



HIPERBILIRRUBINEMIA



Interno-Emilio posada
Servicio Neonatología

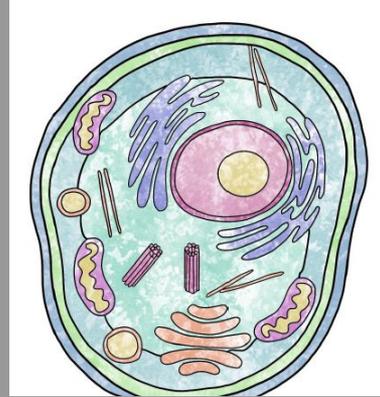
HOJA DE RUTA

- Definición
- Epidemiología
- Metabolismo de la bilirrubina
- Condición fisiologica y patologica
- Complicaciones
- Tratamiento
- Conclusión

DEFINICIÓN

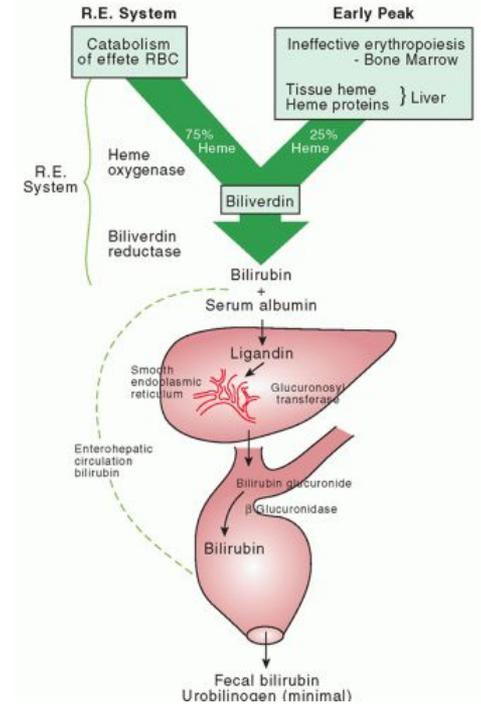
- Hiperbilirrubinemia: Aumento de los niveles de bilirrubina total en sangre > 2 mg/dl debido a desequilibrios entre la producción y eliminación de la bilirrubina.
- Ictericia: Coloración amarillenta de piel y mucosas causada por la fijación de la bilirrubina en el tejido graso subcutáneo. Se manifiesta con valores sobre 5-7 mg/dl.
- 75 % RN en edad pediátrica
- Se presenta en el segundo día de vida de forma fisiológica hasta en un 80% de los prematuros y en un 60% de los a término.

METABOLISMO



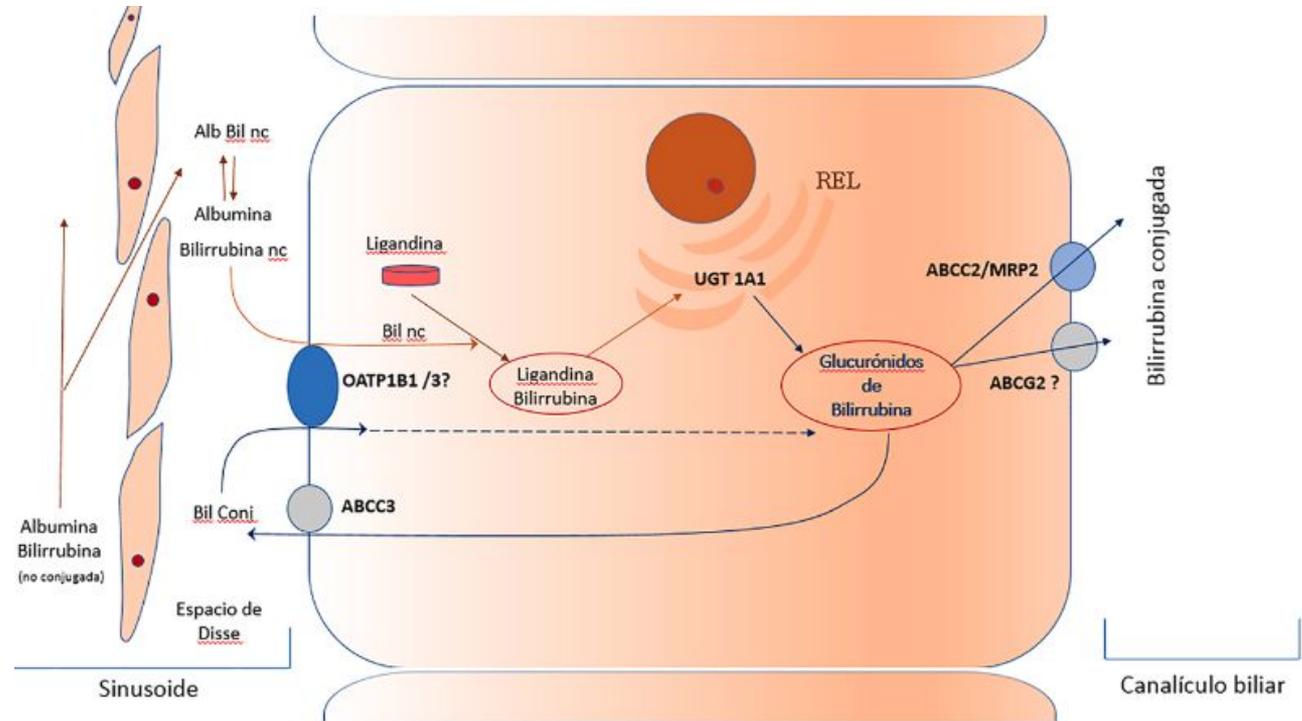
METABOLISMO

- El 75% destrucción normal de glóbulos rojos en (SRE) por acción de hemo oxigenasas.
- 25% proviene:
 - Componente hemo libre no hemoglobina
 - Eritropoyesis ineficaz
 - Destrucción de precursores inmaduros.
- Hemoxigenasa → Biliverdina
- Biliverdina reductasa (NADPH) → Bilirrubina indirecta (liposoluble y tóxico)
- Albúmina → Une 2 moléculas de bilirrubina indirecta
 - Fuerte
 - Débil puede liberarse (Fármacos-alimentación-deshidratación-hipoxia-acidosis)



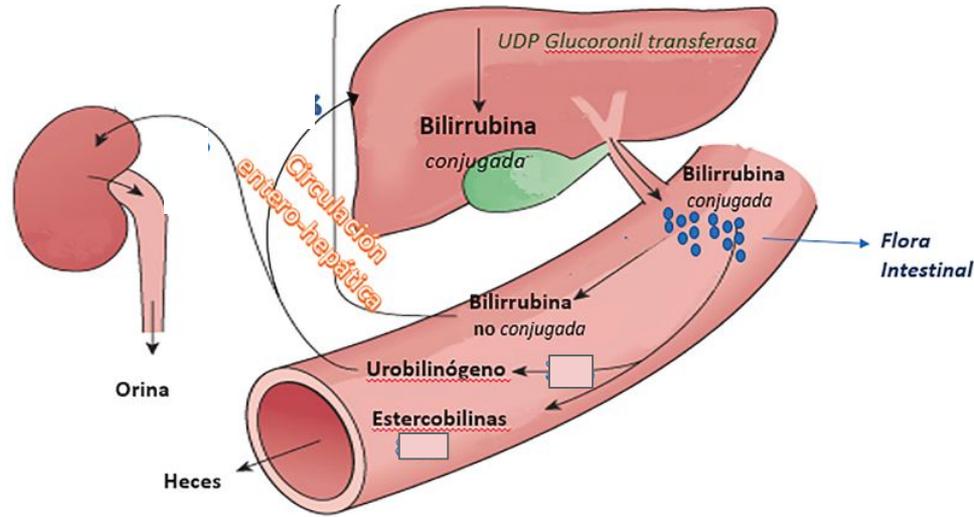
Neonatal bile pigment metabolism. RBC, erythrocytes; R.E., reticuloendothelial.

METABOLISMO HEPÁTICO



- Encefalopatía bilirrubinica → Bilirrubina libre.
- Hígado → desprendimiento de albúmina y unión de ligandinas (niveles bajos 3-5ddv)
- Intracelular → Transformación por UPGT → Bilirrubina directa (compuesto hidrosoluble)

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

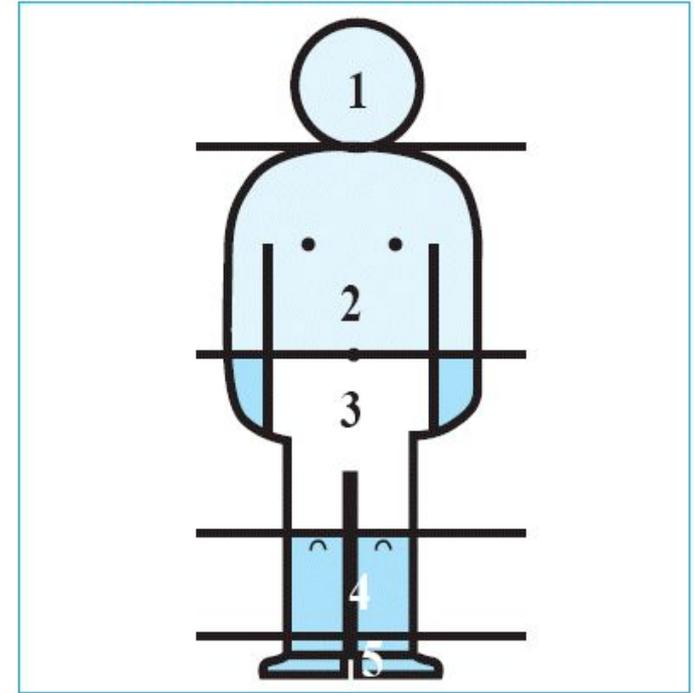


- Bilirrubina directa → canalículos biliares, vesícula biliar y luego intestino
- **B-Glucoronidasa** → bilirrubina conjugada → no conjugada → hígado y otra pequeña parte intestinal
- Bacteriana → estercobilinógeno y urobilinógeno.

CLÍNICA DE ICTERICIA

- Cefalocaudal
- Visible > 5-7 mg/dl; piel, escleras, mucosas
- Síntomas dependen de causa
- Luz
- Escala de kramer modificada

Figura # 2. Escala de Kramer modificada



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

ICTERICIA FISIOLÓGICA

Clínica

- Después de las 24 hrs de vida
- Hiperbilirrubinemia indirecta
- Dura 5-7 días en RNT y máximo 2-3 semanas RNPT
- Peak entre el 3-5 día y baja gradualmente
- RNT < 12 mg/dl
- RNPT < 15 mg/dl

Mecanismo

- Aumento del volumen de glóbulos rojos, eritropoyesis ineficaz y disminución supervivencia
- Aumento de la circulación enterohepática, B-gluconidasa intestinal, bacterias intestinales, disminución motilidad gástrica
- UDPGT, ligandinas

ICTERICIA POR LACTANCIA



ÍCTERICIA POR LECHE MATERNA

- Hiperbilirrubinemia no conjugada
- Causa frecuente de ictericia prolongada
- Factores asociados:
 - Inhibición de la excreción hepática por niveles bajos de UDPGT
 - Aumento de absorción intestinal mediada por B-glucoronil transferasa
 - Disminución de meconio en alimentados por lactancia



CLÍNICA ICTERICIA POR LACTANCIA MATERNA

Precoz

1. Inicio temprano en la primera semana
2. Bajo aporte calórico: ayuno o deshidratación
3. Clínicamente
 - a. Pérdida de peso $>10\%$
 - b. Gasto urinario y deposiciones; recambio pañales $< 5-8$
4. Tratamiento
 - a. No siempre requieren fototerapia
 - b. Mejorar aporte de leche materna

Tardía

1. Inicio tardío, luego de la segunda hasta 6 semanas
2. La leche materna puede tener inhibidores enzimas hepáticas que conjugan bilirrubina
3. Peak máximo 15 días de vida
4. Se normaliza 4-12 semanas de vida
5. Clínicamente el neonato come bien, adecuada ganancia de peso, no se requiere suspender lactancia para el dg.

ICTERICIA PATOLOGÍA

1. Ictericia que se presenta en las primeras 24 horas de nacido.
2. Valores de bilirrubina por encima de los valores fisiológicos.
3. Aumento de la concentración de bilirrubina total mayor de 5 mg/dl/día.
4. Ictericia prolongada mayor de tres semanas.
5. Signos de enfermedad subyacente (vómito, letargia, pérdida peso exagerada, pobre ingesta, distermias, apneas).



HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA

A) Producción aumentada de bilirrubina (más frecuentes)

a. Enfermedad hemolítica:

- **Incompatibilidad Rh, ABO.**
- Defectos enzimáticos en glóbulos rojos (GR): glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, piruvato quinasa.
- Defectos estructurales en GR: microesferocitosis hereditaria, anemia de células falciformes, etc.

B. Causas no hemolíticas:

- Trauma del parto: cefalohematoma.
- Policitemia.
- Hemoglobinopatías

Aumento en la producción de bilirrubina

Por hemólisis

Incompatibilidad por factor Rh, ABO y grupos menores.
Defectos enzimáticos de los eritrocitos: Deficiencia de la G6PD deficiencia de piruvato-cinasa, porfiria eritropoyética
Defectos estructurales de los eritrocitos: Esferocitosis, Eliptocitosis,

Por causas no hemolíticas

Céfalohematoma, hemorragias, sangre digerida, Policitemia, transfusión feto-fetal.
Aumento de la circulación entero-hepática: ayuno, ingesta oral deficiente, Obstrucción intestinal, Ictericia por leche materna.

Fuente: Mazzi Gonzales de Prada E. Rev Soc Bol Ped 2005;44(1):26-35.

HIPERBILIRRUBINEMIA PATOLÓGICA

B) Alteración de la conjugación de la bilirrubina:

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

A) Disminución de la excreción de la bilirrubina (son de predominio directo)

- Obstrucción de la vía biliar:
 - Atresia vías biliares.
 - Quistes del colédoco.

Disminución en la captación y conjugación hepática

Ictericia Fisiológica
Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar,
Ictericia por leche materna

Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina

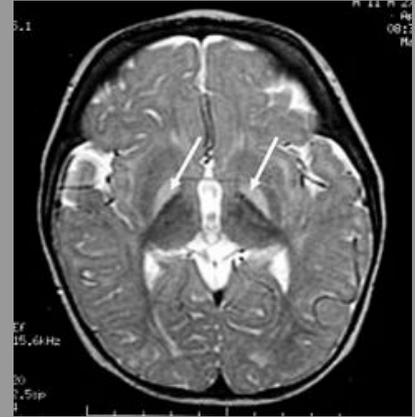
Infecciones: Sepsis, Infección de vías urinarias,
infecciones perinatales.
Obstrucción biliar: Hepatitis neonatal, Atresia Biliar,
Quiste del colédoco.

Fuente: Mazzi Gonzales de Prada E. Rev Soc Bol Ped 2005;44(1):26-35.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA: INCOMPATIBILIDAD DE RH Y ABO

- En general la incompatibilidad de Rh se ve cada vez con menor frecuencia
- 15% de los embarazos tienen hijos grupo A o B en madres grupo O, donde $\frac{1}{3}$ de ellos tienen test de coombs directo positivo (hay anti-A o anti-b unidos a GR); positivo más frecuente incompatibilidad grupo clásico OB.
- Hiperbilirrubinemia severa y kernicterus; Es mucho más grave en incompatibilidad por Rh.

DAÑO NEUROLÓGICO



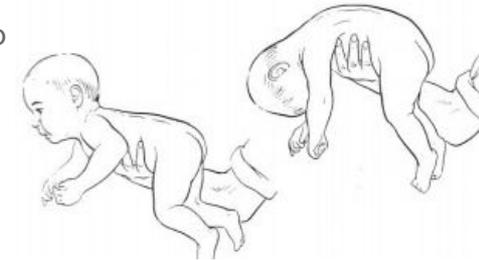
DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA INDUCIDA POR BILIRRUBINA

- La toxicidad es producida por bilirrubina indirecta libre
- Interfiere a nivel neuronal:
 - La fosforilación
 - Metabolismo de la glucosa
 - Respiración celular
 - Síntesis proteica
- Afecta la neurotransmisión (nervio auditivo)
- La lesión puede darse sin otras manifestaciones neurológicas
- El daño tóxico depende:
 - Concentración de la bilirrubina
 - Tiempo de exposición
 - Susceptibilidad del huésped
 - Presencia de comorbilidades
- Mortalidad 10% y morbilidad 70% a largo plazo

CLÍNICAMENTE SE PRESENTA COMO DOS ENTIDADES:

1) Encefalopatía aguda por bilirrubina:

- a) **Fase temprana**: hipotonía, letargia, mala succión. Revierte con tratamiento adecuado
- b) **Fase intermedia**: Estupor moderado, irritabilidad, **hipertonía músculos extensores con opistótonos**, rigidez, fiebre, crisis oculogiras. solo algunos pacientes pueden ser revertidos.
- c) **Fase avanzada**: En la mayoría daño irreversible a nivel cerebral. **Hipertonía severa** que progresa a hipotonía, llanto agudo, fiebre, estupor profundo o coma, convulsiones y a veces muerte secundaria a insuficiencia respiratoria, coma progresivo y convulsiones intratables.

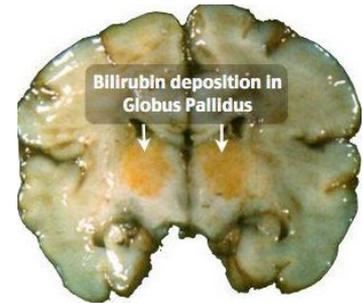
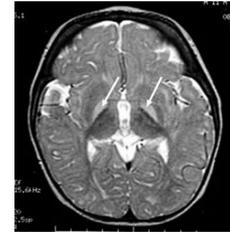


La ausencia de síntomas neurológicos característicos no descarta la presencia de esta enfermedad

CLÍNICAMENTE SE PRESENTA COMO DOS ENTIDADES:

2) Encefalopatía crónica por hiperbilirrubinemia (kernicterus)

- Se caracteriza por: Atetosis, sordera neurosensorial parcial o completa, limitación de la mirada vertical, déficit intelectual, displasia dental.
- Puede presentarse en neonatos que no tuvieron manifestaciones clínicas de encefalopatía aguda neonatal.
- Los neonatos pueden presentarse con manifestaciones tardías, con cuadros de alteraciones motoras y/o cognitivas.
- Se afectan comúnmente los ganglios de la base (subtalámico y el globo pálido) y del cerebelo (núcleo dentado y vermix)
- Confirmación diagnóstica: RNM cerebral y/o **PEAT (potenciales auditivos evocados del tallo)**.



RECOMENDACIONES AAP EN PREMATUROS > 35 SEM

- Fomentar la lactancia materna, 8-12 veces al día por los primeros días de vida
- Si la madre es Rh negativo, está indicado una prueba de coombs directo del recién nacido
- La ictericia debe ser valorada con los signos vitales del neonato cada 8-12 hr
- Reconocer las limitaciones de la evaluación visual, sobre todo en pacientes de piel oscura. Esto puede llevar a errores.
- Dejar claro el seguimiento según el grupo de riesgo.
- Tratamiento con fototerapia o exanguinotransfusión cuando sea necesario

TRATAMIENTO ICTERICIA NEONATAL

FOTOTERAPIA

1. La **fototerapia** convierte la bilirrubina que está presente en los capilares superficiales y espacios intersticial a isómeros solubles en agua, que son excretables sin pasar por el metabolismo del hígado. Mecanismo de acción:
 - a. **Isomerización estructural: Lumirrubina** compuesto hidrosoluble, se elimina más rápido, reacción irreversible
 - b. Isomerización configuracional: **Fotobilirrubina, compuesto hidrosoluble**, se elimina lento, reacción reversible.
 - c. Fotooxidación: pequeñas cantidades de bilirrubina son oxidadas, formando moléculas que se eliminan por la orina. Lento y contribuye muy poco a la eliminación.
2. Suspensión:
 - a. Una vez que la bilirrubina sérica haya descendido a un nivel de 2 mg/dl por debajo del umbral para inicio de fototerapia.

FOTOTERAPIA

- Tubos de luz fluorescente azul especial (longitud de onda 420-480 nm) son los más efectivos, aunque la nueva generación de **dispositivos led PT (luz de emisión de diodo)** es tan eficaz como las luces de tubo y **producen menos calor.**
- Para aumentar la irradiación, se recomienda colocar al neonato lo más cercano posible (10-15 cm del neonato), excepto con lámparas halógenas por el riesgo de quemaduras.
- Se espera una disminución de la bilirrubina 0,5 mg/dl/hr



Cuidados fototerapia

- Protección ocular
- Interrumpir la fototerapia para alimentar
- controlar temperatura e hidratación
- Importante que este lo mas desnudo posible

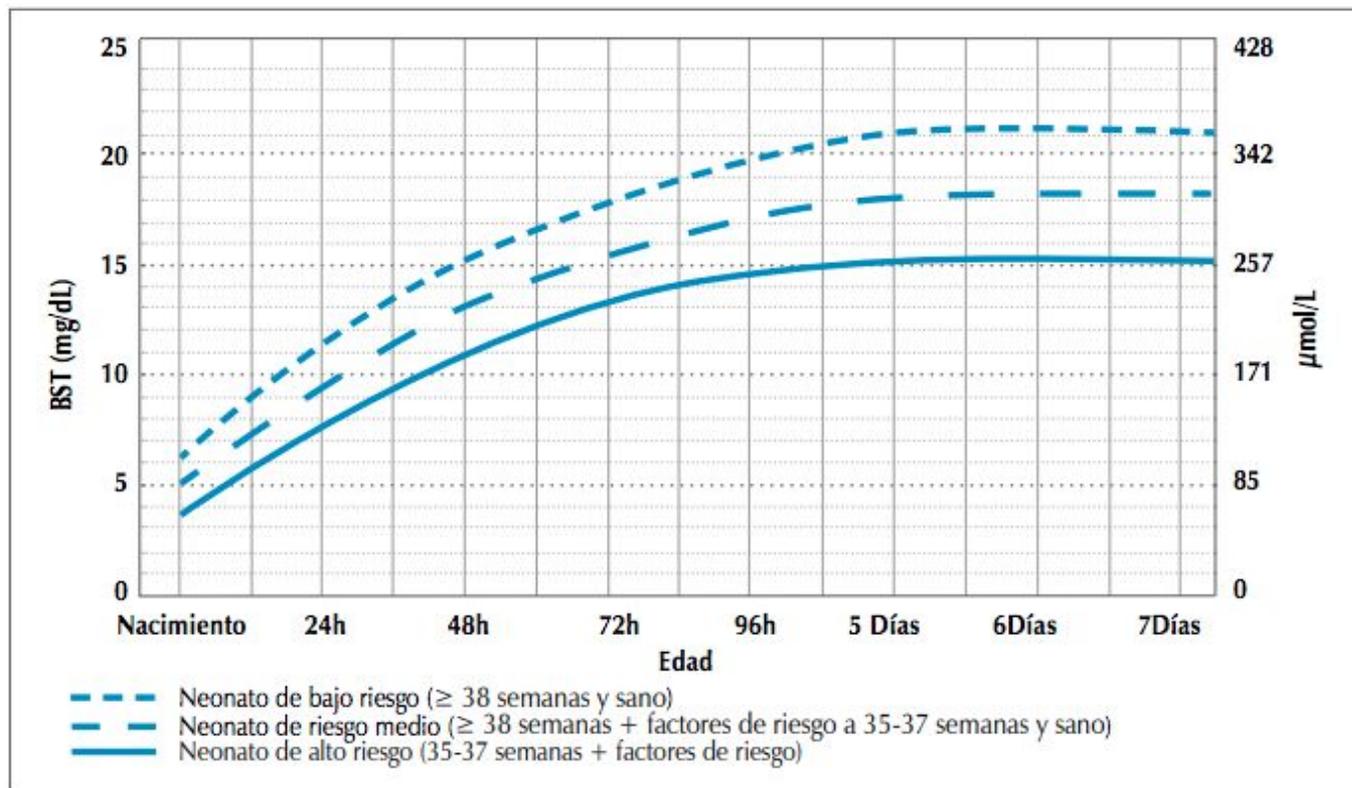
Efectos adversos

- Daño en la retina
- Bebe bronceado
- Eritema transitorio
- Deposiciones más fluidas
- Deshidratación

CURVAS DE QUEENSLAND HOSPITALIZADOS ≥ 35 SEMANAS DE GESTACIÓN

Factores de riesgo:

- a. Asfixia
- b. Inestabilidad térmica
- c. Déficit de G6PD
- d. Letargia significativa
- e. Albúmina < 3.0 g/dl



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Gammaglobulina:

- Puede evitar la necesidad de exanguinotransfusión en:
 - RN con enfermedad hemolítica isoimmune causada por incompatibilidad Rh o ABO
 - Cuando la Bbt sigue en ascenso a pesar de fototerapia intensiva
 - En caso que la Bbt este en 2 o 3 mg/dl en rango para ET
- Dosis 05,-1 gr/kg EV en 2 hrs
- Se puede repetir a las 12 hrs

EXANGUINOTRANSFUSIÓN

1. Exanguinación es un tratamiento utilizado cuando la bilirrubina está alcanzando valores de riesgo que aumenta la probabilidad de impregnación de los ganglios de la base. Mecanismo de acción:
 - a. Corregir la anemia y mejorar los signos de insuficiencia cardíaca en los RN con hidropesía, aportando hematíes no vulnerables a los anticuerpos maternos circulantes.
 - b. Disminuir la concentración de bilirrubina indirecta libre en el plasma, consiguiendo la prevención de la neurotoxicidad.
 - c. Interrumpir el proceso de hemólisis, extrayendo anticuerpos circulantes presentes en el plasma y los hematíes parcialmente hemolizados o recubiertos de anticuerpos, reemplazándolos por los hematíes y el plasma del donante libre de antígenos sensibilizantes.

Indicaciones

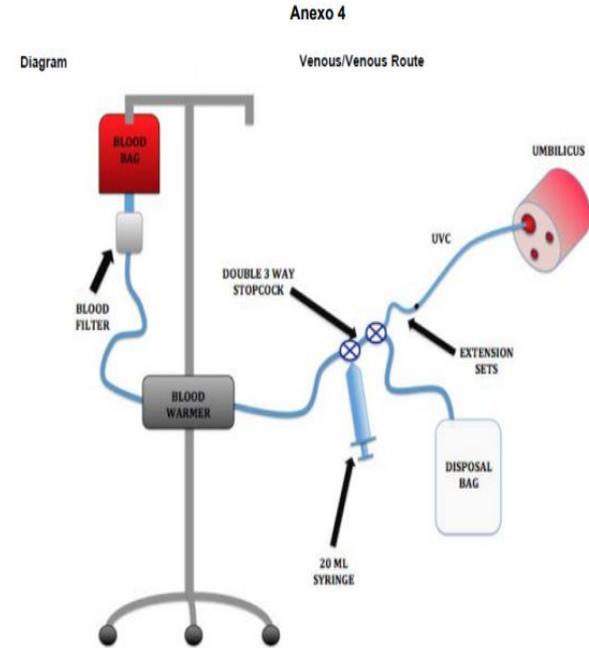
- ❑ Exanguinotransfusión precoz (antes de 12 horas) en hidrops fetal inmune
- ❑ Neonatos que muestran signos de encefalopatía aguda
- ❑ BT > 4 mg/dl por encima de las líneas de riesgo y no disminuye con fototerapia intensiva.
- ❑ Fracaso de fototerapia intensiva

Efectos adversos

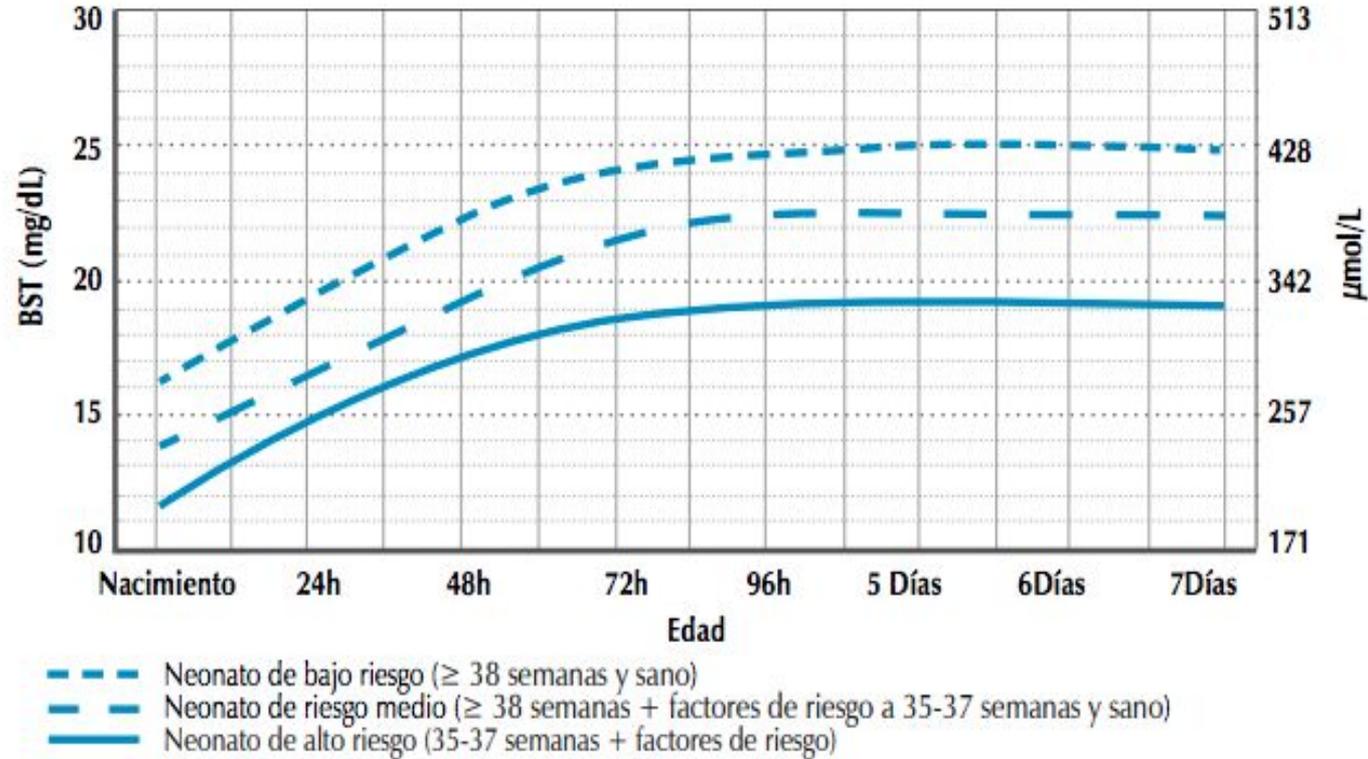
- ❑ Infecciones
- ❑ Trombosis de la vena porta
- ❑ Trombocitopenia
- ❑ Alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente hipocalcemia.
- ❑ Enterocolitis necrotizante
- ❑ El promedio de secuela permanente entre los neonatos que sobreviven al procedimiento es 5 al 10%

TÉCNICA

- El procedimiento debe ser ejecutado siempre por el pediatra, en la unidad de cuidados intensivos neonatales, y el paciente debe permanecer en monitoreo de UCI por lo menos hasta 24 h después.
- Técnicas:
 - ◆ ET por vena umbilical: se realiza la extracción y la inyección por catéter en vena umbilical.
 - ◆ ET isovolumétrica: Extracción por arteria umbilical e introducción de sangre nueva por vena umbilical. Se prefiere en pacientes prematuro extremos y en pacientes con compromiso cardiovascular (hidrops fetal)
- La duración usual es de 1 a 2 h.



GUIA PARA EXANGUINOTRANSFUSIÓN EN NEONATOS MAYOR O IGUAL 35 AÑOS O MÁS SEMANAS DE GESTACIÓN



CONCLUSIÓN

- Tener en cuenta la clínica y los factores de riesgo en pacientes con hiperbilirrubinemia
- Saber sobre la fisiopatología para lograr entender y distinguir la hiperbilirrubinemia fisiológica y patológica
- Identificar a los pacientes con niveles elevados de bilirrubina indirecta e instalar el tratamiento prontamente para evitar el riesgo de daño neurológico.
- Tipos de tratamiento y cuándo indicar.

BIBLIOGRAFÍA

Alvarez, P. (2016). Protocolo exsanguineotransfusión en el servicio de Neonatología Hospital Puerto Montt 2016-2021. Agosto 06, 2021, de Hospital Puerto Montt. S

Leslie Ivonne Martínez de la Barrera. (2013). Ictericia Neonatal - hiperbilirrubinemia indirecta. Curso continuo de actualización en pediatría CCAP, 12, pp. 38-55.

MINSAL. (2017). Ministerio de Salud. Norma General N° 0194 para la atención integral del recién nacido en la unidad de Puerperio. (pp. 69-72).

Mazzi Gonzales de Prada, Eduardo. (2005). Hiperbilirrubinemia neonatal. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, 44 n.1, 2