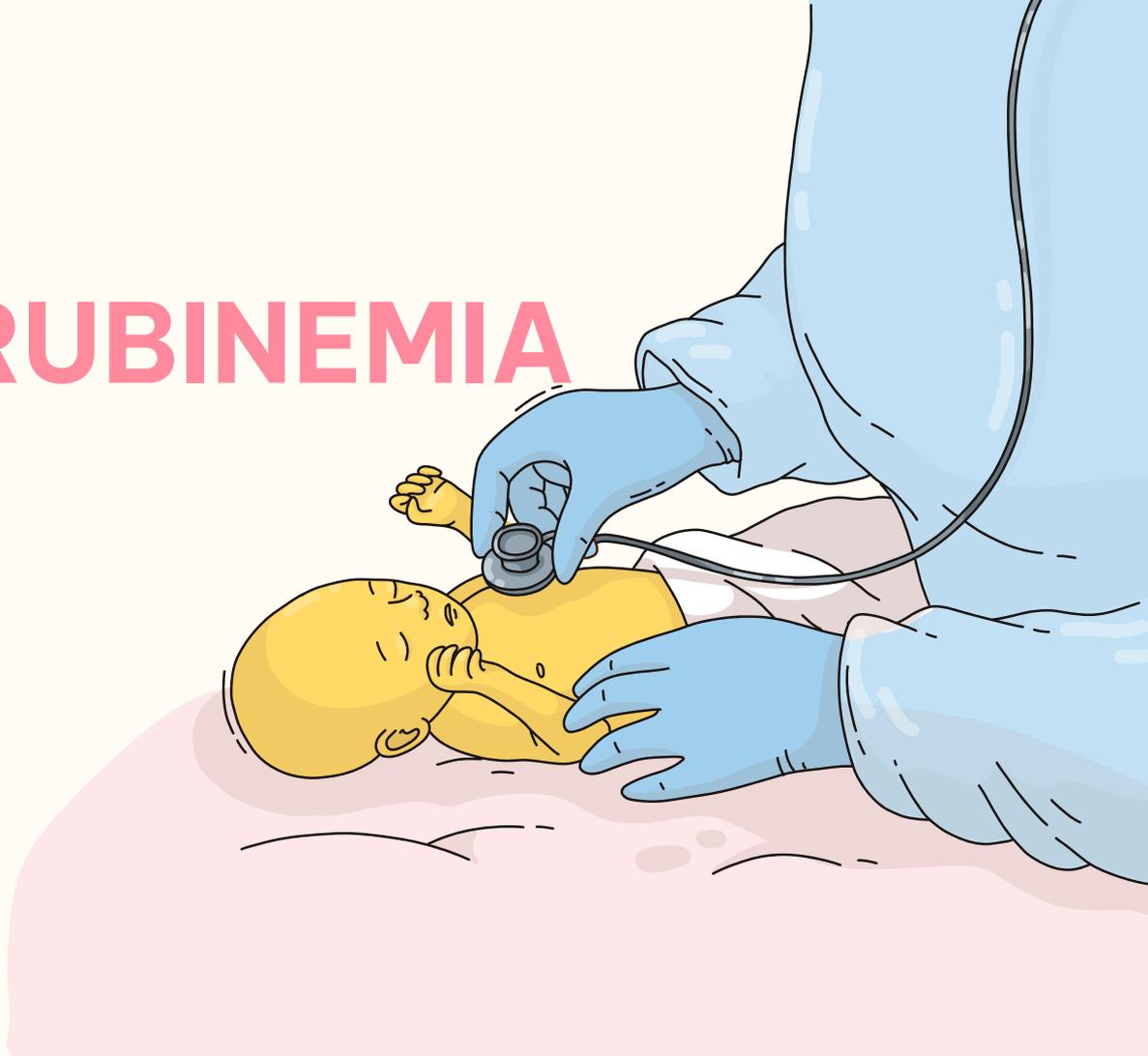




UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Interna Francisca Cortés
Servicio Neonatología
HPM



Hoja de ruta

01

Introducción

02

Metabolismo de la bilirrubina

03

Ictericia fisiológica del recién nacido

04

Ictericia patológica

05

Complicaciones

06

Fototerapia

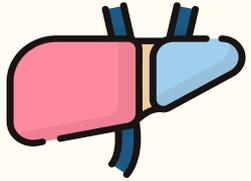
07

Exsanguineotransfusión

08

Conclusión

INTRODUCCIÓN



- Síndrome que ocurre en el 75% de los recién nacidos durante la primera semana de vida
- **Definición:** Aumento de los niveles de bilirrubina total en sangre (≥ 2 mg/dl) debido a desequilibrio entre la producción y eliminación de bilirrubina
- **Ictericia:** coloración amarillenta de piel y mucosas causada por la fijación de bilirrubina. Se manifiesta con valores sobre 5-7 mg/dl
- El principal problema es el riesgo de **Kernicterus**

Patología rara

Prevenible de parálisis cerebral

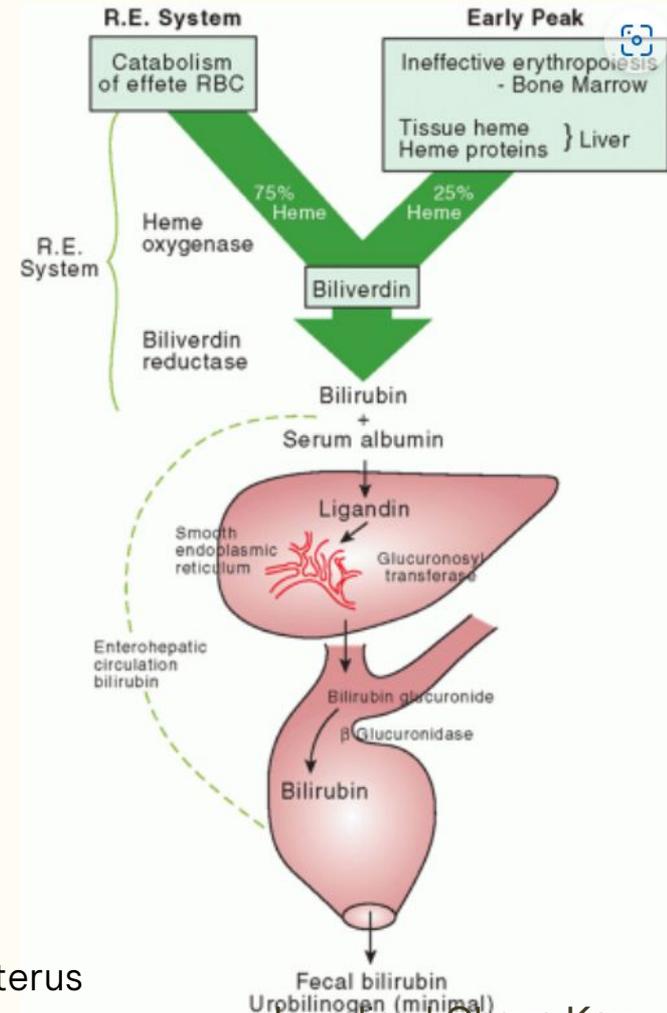
Metabolismo de la bilirrubina

- El 75% destrucción normal de los glóbulos rojos
- 25% eritropoyesis inefectiva, metabolismo de la mioglobina, el citocromo y algunas enzimas

- 1) Catabolismo grupo heme en sistema retículo endotelial
Factor Heme \longrightarrow biliverdina por **hemo-oxigenasa**
- 2) Biliverdina \longrightarrow Bilirrubina no conjugada por **biliverdina reductasa**
- 3) Se une a albúmina y pasa al hígado (unión débil)

- Saturación de la unión por la cantidad de bilirrubina circulante
- Desplazamiento por medicamentos
- Inconveniente Bilirrubina no conjugada

 Cruza la BHE
  Toxicidad SNC
  Kernicterus

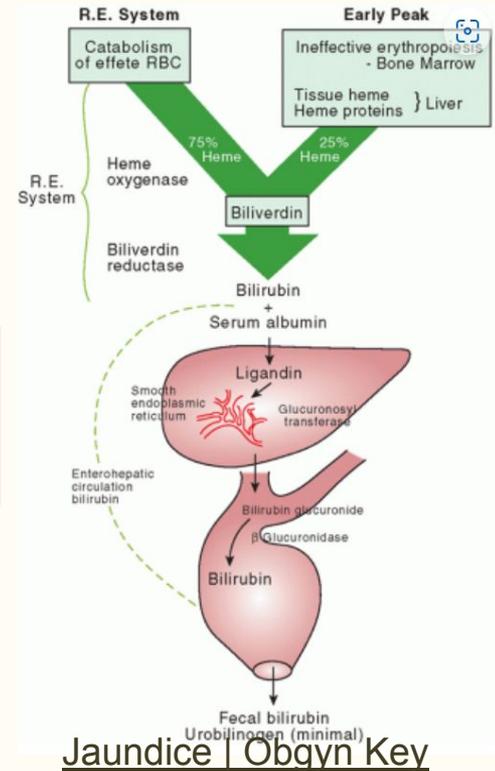


Jaundice | Obygn Key

Metabolismo de la bilirrubina

- Una vez que la bilirrubina no conjugada llega al hígado, es transportada al interior del hepatocito por **ligandinas**
- Se conjuga a través de la unión con la UDPGT (uridil difosfoglucuronil transferasa)
- La bilirrubina directa es excretada por la vía biliar hacia el intestino y es eliminada.

Limitante para metabolismo bilirrubina

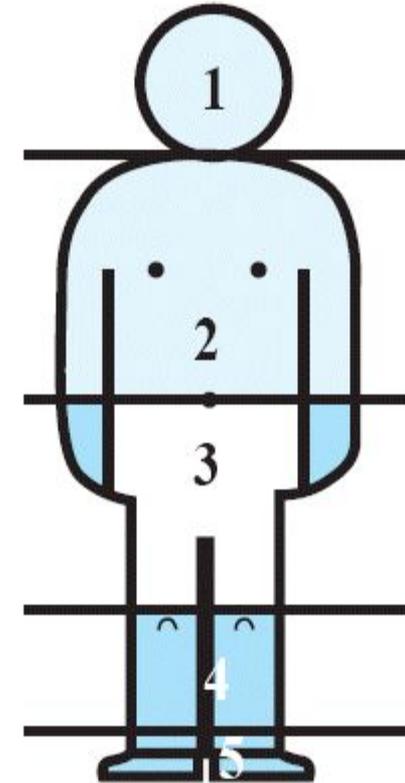


Jaundice | Obgyn Key

- En forma de coprobilinógeno por las heces.
- Bacterias intestinales \Rightarrow urobilinógeno y ser eliminado por orina
- Enzima beta glucuronidasa que puede desconjugar la bilirrubina \Rightarrow reabsorción a la sangre (circulación enterohepática)

Clínica de la ictericia

- **DISTRIBUCIÓN:** cefalocaudal, a mayor extensión el valor de la bilirrubina es mayor.
- Ictericia visible sobre 5-7 mg/dl. Piel, mucosas, escleras.
- Síntomas asociados dependen de la causa.
- Escala de Kramer modificada.
- Luz del día.



Zona 1: Ictericia de la cabeza y cuello	= <5 mg/dL
Zona 2: Ictericia hasta el ombligo	= 5-12 mg/dL
Zona 3: Ictericia hasta las rodillas	= 8-16 mg/dL
Zona 4: Ictericia hasta los tobillos	= 10-18 mg/dL
Zona 5: Ictericia plantar y palmar	= >15 mg/dL

Formas de presentación

Ictericia Fisiológica

- Hiperbilirrubinemia indirecta
- Ocurre después de las primeras 24 horas
- Puede durar hasta una semana.
- Valor máximo se alcanza 3- 5 días y va bajando gradualmente
- RNT < 12mg/dl
- RNPT < 15 mg/dl

1. Bilirrubina del cordón: 1,5 mg/dl.
2. Bilirrubina sérica total a los 3 días: 5.5 mg/dl a 10 mg/dl.
3. Bilirrubina sérica total a los 4 a 5 días de vida: debe ser menor a 17 mg/dl

Ictericia no fisiológica

- Hiperbilirrubinemia predominio directo
- Ocurre (<24h)
- Duran más de una semana

Ictericia fisiológica RN

CAUSAS:

- **Alta producción de bilirrubina después del nacimiento:**

- o Los RN en general presentan un hematocrito alto secundario a la condición de hipoxia in útero.
- o La vida media de sus glóbulos rojos (de 60-90 días)

- **Menor capacidad de metabolización de la bilirrubina:**

- o Debido a la ausencia de la placenta
- o Menor cantidad y actividad de la enzima UDPGT

- **Aumento de la circulación enterohepática.**



- Entre las 30 y 40 semanas de gestación es un 1% de la concentración en el adulto,
- Tiene como finalidad que la bilirrubina liposoluble atraviese la placenta y sea eliminada por la madre.

Resumen de factores que predisponen a la hiperbilirrubinemia neonatal:



- Mayor número de GR
- Menor sobrevivencia del GR
- Eritrocitos envejecidos en proceso de destrucción
- Ingesta oral disminuida y escasa flora intestinal (mayor circulación enterohepática)
- Insuficiente funcionalidad hepática
- Presencia de sangrados y hematomas, secundarios al proceso de parto.
- Ausencia de placenta

Ictericia por leche materna

Precoz	Tardía
<ul style="list-style-type: none">• Se relaciona con una hipoalimentación que trae consigo leve deshidratación, retraso del meconio y aumento de la circulación enterohepática.• Evaluar la lactancia materna:<ul style="list-style-type: none">- Alimentar en promedio 8 a 12 veces al día.- Observar orina y deposiciones (5 a 8 veces cambio de pañales al día)- No más de 10% de pérdida de peso al tercer día.	<p>Desde la segunda hasta la 6° semana de vida.</p> <ul style="list-style-type: none">• La leche materna puede tener inhibidores de las enzimas hepáticas que conjugan bilirrubina.• Diagnósticos diferenciales como la enfermedad de Gilbert o el síndrome de Crigler-Najjar, que son patologías que cursan con menor actividad de la UDPGT.• Confirmación diagnóstica: suspender la lactancia materna por 48 horas, si la bilirrubina baja 3 mg/dl por día se confirma el diagnóstico.



Hiperbilirrubinemia patológica

1. **Producción aumentada de bilirrubina** (más frecuentes)

a. Enfermedad hemolítica:

- Incompatibilidad Rh, ABO, otros.
- Defectos enzimáticos en glóbulos rojos (GR):
glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa,
piruvato quinasa.
- Defectos estructurales en GR:
microesferocitosis hereditaria, anemia
de células falciformes, etc.
- Trauma del parto: cefalohematoma.
- Policitemia.
- Hemoglobinopatías.

2. Alteración de la conjugación de la bilirrubina:

- a. Síndrome de Gilbert: causado por una insuficiencia de la UDPGT.
- b. Síndrome Crigler-Najjar: ausencia parcial o total de la UDPGT.
- c. Ictericia tardía por leche materna.



<https://homomedicus.com/ictericia-neonatal/>

3. Disminución de la excreción de la bilirrubina (predominio directo)

a. Obstrucción de la vía biliar:

- Atresia vías biliares. →
- Quistes del colédoco.
- Síndrome de Alagille. →

- Ictericia obstructiva en los primeros tres meses de vida
- 40 % al 50 % de todos los trasplantes hepáticos en los niños en el mundo

4. Otros/mixtos:

a. Prematurez

b. Problemas metabólicos

- Hipotiroidismo
- Galactosemia

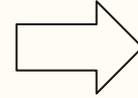
c. Infección → asociadas a ictericias de predominio directo

- Infección urinaria
- Sepsis

Colestasis intrahepática familiar

Enfermedad hemolítica ABO

- 15% de los embarazos tiene hijos grupos A o B en madres grupo O, donde 1/3 de ellos tienen test de Coombs directo positivo



Más frecuente incompatibilidad del grupo clásico OB.

Del tercio de pacientes con test positivo, un 20% tendrá bilirrubina mayor a 15 mg/dl.

Riesgo de Kernicterus es menor que en la incompatibilidad por Rh.

Seguimiento y prevención

- Promover lactancia materna.
- Establecer protocolos de manejo y permitir profesionales no médicos solicitar bilirrubinemias.
- Medir la bilirrubinemia en niños con ictericia en las primeras 24 horas de vida.
- Entender que la evaluación visual es poco confiable.
- Interpretar el valor de bilirrubina y cotejarlo con las horas de vida, no con los días de vida.
- Considerar que los niños entre 35 y 37 semanas son de alto riesgo.
- Dar a los padres información respecto de la hiperbilirrubinemia, explicar que a medida que la ictericia va avanzando desde cefálico a caudal el riesgo de tener complicaciones es alto.
- Dejar claro el seguimiento según el grupo de riesgo.
- Tratamiento con fototerapia o exanguinotransfusión cuando sea necesario.
- La bilirrubina transcutánea permite hacer un screening de qué niños son los de mayor riesgo según horas de vida.

¿Cuándo preocuparse y qué exámenes hacer?

	EXAMENES A SOLICITAR
Ictericia en las primeras 24 horas	-Bilirrubinemia total
Ictericia que parece excesiva para la edad, por ejemplo, una ictericia de palmas y plantas a los 2 días de vida	-Bilirrubinemia total
RN en quien la bilirrubina aumenta rápidamente sin explicación dada por la clínica o la historia	-Grupo y Rh -Test de Coombs directo -Frotis de serie roja con recuento de reticulocitos (descartar hemolisis y anomalías estructurales de GR) -Bilirrubina diferenciada (descartar hiperbilirrubinemia de predominio directo) -Repetir bilirrubina cada 4, 6, 24 horas según nivel de bilirrubinemia -Estudio de G6PD según historia
Hiperbilirrubinemia directa	-Examen de orina (descartar infección urinaria) -Estudio de sepsis si hay clínica -Evaluar colestasia (transaminasas) -TORCH (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, sífilis congénita, etc.)
Hiperbilirrubinemia después de la tercera semana o si el niño se ve comprometido	-Bilirrubina diferenciada, si hay hiperbilirrubinemia directa se debe evaluar causas de colestasia -Revisar TSH/PKU o repetirlo (hipotiroidismo) -Pensar en galactosemia

Hiperbilirrubinemia directa

- La definición varía dependiendo del centro de salud, la mayoría de las veces se considera como una **hiperbilirrubinemia directa >2 mg/dl o cuando es >20% de la bilirrubina total.**

- **Causas:**

- Puede estar asociado a infección urinaria o sepsis
- Puede ser causado por colestasia debido a atresia de vías biliares, quistes del colédoco, etc.
- Hipotiroidismo
- Galactosemia

KERNICTERUS

- Secuela crónica y permanente producto de la toxicidad de la bilirrubina no conjugada.
- Cruza la barrera hematoencefálica y se impregna en los ganglios basales.
- El nivel de toxicidad es variable.
- Factores de riesgo:
 - o Prematurez
 - o Asfixia
 - o Acidosis
 - o Infecciones graves
 - o Estados de hipoperfusión



Tiene 3 fases:

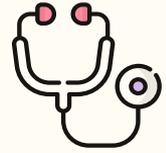
FASE 1: primeros 2 días→ se presenta mala succión, llanto agudo, hipotonía, compromiso de conciencia y convulsiones.

FASE 2: 3-7 día→ hipertonía extensora, opistótonos, fiebre.

FASE 3: después del séptimo día→ hipertonía.

Si no se reducen las concentraciones de bilirrubina, hay una morbilidad importante a largo plazo:

- Daño neuronal irreversible en los ganglios basales y núcleos del tronco cerebral (hipocampo y cerebelo)
- El primer año de vida los niños evolucionan con hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones auditivas.
- Después del primer año se presenta parálisis cerebral, coreoatetosis y retraso cognitivo.



Tratamiento

- **Fototerapia:** convierte la bilirrubina no conjugada (liposoluble) en un compuesto hidrosoluble (lumirrubina) que puede ser excretado sin pasar por el sistema de conjugación hepática.
Esta transformación se produce un proceso de isomerización.
- Exanguinotransfusión

Fototerapia

Depende del espectro de luz:

- Es un pigmento amarillo y absorbe mejor la luz azul (460 nm de longitud de onda)
- Se usan lámparas que emiten luz azul entre 460 y 490 nm. La dosis de luz se afecta por la distancia del niño a la lámpara y por la superficie expuesta.
- Se espera una disminución de 0.5 mg/dl por hora.

Cuidados de Fototerapia

- Protección ocular
- Controlar temperatura e hidratación, ya que la fototerapia aumenta en un 10% las pérdidas de agua.
- Importante que el bebé esté lo más desnudo posible.

Efectos adversos:

- Bebe bronceado: cuando hay hiperbilirrubinemia directa
- Eritema transitorio de la piel
- Deposiciones más fluidas
- Deshidratación
- Daño retiniano

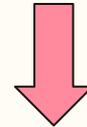
Exsanguineotransfusión

Procedimiento para manejo de la hiperbilirrubinemia severa , alcanza o excede el nivel de riesgo de toxicidad del SNC.

Debe ser realizado en la UCIN por personal entrenado.

Mecanismo: Se remueve la bilirrubina y los anticuerpos de la circulación retirando alícuotas pequeñas de sangre del paciente y reemplazandola con sangre donada a través de uno o dos catéteres.

- Considerar el uso de **gammaglobulina EV** en dosis de 0,5 a 1 g/k/dosis antes de realizar ET en enfermedad hemolítica del RN.



Se usa cuando a pesar de fototerapia intensiva, la bilirrubinemia sigue en aumento y está a 2 mg/dl del nivel de ET.

Indicaciones:

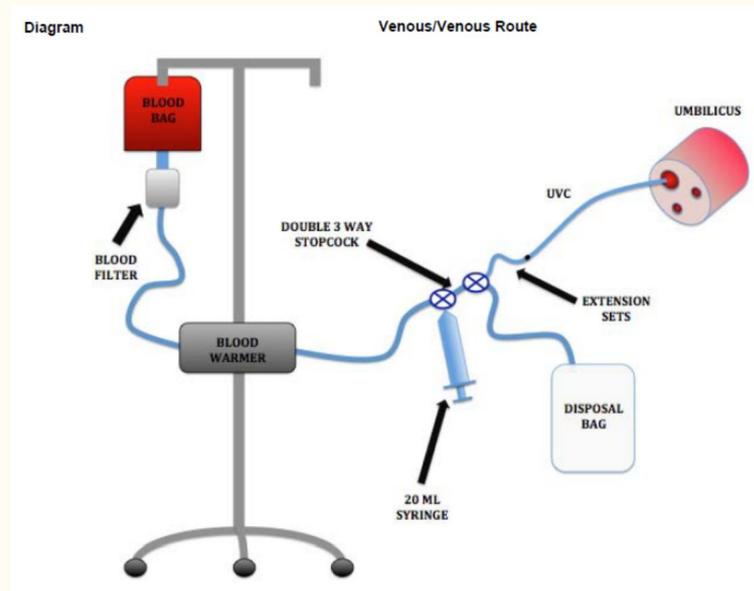
- Según curva que considera **horas de vida y factores de riesgo**
- Fracaso de la fototerapia intensiva
- Si el ascenso de la bilirrubinemia es > 0.5 mg/h en las primeras 72 horas
- RN con signos de encefalopatía aguda por bilirrubina

Complicaciones:

- Infecciones
- Trombosis de la vena porta
- Trombocitopenia
- Alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente hipocalcemia.
- Enterocolitis necrotizante.
- 12% presentan complicaciones.

GR mezclado con plasma en un volumen que corresponda a dos volemias + 50 cc la volemia de un RNT es de 80 ml/kg; para un RNPT <1500 g la volemia es de 95 cc/kg

1. Realizar cateterización de vena umbilical (y arteria si se planea ET isovolumétrica) con técnica estéril.
2. Instalar sistema cerrado con dos llaves de tres pasos cebando el sistema completo con la sangre donada evitando la presencia de burbujas.
3. Iniciar la ET retirando la primera alícuota del paciente la que puede enviarse para exámenes si se considera necesario. Girar la llave de tres pasos hacia la bolsa de desecho y desechar esa sangre.
4. Abrir la llave de la sangre donante y llenar la jeringa con la sangre de reemplazo, cerrar la llave y abrirla hacia el paciente para luego infundir la sangre donada al paciente. Repetir el procedimiento hasta completar la ET de **dos volemias en un tiempo de 60 a 90 minutos**

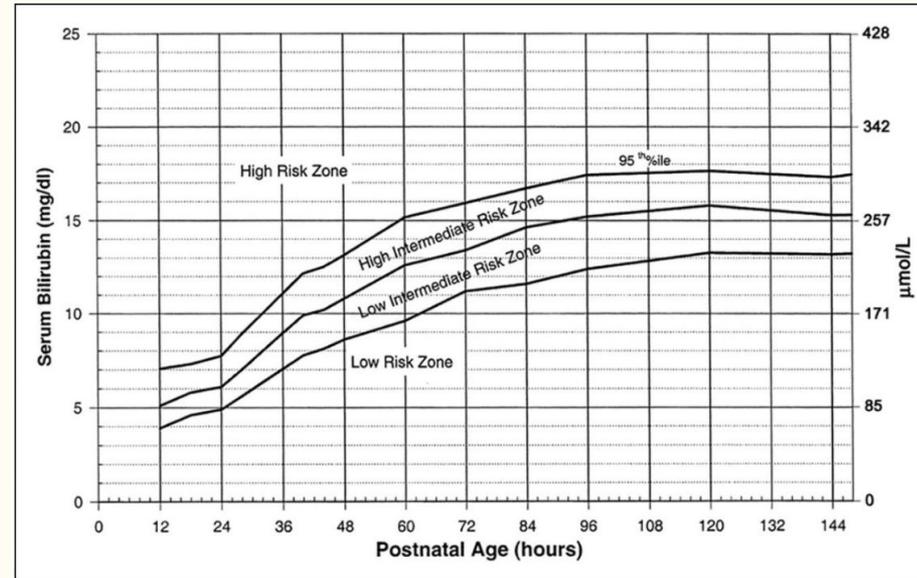


Peso del paciente	Alicuota (ml)
3 kg	20
2 – 3 kg	15
1 – 2 kg	10
850 g a 1 kg	5
<850 g	3

Conclusión



- Evaluar factores de riesgo en todo RN antes del alta
- Ictericia antes de las 24 horas nunca es fisiológica y siempre debe ser evaluada
- No confiar en la evaluación visual, siempre pedir bilirrubinemia si hay dudas.
- Usar la edad en horas para cotejar el nivel de bilirrubina.
- Siempre asegurar adecuado seguimiento posterior al alta.



Bibliografía

- Leslie Ivonne Martínez de la Barrera. (2013). Ictericia Neonatal - hiperbilirrubinemia indirecta. Curso continuo de actualización en pediatría CCAP, 12, pp. 38-55.
- Guías Clínicas de Neonatología (4.a ed.). (2020). Dr. Hugo SALvo F, Dr. Antonio Ríos D., Dr. Jorge Flores A, Dra. Claudia Sánchez R.S
- Comité Nacional de Hepatología Pediátrica. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. Arch Argent PEDIATR 2020; 118(1):S12-S49
- Alvarez, P. (2016). Protocolo exsanguineotransfusión en el servicio de Neonatología Hospital Puerto Montt 2016- 2021. Agosto 06, 2021, de Hospital Puerto Montt. S
- Mazzi Gonzales de Prada, Eduardo. (2005). Hiperbilirrubinemia neonatal. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, 44 n.1, 2
- Comité Nacional de Hepatología Pediátrica. Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. Arch Argent PEDIATR 2020; 118(1):S12-S49