

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

INTERNO FELIPE TRONCOSO

DR GERARDO FLORES

14/07/2021

Temas a tratar

1.- INTRODUCCIÓN

- Definición, Epidemiología, metabolismo Bili

2.- Etiología

- a) Hiperbili conjugada b) Hiperbili no conjugada

3.- Evaluación Clínica

- Anamnesis, Examen físico, exámenes

4.- Manejo y complicaciones

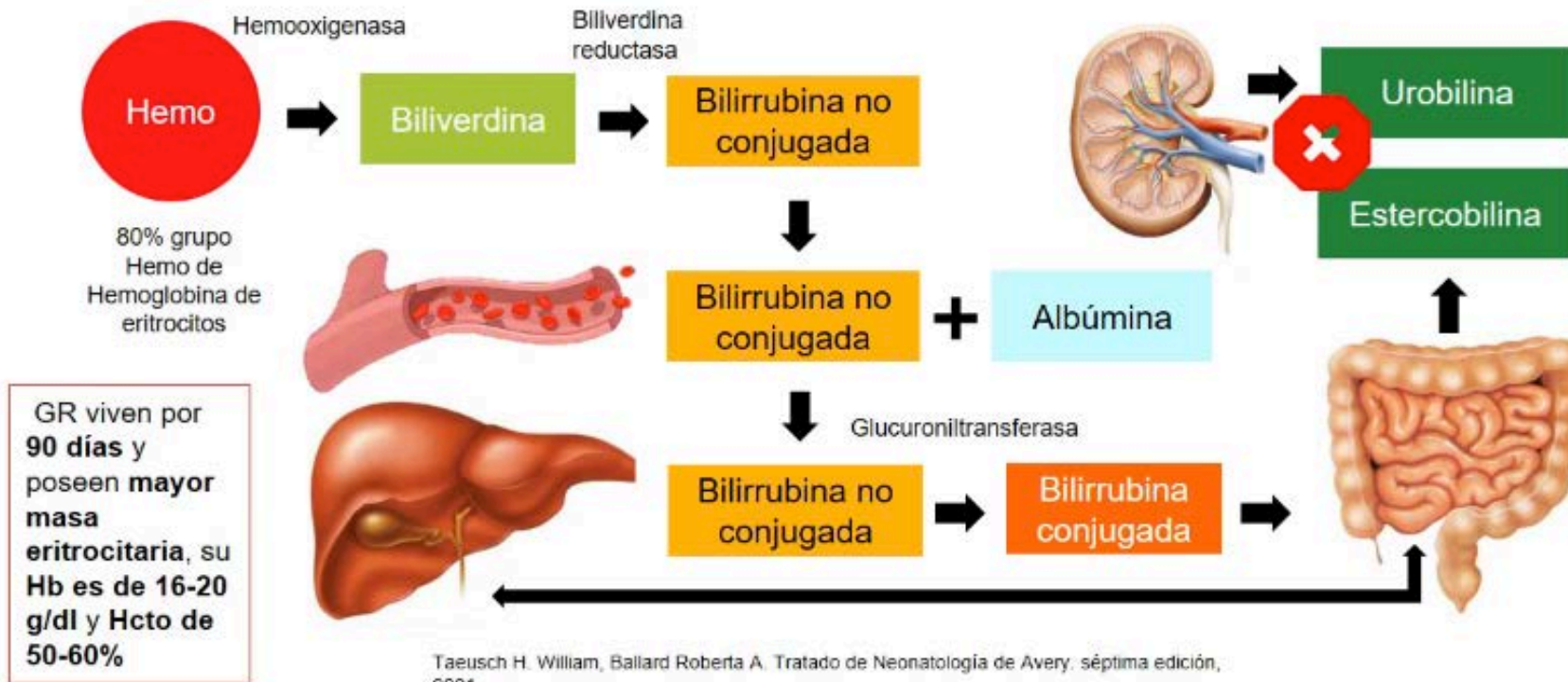
- - Fototerapia. -Exanguineotransfusión

Hiperbilirrubinemia Neonatal

- - **Ictericia Neonatal:** Elevación de Bilirrubina sobre 5-7 mg/dL.
- Hasta en un: -80% RNPT - 60% RNT
- - 2 tipos: Directa o Indirecta
- Recordar que ictericia en 1ras 24 hrs de vida siempre va a ser patológica.



Metabolismo de la Bilirrubina



Metabolismo bilirrubina

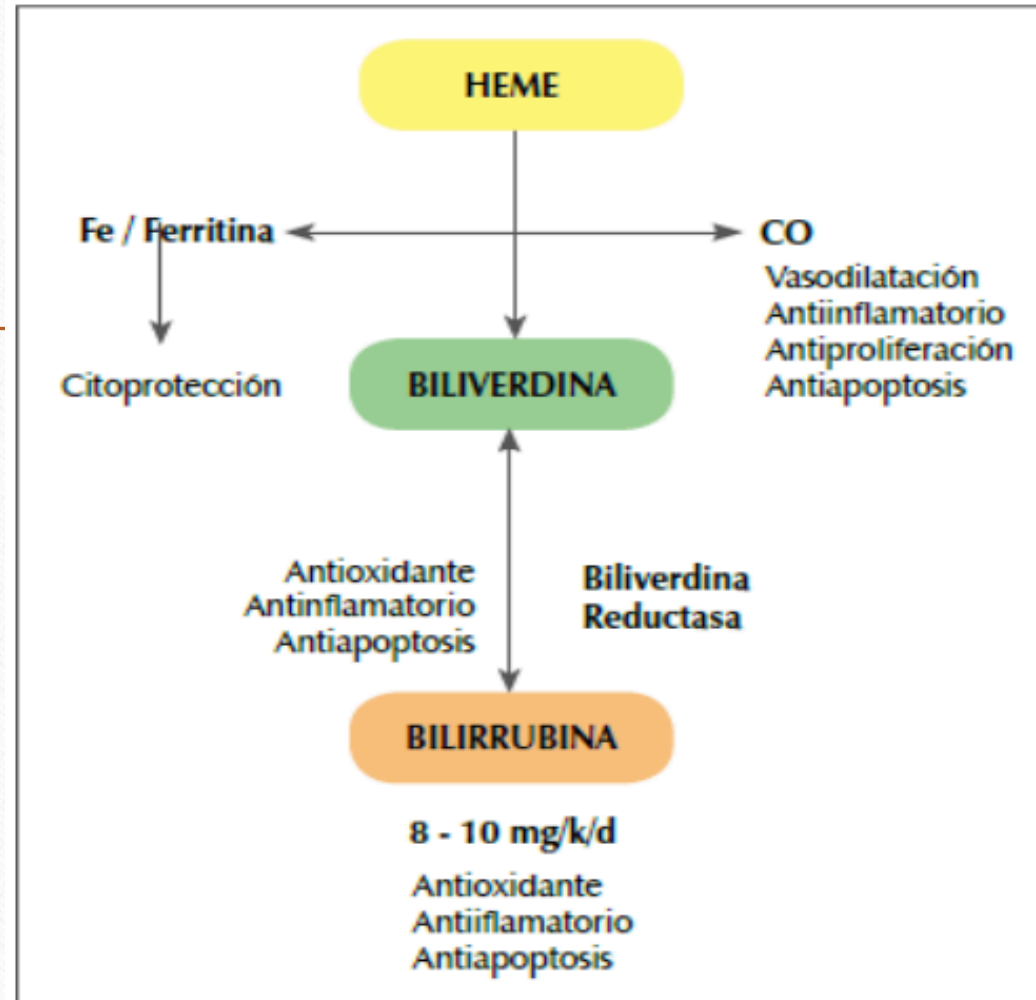
Hemo oxigenasa transforma grupo Hemo a CO y **Biliverdina**



Es transformada a **bilirrubina** por la enzima biliverdina reductasa



Es conjugada por UGT1A1 con ác. glucurónico



2.- ETIOLOGÍA

- 1) HIPERBILI CONJUGADA:
 - Directa $> 20\%$ del total o > 2 mg/dL.
 - En cualquier momento es patológica \rightarrow por fallos de V. Biliar.
 - Triada clínica: Ictericia – Hipo/Acolia – Coluria



Hiperbilirrubinemia Conjugada

OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO BILIAR	SOBRECARGA CRÓNICA DE BILIRRUBINA	LESIÓN DE CÉLULA HEPÁTICA	
1. Atresia biliar intrahepática y extrahepática	1. Eritroblastosis fetal	1. Infección bacteriana: Sífilis, Listeriosis, TBC, ITU por E. Coli	8. Errores metabólicos: Galactosemia, fructosemia, tirosinemia, deficiencia de alfa1 antitripsina, FQ, enfermedad de Gaucher infantil, glucogenosis tipo IV, enfermedad de wolman, hemocromatosis neonatal idiopática, entre otros.
2. Quiste Coledocal	2. Deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y otras deficiencias de enzimas eritrocitarias	2. Infección vírica: Rubéola, CMV, Herpes, Coxackie B, Hepatitis A y B, Reovirus tipo 3, Enterovirus	9. Lupus eritematoso neonatal inmunológico
3. Síndrome de tapón biliar		3. Infección parasitaria: Toxoplasmosis	
4. Fibrosis quística		4. Idiopática: Hepatitis neonatal	
5. Coledocolitiasis		5. Tóxica: Sepsis Bacteriana	
6. Tumores	3. Esferocitosis, eliptocitosis, picnocityosis	6. Alimentación intravenosa	
7. Hemangioendoteliomas hepáticos	4. Porfiria eritropoyética congénita	7. Fármacos	
8. Linfadenopatía			

B) Hiperbili No Conjugada o Indirecta.

PRODUCCIÓN EXCESIVA DE BILIRRUBINA (HEMÓLISIS)		DETERIORO DE LA CONJUGACIÓN O LA EXCRECIÓN	
1. Incompatibilidad de grupo sanguíneo	<ul style="list-style-type: none"> • Rh • ABO • Grupos sanguíneos menos frecuentes 	1. Deficiencia hormonal	Hipotiroidismo, hipopituitarismo
2. Anomalías enzimáticas eritrocitarias	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa • Piruvato cinasa 	2. Trastornos del metabolismo de la bilirrubina	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Crigler-Najjar tipo I • Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (Enfermedad de Arias) • Enfermedad de Gilbert • Síndrome de Lucey-Driscoll
3. Sepsis			
4. Defectos de la membrana eritrocitaria	Esferocitosis, eliptosis, poiquilocitosis hereditarias	3. Aumento de la circulación enterohepática	<ul style="list-style-type: none"> • Ictercia de Leche Materna • Obstrucción intestinal • Estenosis pilórica • Íleo • Tapones de meconio
5. Sangre extravascular	Cefalohematoma		
6. Policitemia			

Hiperbilirrubinemia No Conjugada

ICTERICIA FISIOLÓGICA

Monosintomática,

2°-7° día de vida

Leve (<12-15
mg/dl)

Inmadurez del
sistema Enzimático
del Hígado

Aumento de la
oferta de Bilirrubina
+ Disminución de la
excreción

Ictericia neonatal

```
graph LR; A[Ictericia neonatal] --> B["Aumento producción bilirrubina  
Altos niveles de Hb, Baja vida media GR,  
eritropoyesis inefectiva"]; A --> C["Disminución de la conjugación  
Baja actividad enzima UGT1A1"]; A --> D["Aumento circulación enterohepática  
Ausencia de bacterias, altos niveles de b-  
glucuronidasa, menor motilidad (ayuno)"];
```

Aumento producción bilirrubina

**Altos niveles de Hb, Baja vida media GR,
eritropoyesis inefectiva**

Disminución de la conjugación

Baja actividad enzima UGT1A1

Aumento circulación enterohepática

**Ausencia de bacterias, altos niveles de b-
glucuronidasa, menor motilidad (ayuno)**

Hiperbilirrubinemia No Conjugada

ICTERICIA POR LECHE MATERNA

Asintomática. Inicio tardío (4-7 días)

Máximo en 2°-3° semana de vida, luego disminuye progresivamente hasta 12va semana

Aumento de la absorción intestinal de bilirrubina

Altas concentraciones de Betaglucuronidasa en LM

Hiperbilirrubinemia No Conjugada

ICTERICIA LACTANCIA MATERNA (HIPOALIMENTACIÓN)

Ictericia más frecuente y temprana (Dentro de los primeros 7 días)

Por deprivación calórica, frecuencia y volumen de alimentación disminuido, ayuno prolongado

Estreñimiento y deshidratación

Aumento de circulación enterohepática

Habitación compartida, LM a demanda, evitar ingesta de otros líquidos

Tabla 2: Diferencias entre ictericia fisiológica y patológica:

Características	Fisiológica	Patológica
Inicio	Desde el 2° día de vida	Primeras 24 horas de vida
Duración	Desde el 2° al 7° día de vida (peak al 3°-4° día)	RNT: Duración > 1 semana RNpT: Duración > 2 semanas
Progresión	Bb ↑ < 5 mg/dl diarios	Bb ↑ > 5 mg/dl diarios
Bilirrubina total (Bb)	<12,9 mg/dl si recibe lactancia artificial <15 mg/dl si recibe lactancia materna	>15 mg/dl en el RNpT >17 mg/dl en el RNT
Fracción de Bb	Bb directa <15 mg/dl (predominio indirecta)	Bb directa >2mg/dl o >20% de la Bb total
Otros síntomas	Ausentes	Presentes

3.- EVALUACIÓN CLÍNICA

Anamnesis

Raza, antecedentes de ictericia, hemólisis

Grupo sanguíneo, Rh y Coombs indirecto materno

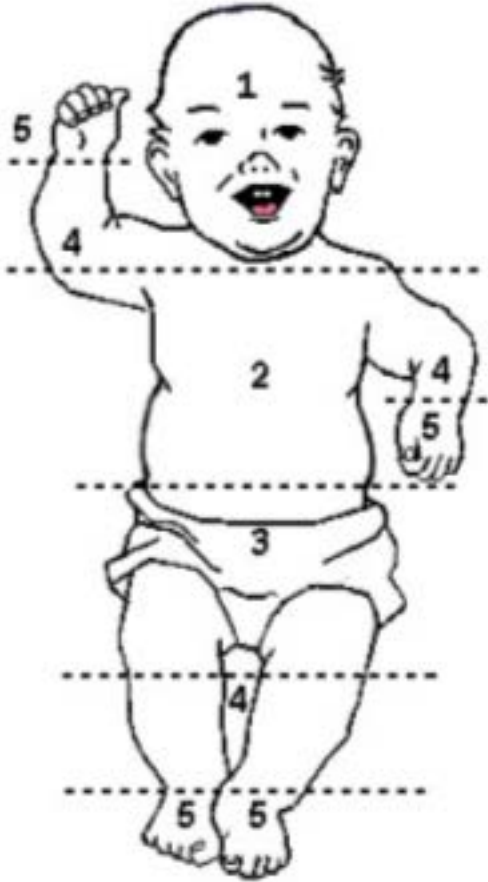
Serologías maternas y posibles infecciones durante la gestación

Patologías maternas: Diabetes, fármacos

Tipo de parto: bienestar fetal alterado, distocia, reanimación

Edad gestacional, peso de nacimiento, patología asociada

Cuadro 1. Escala de Kramer



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

Exámenes

Depende de la sospecha clínica

Siempre al encontrar Ictericia solicitar BT, BD y BI

Imágenes: sospecha de alteraciones estructurales hepatobiliar

TABLA III. Pruebas complementarias en urgencias

Hiperbilirrubinemia indirecta

- Hemograma completo
- Reticulocitosis
- Frotis sanguíneo
- Test de Coombs: directo e indirecto
- Grupo sanguíneo y Rh en recién nacidos
- Haptoglobinuria

Hiperbilirrubinemia directa

- Test de función hepática: AST, ALT, GGT, FA
- Test de función de síntesis hepática: tiempo de protrombina, proteínas séricas totales, albúmina, colesterol, glucosa, amonio
- Ecografía abdominal

Abordaje General



Manejo dependerá principalmente del nivel de Bilirrubina



Estabilizar al pcte:
Signos vitales,
adecuada
Hidratación



Educación
materna sobre
alimentación



Manejar la
Hiperbilirrubinemia
+ Manejo de la
causa

Fototerapia

Es la intervención más utilizada para tratar y prevenir la hiperbilirrubinemia grave

Reduce los niveles de BT, la necesidad de exsanguineotransfusión y la incidencia de Kernicterus

Disminuye la BT al menos 2 a 3 mg/dl dentro de 4 a 6 hrs.

En lactantes ≥ 35 semanas de, 24 hrs de fototerapia pueden dar como resultado una disminución de 30 a 40% en la BT inicial

La fototerapia es menos efectiva en los bebés cuya hiperbilirrubinemia se debe a colestasis o hemólisis con una prueba de antiglobulina directa positiva



Fototerapia

Los fotones emitidos por la luz azul a verde pueden foto-alterar las moléculas de bilirrubina que se han depositado en el tejido subcutáneo y/o transforman la bilirrubina en moléculas no neurotóxicas hidrosolubles, lo que reduce los niveles de BT no conjugada. Lo anterior se logra en base a 3 mecanismos.

Fotooxidación a moléculas polares

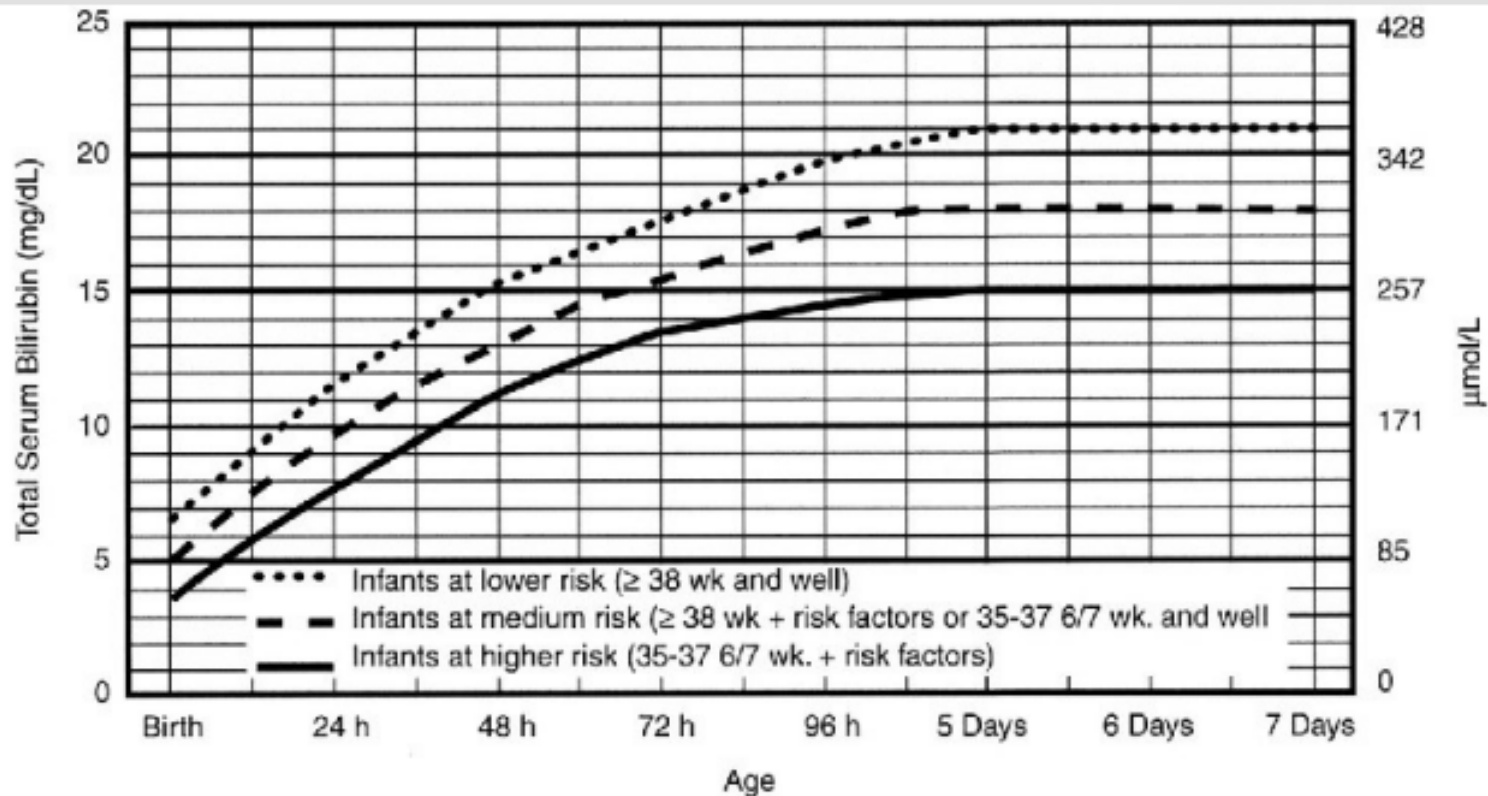
Isomerización estructural a lumirrubina

Fotoisomerización a un isómero de bilirrubina menos tóxico

- **COMPLICACIONES DE LA FOTOTERAPIA:**

- -Pérdida aumentada de agua en deposiciones.
- Alergias a la piel.
- La ictericia clínica se enmascara por la luz.
- Sobrecalentamiento o enfriamiento.
- Aumento de las pérdidas insensibles.
- Síndrome del RN “bronceado”.
- Alteración del ciclo circadiano (teórico).
- Daño potencial de los ojos si no se protegen.
- Hipocalcemia por alteración de la PTH





- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0 g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

Exanguinotransfusión

Procedimiento de emergencia que reduce de manera aguda el nivel de bilirrubina

Durante el intervalo de tiempo necesario para establecer el procedimiento, los bebés deben recibir fototerapia intensiva

Es especialmente útil para los bebés con hiperbilirrubinemia por hemólisis isoimmune porque también se eliminan los anticuerpos circulantes y los glóbulos rojos sensibilizados.



Es costosa, requiere mucho tiempo y experiencia clínica, pero es el método más eficaz para eliminar la bilirrubina rápidamente.

Deben ser realizadas únicamente por personal capacitado en una unidad de cuidados intensivos neonatales o pediátricos equipadas con capacidades completas de monitoreo y reanimación.

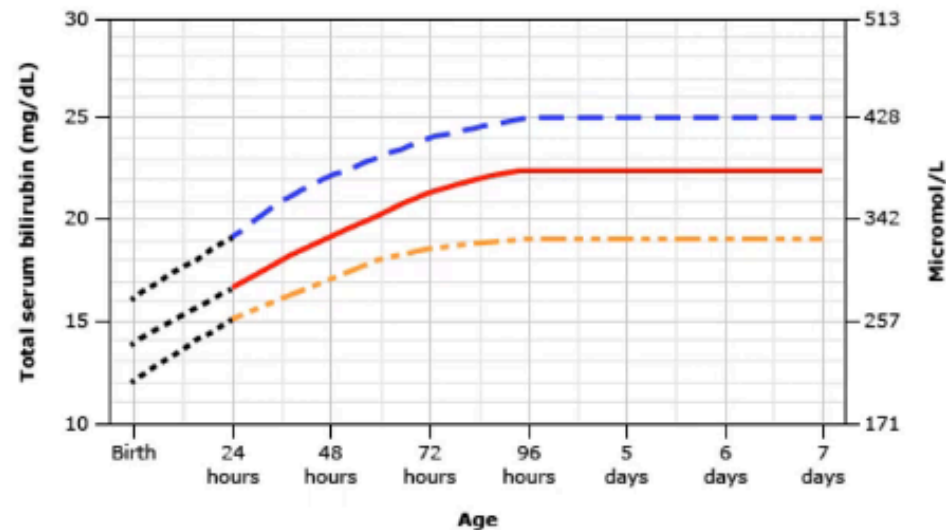
Consiste en el recambio, generalmente, por la vena umbilical, con sangre total lo más fresca posible, de dos veces la volemia del neonato.

Exanguinotransfusión inmediata si el bebé muestra signos de encefalopatía aguda

Pctes que no han respondido a Fototerapia Intensiva

Guidelines for exchange transfusion in infants 35 or more weeks gestation

- Infants at lower risk (≥ 38 weeks and well)
- Infants at medium risk (≥ 38 weeks + risk factors or 35 to 37 6/7 weeks and well)
- - - Infants at higher risk (35 to 37 6/7 weeks + risk factors)
- Indicates uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy (refer to legend below for more details)



Complicaciones de la Hiperbilirrubinemia

Disfunción Neurológica Inducida por Bilirrubina (DNIB)

Las manifestaciones clínicas de hiperbilirrubinemia se deben a la toxicidad de la bilirrubina sobre las neuronas vulnerables del cerebro en desarrollo.

Encefalopatía
bilirrubinica aguda

Se observan los signos
agudos de la DNIB

Kernicterus

Secuelas **crónicas** y
permanentes de la DNIB



Ictericia



Color
amarillento
de los ojos

Color
amarillento
de la piel

Exceso de bilirrubina
en la sangre

Kernicterus



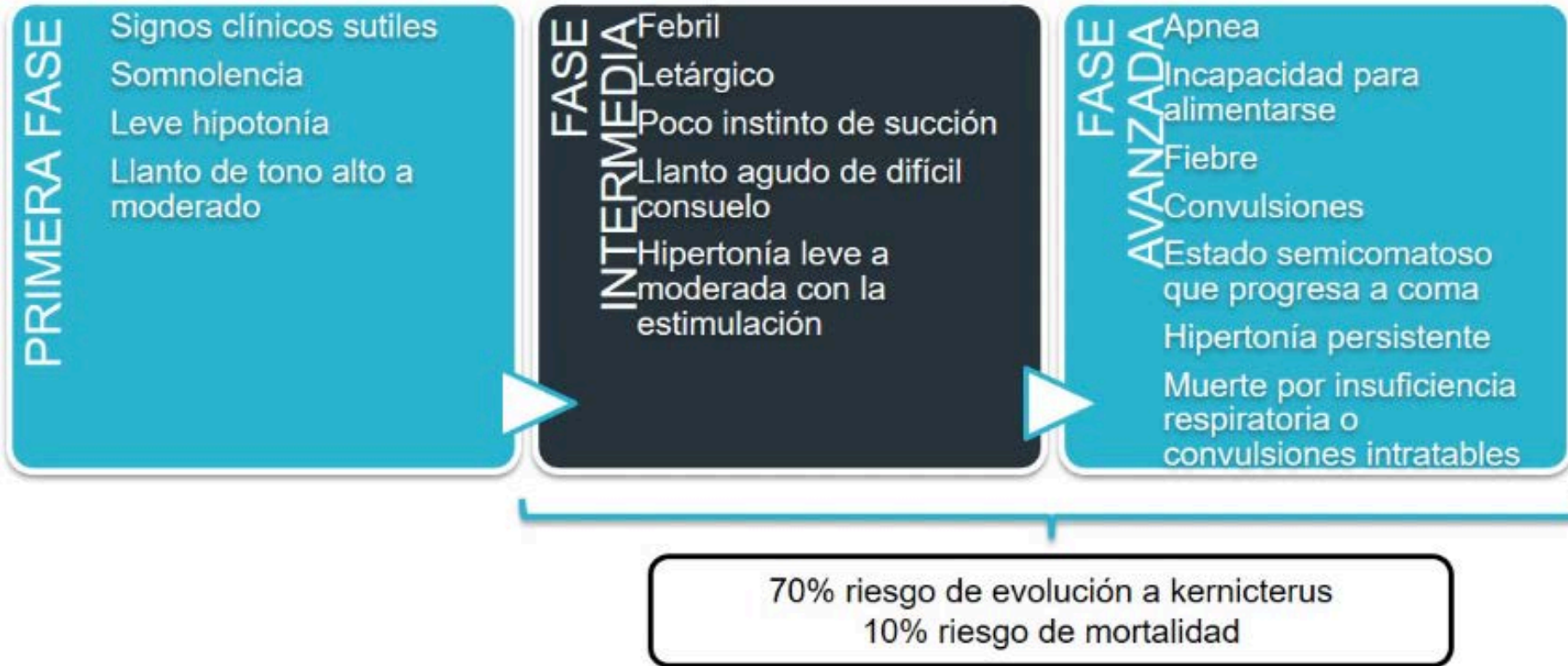
La bilirrubina se traslada
desde el torrente
sanguíneo al tejido
cerebral

Encefalopatía hiperbilirrubinémica

DEFINICIÓN: Desde el punto de vista patológico se define como la lesión ocasionada por una pigmentación amarilla sobre diversas áreas del SNC, especialmente en ganglios de la base e hipocampo.

Se produce cuando la cantidad de bilirrubina libre o no conjugada (BNC) aumenta a un nivel en que puede cruzar la barrera hematoencefálica y depositarse en las estructuras nerviosas.

Encefalopatía bilirrubínica aguda



Kernicterus

Se desarrolla durante el primer año después del nacimiento.

Las principales características incluyen :

Parálisis
cerebral
atetoide

Perdida
audición
neurosensorial

Anomalías en
la mirada

Displasia del
esmalte dental

Grado
variable de
retardo
mental

Conclusiones

Patología Frecuente

Considerar
antecedentes, edad
de presentación y
ex. Físico

Diferenciar entre
ictericia fisiológica y
Patológica

Tratamiento
dependerá del nivel
de HB, causa y EG

Importante detectar y
tratar a tiempo para
prevenir
complicaciones
neurológicas

-
- Alegría y Col (2005). Guías nacionales de Neonatología. Ministerio de Salud, Chile
 - Isabel Benavides. Guía para el manejo de Hiperbilirrubinemia en Neonatos, Guía San José.