

# Hiperbilirrubinemia Indirecta

# Introducción Hiperbilis-Ictericia neonatal

Se manifiesta como la coloración amarillenta de piel y mucosas, ictericia, debido a un desequilibrio entre la producción, conjugación o eliminación de la bilirrubina.

Es una de las condiciones más comunes de atención en el RN.( 80% PT y 60% Término)

Se observa en niveles de BT mayor o igual a 5-7.

Suele ser benigna ya que se da por una inmaduración en los procesos de eliminación junto con un aumento de formación de bilirrubina.

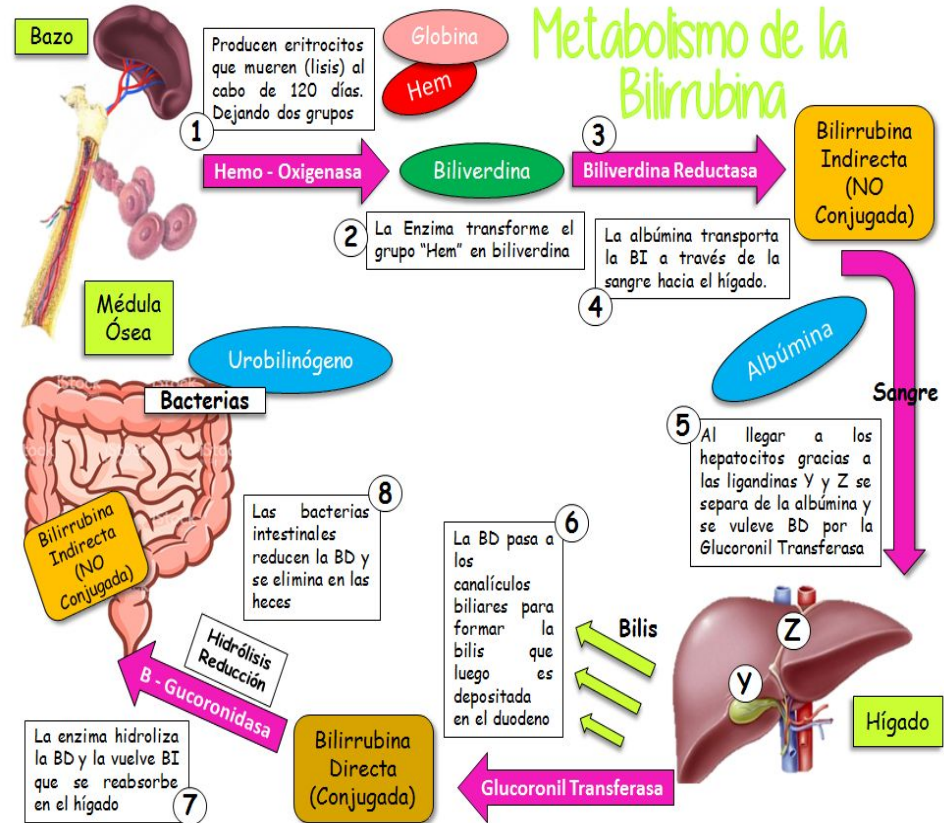
**Riesgo** en niveles elevados, sobretodo en RN con factores de riesgo, por la neurotoxicidad de la bilirrubina indirecta. (Kernicterus)

A nivel fetal se detecta a las 12 semanas y desaparece a las 37 producto de la eliminación por parte de la placenta a la circulación materna.

75% destrucción GR  
25% eritropoyesis inefectiva

El feto tiene limitada conjugación de la bilirrubina por sí mismo dado al bajo flujo hepático y la inmadurez. Además de esto la poca bilirrubina que logra excretarse al intestino suele hidrolizarse por la  $\beta$ -glucuronidasa y ser reabsorbida.

Todo esto forma un sistema que es muy inestable.



## Ictericia Fisiológica

Después de las 24 horas de vida , duración máxima 1 semana en el de término y 2 a 3 en el PT.

Asociado a:

(+)  $\beta$ -glucuronidasa intestinal

Destrucción GR y (+) eritropoyesis Ineficaz

(- )Glucoronil transferasa

(-) Ligandinas y excreción hepática

No cursan con compromiso del estado general

## Ictericia por Leche Materna

Causa frecuente de ictericia prolongada.

Se presenta por inhibición de la glucuronil transferasa secundaria a sustancias en la leche materna como:

Pregnane 3, 20  $\beta$  - diol, lipasas, esteroides, nucleótidos.

Y por aumento reabsorción intestinal :

Meconio, alteración metabolismo ácidos biliares,  $\beta$ -glucuronidasa.

### 2 Cuadros clínicos:

-Bajo aporte calórico o deshidratación, baja peso >10% y disminución del gasto urinario y fecal. (temprano)

-Neonato que come bien con adecuada ganancia de peso que luego de la semana de vida inicia cuadro ictérico.(Tardío)

**NO SE RECOMIENDA SUSPENDER LA LACTANCIA MATERNA COMO TRATAMIENTO**

## Ictericia Patológica

Antes de las 24 horas de vida

Producción de bilirrubina total > a 5 mg/dL/día

Bilirrubina conjugada > 15% de la total.

Ictericia prolongada mayor a 3 semanas.

Secundaria a una patología. Requiere tratamiento

### 3 Grupos :

(+) Producción

(-) Captación y conjugación

(-) Eliminación

Si cursan con compromiso del estado general

### 1. Incremento 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, etc .

*Defectos estructurales de los eritrocitos:* esferocitosis, eliptocitosis, etc.

*Administración de fármacos a la madre* (ocitocina, nitrofurantoína, sulfonamidas, bupivacaína) o al niño (dosis alta de vitamina K3, penicilina).

Infecciones y septicemia neonatal.

#### *Por causas no hemolíticas*

Céfalohematoma, hemorragias, sangre digerida.

*Policitemia:* ligadura del cordón umbilical, transfusión feto-fetal, etc.

*Aumento de la circulación entero-hepática:* ayuno, ingesta oral deficiente, obstrucción *intestinal*, ictericia por leche materna, etc.

### 2. Disminución en la captación y conjugación hepática

Ictericia fisiológica

Síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Lucey - Driscoll.

Hipotiroidismo e hipopituitarismo.

Ictericia por leche materna

### 3. Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina

*Infecciones:* sepsis, infección de vía urinaria, infecciones peri natales, etc.

*Ostrucción biliar:* hepatitis neonatal, atresia biliar, quiste del colédoco, etc.

*Problemas metabólicos:* enfermedad fibroquística, galactosemia, hipotiroidismo, etc.

*Anomalías cromosómicas:* síndrome de Turner, síndrome de Down.

*Drogas:* acetaminofén, alcohol, rifampicina, eritromicina, corticosteroides, etc.

Evaluación:

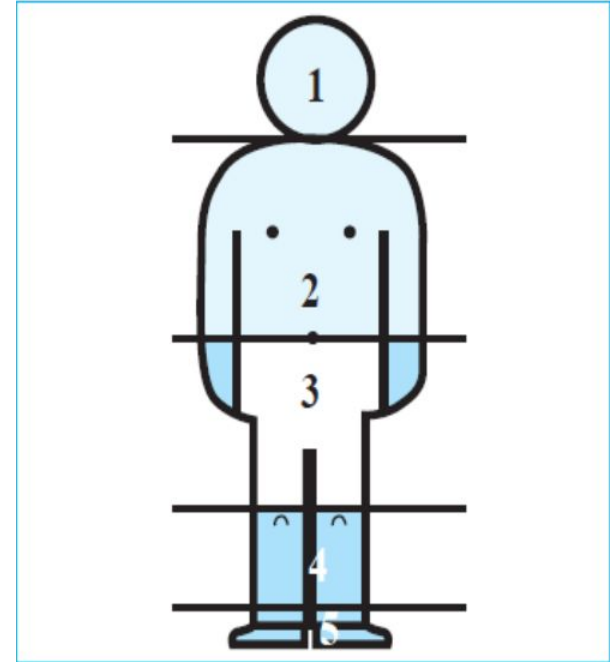
Ictericia se presenta con dirección céfalo-caudal.

Recordar que es visible alrededor de los 5 mg/dL.

La interpretación de niveles de BT por segmentos corporales no es aconsejada por su poca certeza, pero sirve para tener un aproximado de la situación.

Existen test cutáneos para la medición de bilirrubina aunque estos dan un aproximado.

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

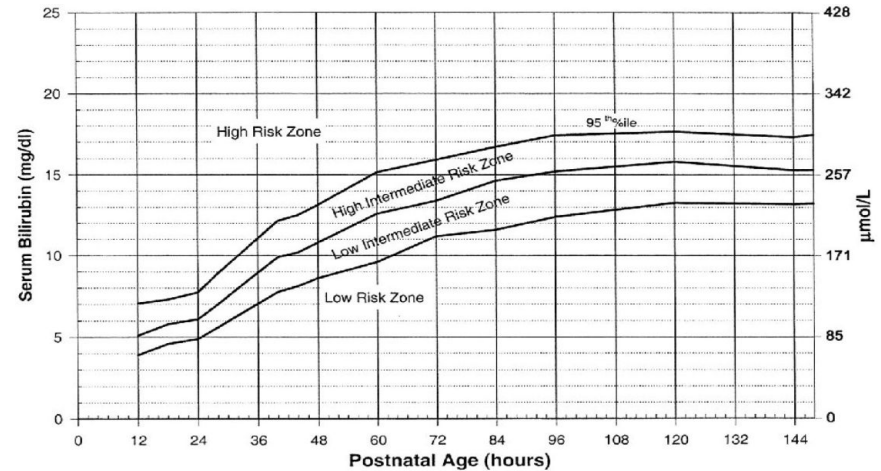
Se clasifican a los RN de 35 s o más, en 3 grupos:

Riesgo bajo:

- Niveles de Bilirrubina al alza en zona de riesgo bajo (Curva de Bhutani)
- Edad gestacional mayor o igual a 39 semanas.

Riesgo intermedio:

- Niveles de bilirrubina al alza en la zona de riesgo intermedio-alto (Curva de Bhutani)
- Edad gestacional entre 37-38 S
- Hermano anterior con ictericia
- Hijo de madre diabética



Riesgo alto:

- Niveles de bilirrubina antes del alta en la zona de alto riesgo
- Ictericia observada en las primeras 24 horas de vida
- Enfermedad hemolítica con Coombs directo (+) u otro tipo de enfermedad hemolítica.
- Edad gestacional entre 35-36 semanas
- Hermano anterior que requirió fototerapia
- Cefalohematoma
- Lactancia materna inadecuada y el RN ha perdido peso en exceso

## Complicaciones:

La bilirrubina penetra en el cerebro como bilirrubina libre o conjugada cuando existe alteración de la barrera hematoencefalica, esto sucede en la hiperosmolaridad, la anoxia, asfixia, hipercapnia y en los prematuros.

### Encefalopatía bilirrubínica aguda

Fase temprana: letargia, hipotonía, succión débil.

Fase intermedia: irritabilidad, ligero estupor, hipertonía.

Fase tardía: opistótonos, retrocolis, llanto débil, no succión, apnea, fiebre, coma, convulsiones, muerte.

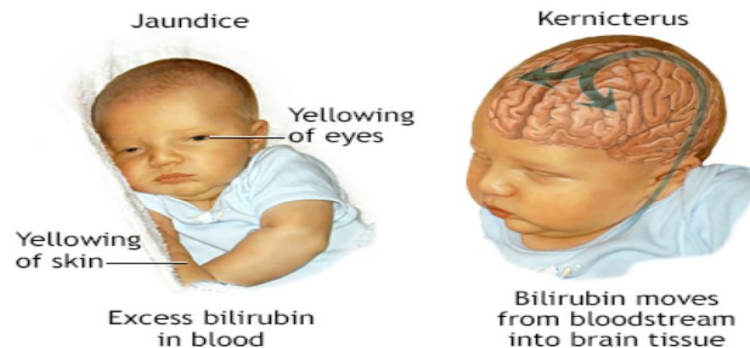
### Encefalopatía crónica o Kernicterus

Parálisis atetoide cerebral, pérdida de audición, displasia del esmalte dentario, parálisis de la mirada, grado variable de retardo mental.

La ausencia de signos neurológicos no descarta la encefalopatía

Es importante una buena detección y manejo en las primeras fases ya que no el riesgo de secuelas es escaso.

La RNM es el examen de elección para el Kernicterus donde se ve la invasión de los depósitos comunmente en los ganglios basales.





## Laboratorio

1. Grupo Sanguíneo y Rh Madre e hijo + test de Coombs D e I
2. Hemograma con reticulocitos
3. Hematocrito
4. Bilirrubina total y directa
5. Exámenes de orina
6. TORCH
7. Niveles de albumina
8. En ictericia prolongada ( $\geq 2$  semanas): pruebas hepáticas, pruebas tiroideas y metabólicas, buscar infecciones.

## Cuadro # 6. Evaluación de la hiperbilirrubinemia en neonatos de 35 o más semanas de gestación\*

1. **Ictericia en las primeras 24 horas:** determinación del nivel de bilirrubina sérica
2. **Ictericia excesiva para la edad del paciente:** determinación del nivel de bilirrubina sérica
3. **Neonato en fototerapia o con ascenso rápido de la bilirrubina:** grupo y Rh, prueba de Coombs, hemograma, frotis sanguíneo, bilirrubina total y fracciones, recuento de reticulocitos, determinación seriada del nivel de bilirrubina dependiendo de la edad, en forma opcional G6PD.
4. **Nivel de bilirrubina cercana a recambio sanguíneo:** recuento de reticulocitos, G6PD, albuminemia.
5. **Hiperbilirrubinemia directa:** examen de orina y urocultivo, evaluación para sepsis.
6. **Ictericia prolongada:** nivel de bilirrubina total y fracciones, función tiroidea y descartar galactosemia. Evaluación de causas de colestasis en caso de hiperbilirrubinemia directa.

## Tratamiento

Debe ser orientado según la etiología de la hiperbilirrubinemia pudiendo utilizarse métodos como la fototerapia, para aumentar la excreción o eliminar la bilirrubina mediante exanguinotransfusión.

Fototerapia se basa según la curva de Queensland y realiza con equipos que emiten luz azul (LEDs) que pueden colocarse sobre o bajo el Rn (lámparas o colchones fibraópticos).

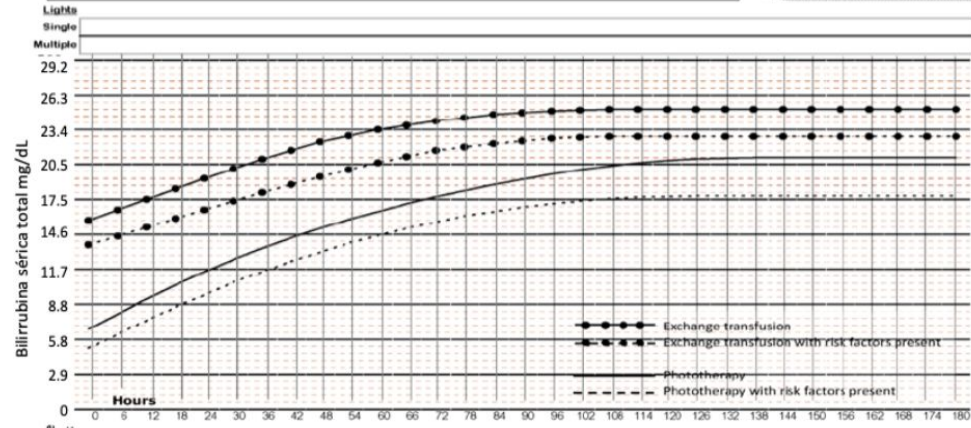


### Jaundice management for babies born at 38+0 weeks or older

Baby's Date of Birth:   
Baby's Time of Birth:

Patient details

- 1 In the presence of risk factors (sepsis, haemolysis, acidosis or asphyxia) use the lower line.
- 2 Infants greater than 12 hours old with total serum bilirubin (TSB) level 1-50 micromol/L below the line should have repeat TSB within 6-24 hours.
- 3 Babies under phototherapy
  - a. Consider measuring the TSB 4-6 hourly until the rise of serum bilirubin is known to be controlled, then measure TSB 12-24 hourly
  - b. Stop phototherapy if TSB greater than 50 micromol/L below line and recheck in 12-24 hours.
- 4 Infants who present with TSB above threshold should have an exchange transfusion done if the TSB is not expected to be below the threshold after 6 hours of intensive phototherapy
- 5 An immediate exchange transfusion is recommended if there are signs of bilirubin encephalopathy.



Considerar que en la fototerapia tenemos:

(+) pérdidas de agua

Daño ocular si no se usa protección

Síndrome del niño bronceado, alergia en la piel

Sobrecalentamiento

## Exanguinotransfusión

Se utiliza para el manejo de hiperbiliris severa de cualquier origen cuando se alcanza o se superan los valores de toxicidad al SNC sin respuesta a fototerapia.

Bilirrubina total 25 mg/dL o más es indicador absoluto.

Sangre fresca < 7 días , se usan doble volúmenes de 160 cc/kg para RNT o 200cc/kg RNPT, dándose a pasar en 1 o 2 horas.

Post-transfusión debe retomarse fototerapia y deben tomarse nuevos niveles de bilirrubina y hemoglobina, se sugiere controlar cada 4 horas hasta la estabilización.

### Cuadro # 15. Tratamiento de la hiperbilirrubinemia y su mecanismo de acción

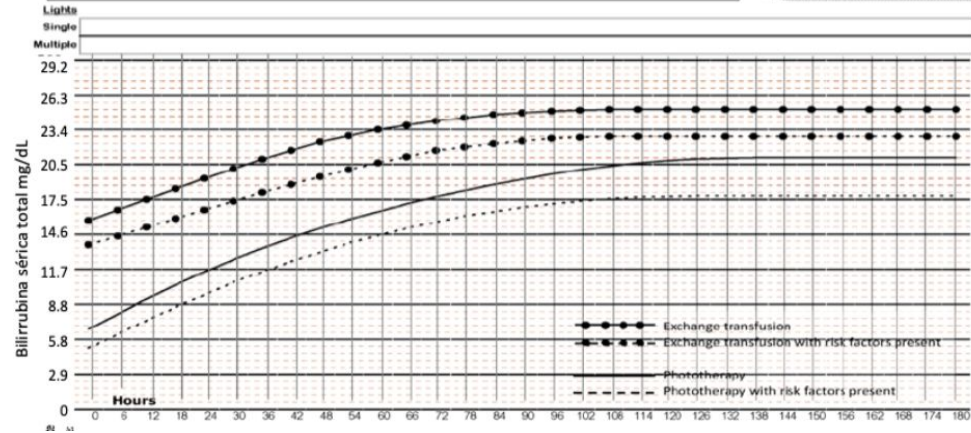
1. Luminoterapia: fotoisomerización, oxidación de bilirrubina e intramolecular
2. Recambio sanguíneo: remoción de bilirrubina extracorpórea
3. Protoporfirinas: bloquea la hemo-oxigenasa
4. Fenobarbital: acelera conjugación y excreción de bilirrubina
5. Agar y carbón: disminuyen la circulación entero hepática
6. Inmunoglobulina IV: inhibe hemólisis
7. Albúmina: mejorar la unión de bilirrubina

### Jaundice management for babies born at 38+0 weeks or older

- 1 In the presence of risk factors (sepsis, haemolysis, acidosis or asphyxia) use the lower line.
- 2 Infants greater than 12 hours old with total serum bilirubin (TSB) level 1-50 micromol/L, below the line should have repeat TSB within 6-24 hours.
- 3 Babies under phototherapy
  - a. Consider measuring the TSB 4-6 hourly until the rise of serum bilirubin is known to be controlled, then measure TSB 12-24 hourly
  - b. Stop phototherapy if TSB greater than 50 micromol/L below line and recheck in 12-24 hours.
- 4 Infants who present with TSB above threshold should have an exchange transfusion done if the TSB is not expected to be below the threshold after 6 hours of intensive phototherapy
- 5 An immediate exchange transfusion is recommended if there are signs of bilirubin encephalopathy.

Baby's Date of Birth:   
Baby's Time of Birth:

Patient details

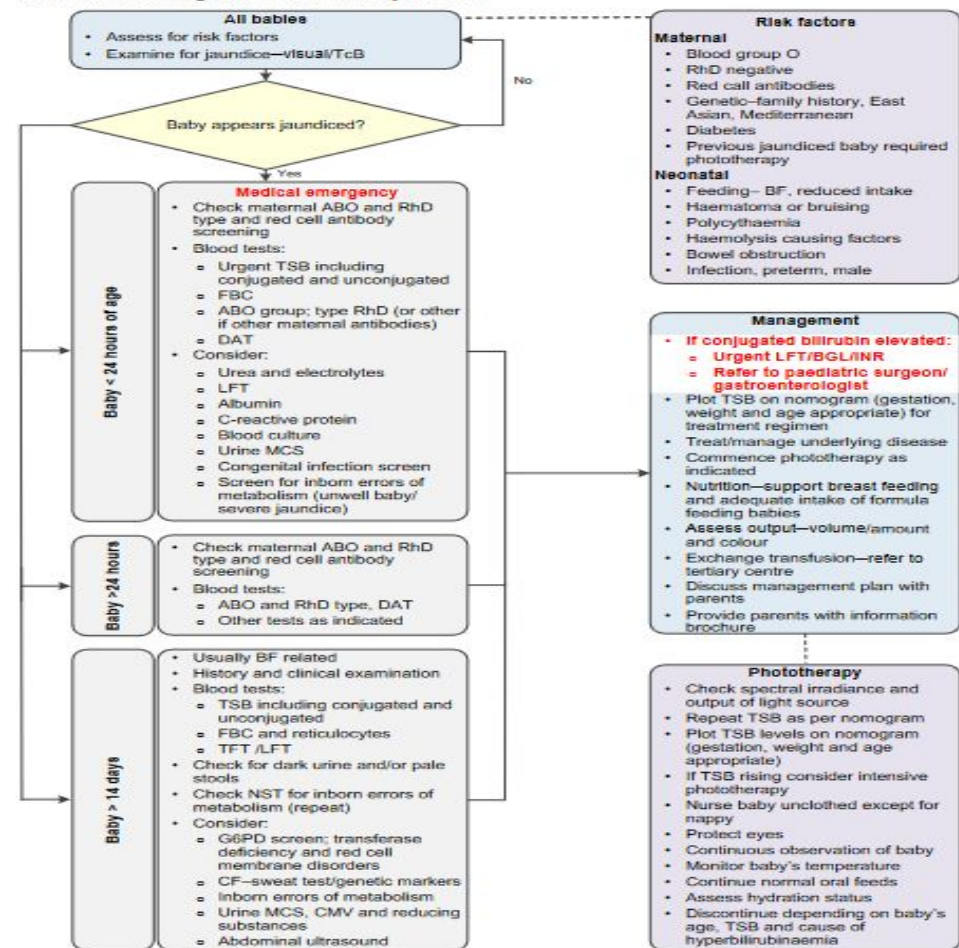


Considerar el uso de gammaglobulina EV en dosis de 0,5 a 1 g/kg/dosis antes de realizar ET en enfermedad hemolítica del RN. Se usa cuando a pesar de fototerapia intensiva, la bilirrubinemia sigue en aumento y está a 2 mg/dL del nivel de ET.

## Recordar:

- Controlar precozmente Grupo y Rh materno y del RN.
- Tomar bilirrubinemia a las 12 -24 horas de vida y cada 6 a 12 horas si aparece ictericia clínica.
- Realizar evaluación por posible rebote
- No negar lactancia materna aun con sospecha de ictericia por esta.
- Tratar tempranamente la bilirrubinemia y buscarla en RN de riesgo para evitar encefalopatías de riesgo.

Flow Chart: Management of neonatal jaundice



Abbreviations: BF Breastfeeding; BGL Blood glucose level; CF Cystic fibrosis; CMV Cytomegalovirus; DAT Direct antiglobulin test; FBC Full blood count; G6PD Glucose 6 dehydrogenase deficiency; INR International normalised ratio; LFT Liver function tests; MCS Microscopy, culture and sensitivity; NST Neonatal screening test; Rh Rhesus; TcB Transcutaneous bilirubin; TFT Thyroid function tests; TSB Total serum bilirubin; USS Ultrasound scan; < Less than; > Greater than

# Bibliografía

Mühlhausen, G., & González, A.. (2016). Guía de Prácticas Clínicas de la Unidad de Neonatología. Agosto 06, 2021, de Hospital San José. Sitio web:

[http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias\\_San\\_Jose/GuiasSanJose\\_26.pdf](http://www.neopuertomontt.com/guiasneo/Guias_San_Jose/GuiasSanJose_26.pdf)

Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program, Neonatal jaundice, June 2019. Sitio web:

[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)

Martínez de la Barrera, L., 2012. *Ictericia neonatal - Hiperbilirrubinemia indirecta*. Available at:

<https://www.studocu.com/co/document/universidad-de-los-andes-colombia/pediatria/ictericia-neonatal-articulos/14761791>