patologías hepatobiliares de inicio precoz, déficit de G6PD, síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, Grupo Rh y sanguíneo materno.
Antecedentes perinatales	Infecciones (TORCH), prematuridad, RCIU, cefalohematoma, asfixia perinatal, parto instrumentalizado.
Lactancia	Pérdida de peso, signos de deshidratación, número de deposiciones y su coloración (menor nº de deposiciones y diuresis → hipoingesta).
Otros	Sexo masculino, etnia asiática, diabetes materna, macrosomía, EG 35-37 sem (inmadurez hepática), equimosis extensas, cefalohematoma, uso de oxitocina durante parto.

Factores de riesgo **hiperbilirrubinemia**

Baja EG (riesgo aumenta con cada semana adicional menor de 40 sem)

Ictericia en las primeras 24 hrs de vida

BT previa al alta cercana a umbral de fototerapia

Hemólisis por cualquier causa, si se conoce o sospecha, aumento rápido de bilirrubina $>0,3$ mg/dl en las primeras 24 hrs de vida o $>0,2$ mg/dl después de las primeras 24 hrs de vida

Fototerapia antes del alta

Padre o hermano que haya requerido FTT o exangineotransfusión

Antecedente familiar o ascendencia genética que sugiera trastorno hereditario de los GR (incluida la deficiencia de G6PD)

Factores de riesgo **neurotoxicidad**

EG <38 sem (riesgo aumenta a menor EG)

Albúmina $<3,0$ g/dl

Hemólisis isoimmune (prueba de antiglobulina directa positiva)

Deficiencia de G6PD u otras afecciones hemolíticas

Sepsis, acidosis

Asfixia perinatal

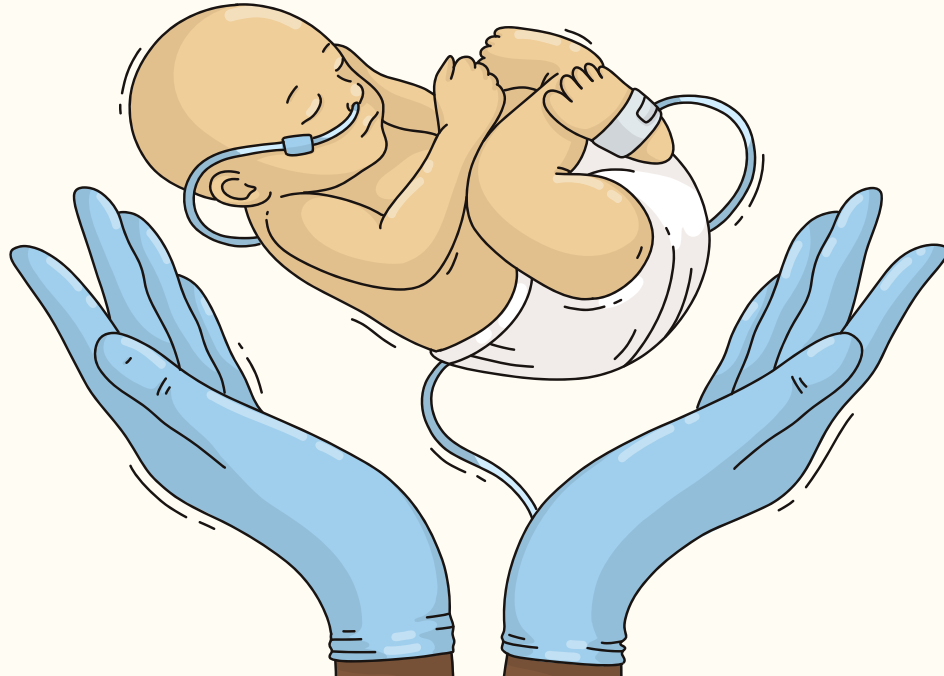
Inestabilidad clínica significativa dentro de las 24 hrs previas

Bajan el umbral de tratamiento



5

Manejo



Exámenes

ESTUDIO DE LA ICTERICIA NEONATAL SEGÚN GUÍAS ACTUALES

(AAP 2022, AEP 2008, NeoPuertoMontt y literatura actual)

SITUACIÓN CLÍNICA	ESTUDIOS RECOMENDADOS SEGÚN GUÍAS
RN sano con ictericia fisiológica compatible con la edad	• Evaluación clínica completa (anamnesis y examen físico) • Grupo y Rh • Bilirrubina total (transcutánea o sérica) • Valoración del riesgo según horas de vida y factores de neurotoxicidad
Ictericia en las primeras 24 horas	• Bilirrubina total • Evaluación de causa patológica, especialmente hemólisis • Considerar estudios según sospecha clínica
Bilirrubina elevada o ascenso rápido sin explicación clara	• Grupo y Rh • Coombs directo • Hemograma, frotis de sangre periférica, reticulocitos • Bilirrubina directa e indirecta • Considerar deficiencia de G6PD (según factores de riesgo)
Sospecha de hemólisis (anemia, palidez, antecedente de incompatibilidad, etc.)	• Coombs directo • Reticulocitos • Hematocrito y frotis de sangre periférica • Grupo y Rh
Hiperbilirrubinemia directa o colestasis	• Bilirrubina fraccionada (directa e indirecta) • Pruebas hepáticas: AST, ALT, GGT, FA • Ecografía hepatobiliar según indicación • Estudio etiológico según sospecha (infecciosa, metabólica, anatómica, etc.)
RN clínicamente comprometido o sospecha infecciosa	• Estudio de sepsis según protocolo (hemograma, PCR/procalcitonina, hemocultivo) • Examen de orina y urocultivo • Considerar TORCH según contexto clínico
Ictericia prolongada (> 2-3 semanas en RN a término)	• Bilirrubina directa e indirecta • TSH y T4 (descartar hipotiroidismo congénito) • Evaluación de colestasis • Considerar galactosemia u otros errores innatos del metabolismo según contexto

Pilares de tratamiento: Alimentación

- ★ **Continuar LM/Fórmula** (8-12 veces al día) para favorecer la hidratación y disminuir la circulación enterohepática.
- ★ Administrar fluidoterapia solo en caso de deshidratación clínica o niveles de bilirrubina cercanos a exanguinotransfusión.

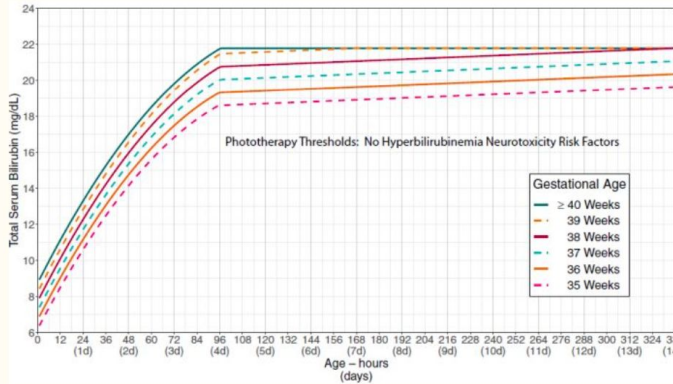


Pilares de tratamiento: **Fototerapia**

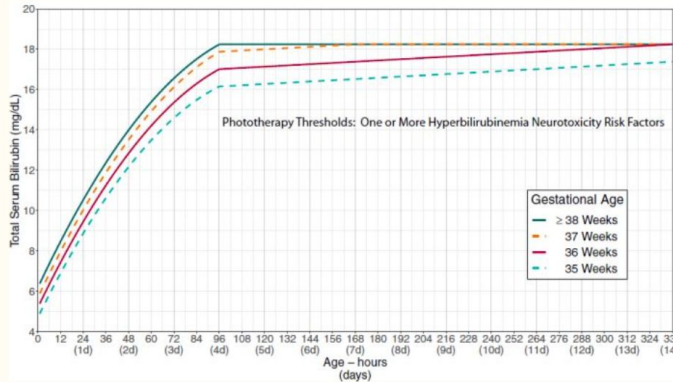
- ★ Luz LED azul de espectro estrecho (460-490 nm) → Fotoisomeriza la BNC (liposoluble) a formas lumirrubina (hidrosoluble) que pueden ser excretadas por hígado y riñón sin conjugación hepática → Disminuye niveles de bilirrubina sérica.
- ★ Efectividad depende de distancia de la lámpara (15-40 cm del RN) y superficie corporal expuesta.
- ★ Simple v/s múltiple (doble o triple).
- ★ Cuidados:
 - Protección ocular (para evitar daño de retina).
 - Control de temperatura.
 - Uso de sábanas blancas o papel reflectante en la cuna.
 - Hidratación.
 - Cambios de posición para máxima exposición cutánea.
- ★ **Respuesta esperable: Disminución de 0,5-1 mg/dl por hora durante las primeras horas.**
- ★ **Suspender fototerapia cuando bilirrubina desciende 2 mg/dl del umbral de inicio.**
- ★ Si hay factores de riesgo de rebote de hiperbilirrubinemia (inicio de FT <48 hrs, EG <38 sem, enfermedad hemolítica) → **Prolongar periodo de fototerapia.**
- ★ Efectos adversos:
 - Eritema transitorio.
 - Deposiciones líquidas.
 - Deshidratación.
 - Síndrome del bebé bronceado.

Pilares de tratamiento: Fototerapia

- ★ Curvas de **AAP** → ≥ 35 semanas / Curvas **NICE** → < 35 semanas.
- ★ Considerar FR de hiperbilirrubinemia y neurotoxicidad.

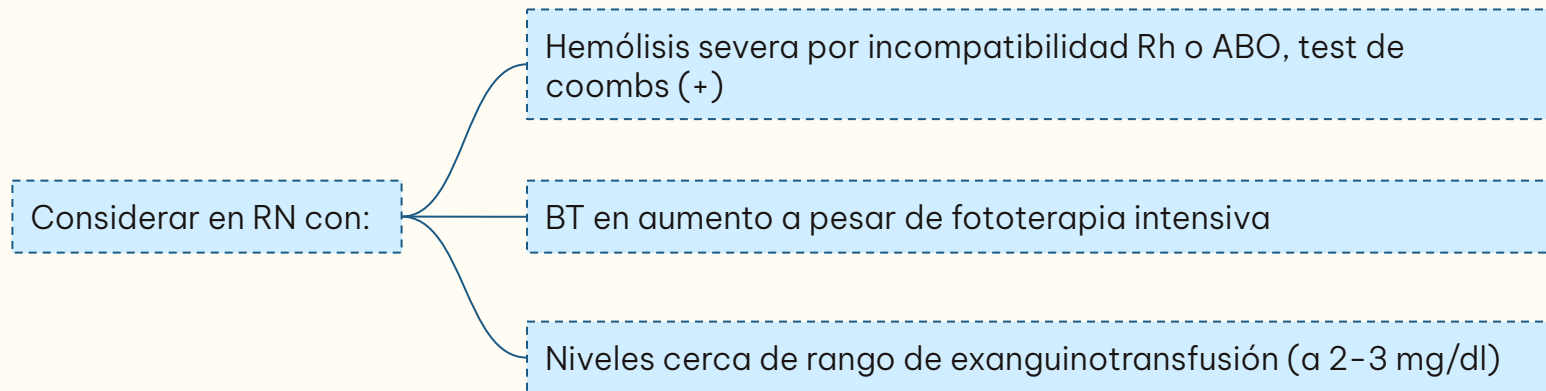


Sin FR para neurotoxicidad



Con FR para neurotoxicidad

Pilares de tratamiento: Inmunoglobulinas EV

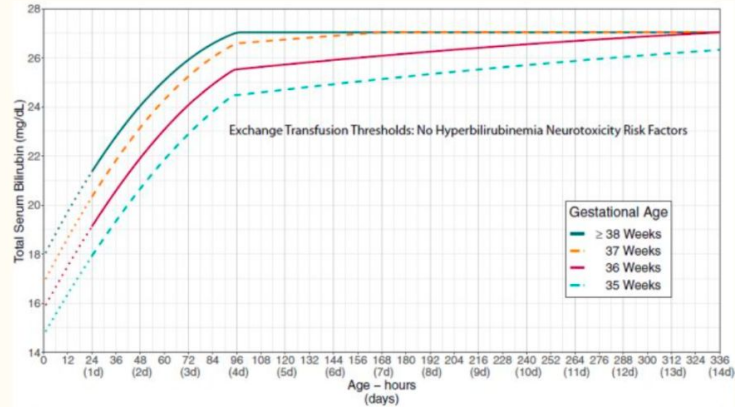


- ★ Bloquea a los receptores del bazo encargados de destruir a los GR marcados por anticuerpos, disminuyendo la hemólisis.
- ★ Dosis: 0,5-1 g/kg administrado en aprox 2 horas. Se puede repetir una vez luego de 12 horas en caso de ser necesario.

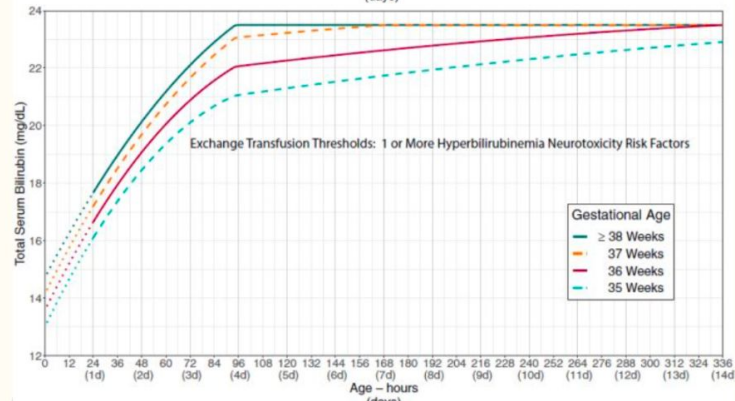
Pilares de tratamiento: Exanguinotransfusión

- ★ ***Procedimiento de emergencia para prevenir neurotoxicidad grave.***
- ★ Consiste en extraer sangre del RN y reemplazarla por sangre compatible, eliminando bilirrubina y anticuerpos circulantes.
- ★ Tiene por objetivo retirar GR sensibilizados, corregir anemia y disminuir niveles de bilirrubina.
- ★ ***Indicaciones:***
 - **Bilirrubina total > 25 mg/dl.**
 - **Ascenso rápido de bilirrubina >0,5 mg/dl/hr pese a FTT.**
 - **Valor > 5 mg/dl sobre el umbral.**
 - **Signos de encefalopatía aguda.**
- ★ Procedimiento exclusivo en UCIN mediante catéteres umbilicales. Requiere monitorización continua. Frecuentemente asociado a FTT intensiva antes, durante y después del procedimiento.
- ★ Complicaciones:
 - Infecciones.
 - Trombosis.
 - Trombocitopenia.
 - Alteraciones H-E.
 - Enterocolitis necrotizante.
 - Hipocalcemia.
 - Arritmias.
 - Complicaciones HD.

Pilares de tratamiento: Exanguinotransfusión



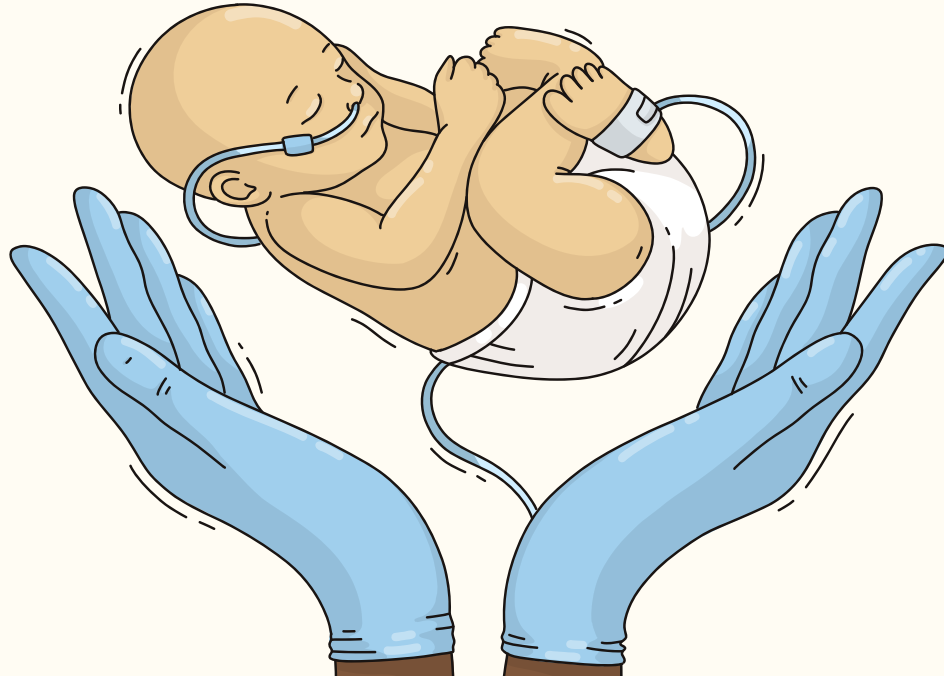
Sin FR para neurotoxicidad



Con FR para neurotoxicidad

6

Complicaciones



Encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda (EBA)

Manifestación clínica temprana de **toxicidad por bilirrubina sobre el SNC** → Bilirrubina libre atraviesa la BHE, depositándose en los ganglios basales y núcleos del tronco encefálico.

- ★ Diagnóstico clínico.
- ★ Requiere exanguinotransfusión urgente para evitar daño permanente.

Fase temprana (1-2 días)

Depresión del SNC

- ★ Hipotonía.
- ★ Mala succión.
- ★ Llanto débil.
- ★ Letargia.
- ★ Disminución de nivel de conciencia.

Fase intermedia (3-7 días)

Excitación e hipertonía

- ★ Hipertonía extensora.
- ★ Llanto agudo.
- ★ Fiebre.
- ★ Opistótonos.
- ★ Arqueamiento cervical (retrocolis).



Fase avanzada (>7 días)

Daño establecido

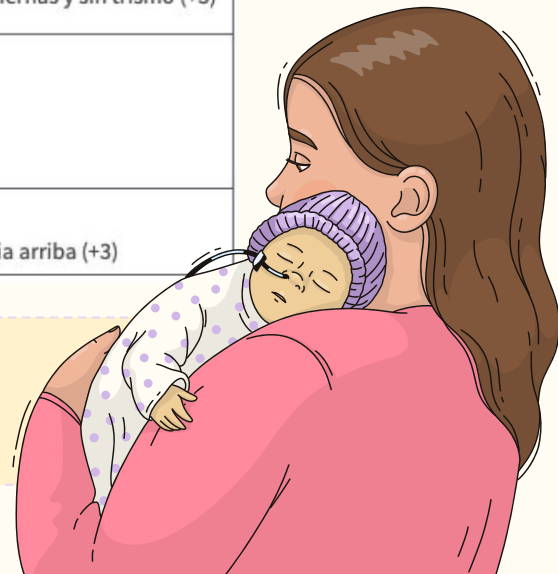
- ★ Hipertonía persistente.
- ★ Puede desaparecer la fiebre.
- ★ Evolución hacia **parálisis cerebral irreversible**.

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)	
Tono muscular	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)

1-3 puntos: EBA temprana (sutil).

4-6 puntos: EBA moderada → exanguinotransfusión inmediata.

7-9 puntos: EBA avanzada (daño severo).



Kernicterus

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

Tétrada clásica

Trastorno motor extrapiramidal

- ★ Coreoatetosis.
- ★ Movimientos involuntarios.
- ★ Parálisis cerebral discinética.

Trastorno auditivo

- ★ Hipoacusia neurosensorial.
- ★ Neuropatía auditiva.

Trastorno oculomotor

- ★ Alteración de la mirada vertical.
- ★ “Signo del sol poniente”.



Displasia dental

- ★ Hipoplasia del esmalte dental.
- ★ Dientes amarillo-verdosos.

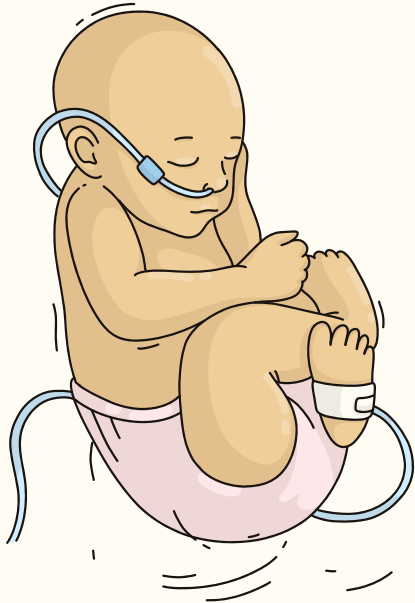
Seguimiento y prevención de hiperbilirrubinemia

- ★ Protocolos claros de pesquisa y manejo.
- ★ Fomentar LM precoz y efectiva.
- ★ **Medir bilirrubina en todo RN con ictericia en primeras 24 hrs de vida** (medición objetiva de bilirrubina antes del alta) e **interpretar** siempre **según horas de vida** (no por días).
- ★ Indicar fototerapia o exanguinotransfusión cuando corresponda para evitar neurotoxicidad.
- ★ Reconocimiento precoz de signos neurológicos es fundamental para prevenir el daño irreversible.

Entre **35-37 sem** → Mayor riesgo de hiperbilirrubinemia severa → Requiere seguimiento más estrecho y personalizado (según EG, niveles de bilirrubina, factores de riesgo).



Referencias



- ★ Amaro, S. (2024). Protocolo Manejo de Hiperbilirrubinemia 2024 - 2029. Servicio de Neonatología, Hospital de Puerto Montt
- ★ 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/>
- ★ Watchko, J. F., & Tiribelli, C. (2021). Bilirubin neurotoxicity: A narrative review on long lasting, insidious, and dangerous effects. *Pediatric Medicine*, 4, 34. <https://pm.amegroups.org/article/view/6295/html>