

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Antonia Hanisch– Interna Pediatría
Dr. Gerardo Flores– Neonatólogo HPM
Fecha: 18/02/2021

ESTUDIO

Se incluyeron a los recién nacidos hospitalizados en el servicio de Neonatología del Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río (CASR), entre el 01 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2016, con diagnóstico al alta de hiperbilirrubinemia, cuyo valor máximo de bilirrubina sérica total fue mayor o igual a 20 mg/dl, a partir de la base electrónica de egresos. Con esta información se revisaron las epicrisis de los recién nacidos.

Se estratificó a los RN por valores de bilirrubina en dos niveles, mayor o igual a 20 mg/dl y mayor o igual a 25 mg/dl; por edad de ingreso, como menor o igual a tres días, entre 4 y 7 días y mayor o igual a 8 días y además, por edad gestacional. Se evaluaron factores de riesgo para hiperbilirrubinemia severa.

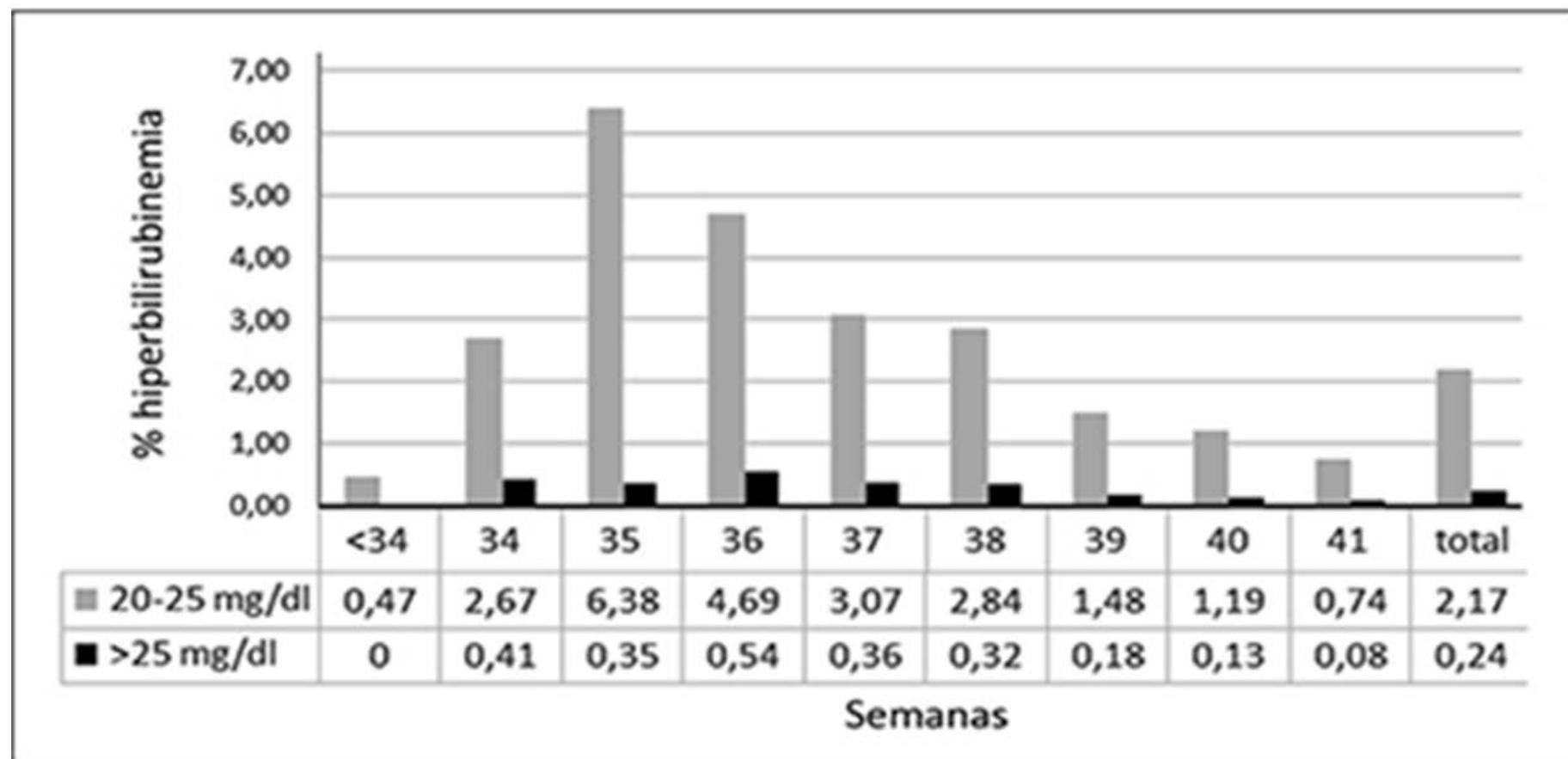


Tabla 3 Características principales del subgrupo de RN hospitalizados por HBR > 25 mg/dl, según edad de ingreso.

Característica	≤ 3 días	4-7 días	≥ 8 días
Total RN	11	32	16
Sexo masculino (%)	63,6%	56,3%	62,5%
Edad gestacional promedio sem (ds)	38,09 (1,7)	37,91 (1,4)	37,68 (1,6)
Prematuros n (%)	2 (18,2%)	4 (12,5%)	3 (18,8%)
Edad al ingreso promedio días (ds)	2,4 (0,7)	5,6 (1,2)	9,2 (0,9)
Pequeño para la edad gestacional	0	1 (3,1%)	0
Grande para la edad gestacional	2 (18,2%)	2 (6,3%)	2 (12,5%)
Baja de peso 8-12%	45,5%	21,9%	50%
Baja de peso > 12%	0%	18,8%	12,5%
Incompatibilidad de Grupo Clásico	3 (27,3%)	4 (12,5%)	2 (12,5%)
Incompatibilidad por Rh	0	4 (12,5%)	1 (6,3%)
Infección urinaria n/total ex	0/1	3/9	0/3
Hipotiroidismo n/total ex	0/1	0/6	0/3
Exanguineotransfusión n (%)	3 (27,3%)	5 (15,6%)	1 (6,3%)
Inmunoglobulina EV	2/11	0/16	0/16

RN: recién nacido; HBR: hiperbilirubinemia; ex: exámenes; ds: días.

Tabla 4 Casos en que se describió clínica sugerente de encefalopatía bilirrubínica aguda.

PN	EG	Edad	% PN	Inc	Uro	Bili	Ext	Signos neurológicos	Evolución neurológica
3.155	37	7	10,0		(-)	30		Hipotonía	¿?
3.400	38	5	2,9		(+)	27,6		Hipotonía	Normal
2.310	35	9	3,0			28,5		Hipertonía	Normal
2.545	37	4	5,5		(+)	29	+	Hipertonía	Sínd. distónico Bera N
3.720	38	6	6,5	O-A		30,8	+	Hipertonía	Retraso lenguaje Bera N Motor N
3.530	39	9	15,2		(-)	28,9		Hipertonía	¿?
3.615	40	1	11,3	O-B		25,4	+	Hipertonía	Normal
3.580	38	6	14,9	O-B		32,4	+	Hipertonía	Normal Bera N
3.390	40	6	8,6			26,6		Hipotonía llanto agudo opistotono	Retraso psicomotor
3.180	38	6	11,0	Rh		29,1	+	Hipotonía succión débil	Normal

PN: peso de nacimiento; EG: edad gestacional; Edad: en días; %PN :porcentaje del PN al ingreso; Inc: incompatibilidad Sanguínea; Uro: urocultivo; Bili: valor máximo de bilirrubina mg/dl; Ext: exanguineotransfusión; Bera: potenciales evocados Auditivos; N: normal; ¿? Sin información.

Discusión

- La incidencia de HBR severa fue sorprendentemente alta, desde casi el doble a 40 veces a lo descrito en la literatura en países desarrollados.
- El grupo de mayor riesgo lo constituyen los pre maturos tardíos, entre 34-36 semanas de edad gestacional.
- El máximo ascenso de la bilirrubina en el RN de término ocurre entre los 3 a 5 días, cuando el RN ya ha sido dado de alta, por lo que el seguimiento en niños con riesgo es importante.
- Se ha descrito que alrededor del 8% de HBR en las que no se logra encontrar causa, presentan infección urinaria, especialmente por *Escherichia coli*.
- La evaluación de hipotiroidismo debe reservarse para el caso sin elementos que expliquen la hiperbilirrubinemia.
- Doce casos requirieron exsanguineo transfusión 47/100.000 RNV, comparado con 1,9 a 3,6/100.000 RNV en California.

DISCUSIÓN

Se observa cierto aumento del riesgo con el aumento de las altas precoces, la falta de advertencia a los padres sobre el riesgo de la hiperbilirrubinemia y a la falta de control oportuno a nivel ambulatorio, especialmente de los pacientes de riesgo, como son los prematuros tardíos y los RN de término precoces.

Las alteraciones neurológicas y auditivas pueden ser transitorias o de aparición tardías, por lo que es muy importante el seguimiento a corto y largo plazo de los RN expuestos a altos niveles de bilirrubina.

Conclusión

La incidencia de HBR severa fue inaceptablemente alta. Los principales factores de riesgo para desarrollar HBR severa fueron el sexo masculino, prematurez, baja de peso excesiva e incompatibilidad de grupo clásico.

Se deben modificar prácticas clínicas de control de bilirrubinemia, especialmente para los prematuros tardíos, de criterio de alta de fototerapia y establecer un protocolo prospectivo de vigilancia de HBR severa

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

EPIDEMIOLOGÍA

- Se produce por el depósito de bilirrubina en piel y mucosas, donde el tinte icterico aparecerá entre 3 a 5 días.
- Es una de las causas más frecuentes de hospitalización en unidad neonatal y es bastante benigna.
- Ocorre en el 75% de los recién nacidos durante la primera semana de vida.
- Existe riesgo de Kernicterus, cuando la bilirrubina no conjugada cruza la BHE y se deposita en los ganglios basales produciendo parálisis cerebral irreversible.

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina se produce por el catabolismo de los grupo hemo en el sistema retículo- endotelial. Como los recién nacidos se encuentran en un ambiente hipóxico a nivel intrauterino, al nacer se destruye un porcentaje de GR, habiendo una carga mayor de bilirrubina. La bilirrubina se convertirá en biliverdina y luego a bilirrubina no conjugada, la cual se une con la albúmina para ir al hígado para conjugarse por la vía **UGT1A1**. Esta enzima aumenta dramáticamente después del nacimiento. La bilirrubina directa será excretada por vía biliar hacia el intestino, por lo que estará presente en alta cantidad en el meconio.

La betaglucoronidasa en el intestino puede volver a desconjugar la bilirrubina y reabsorberla a la circulación enterohepática.

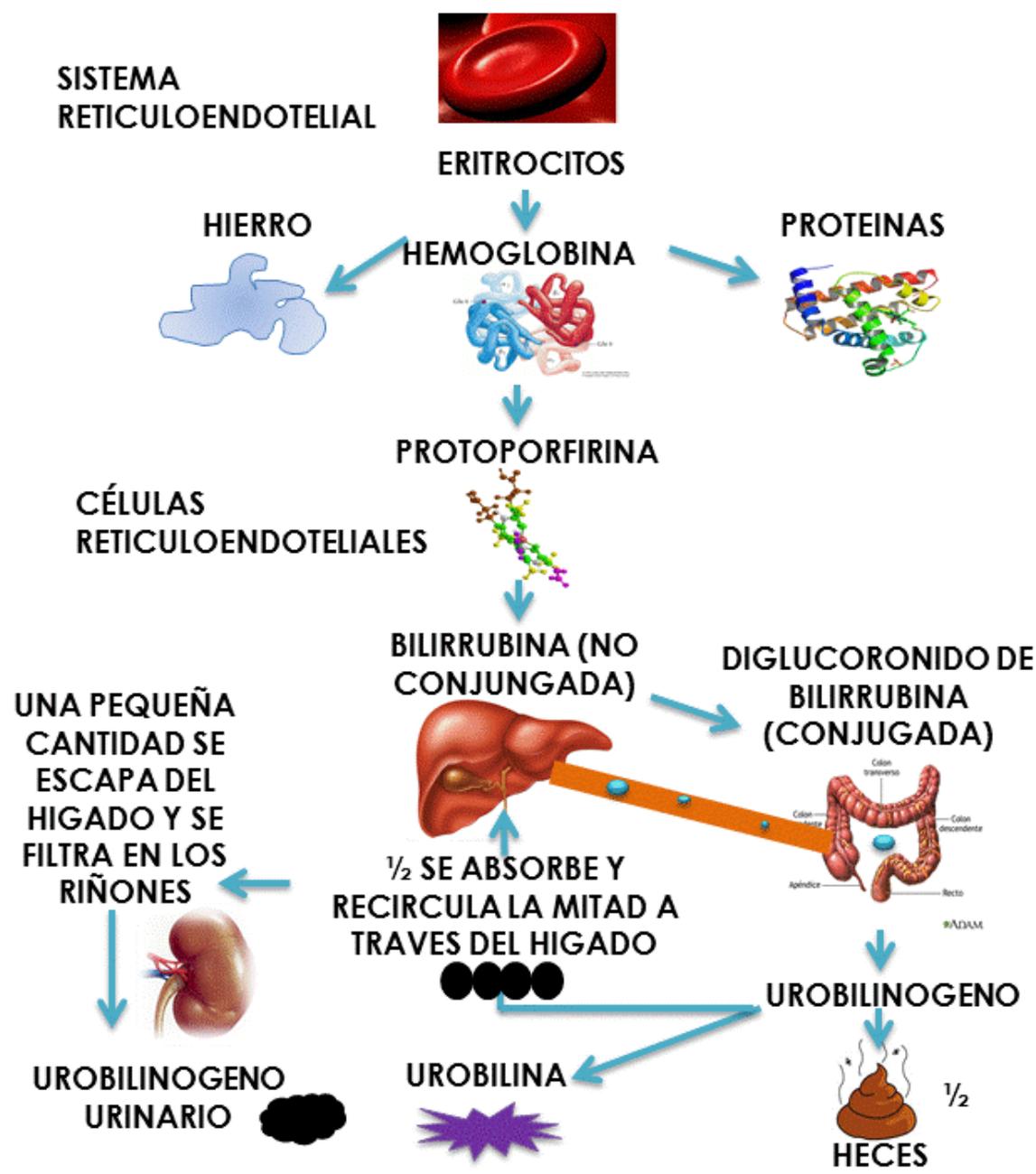
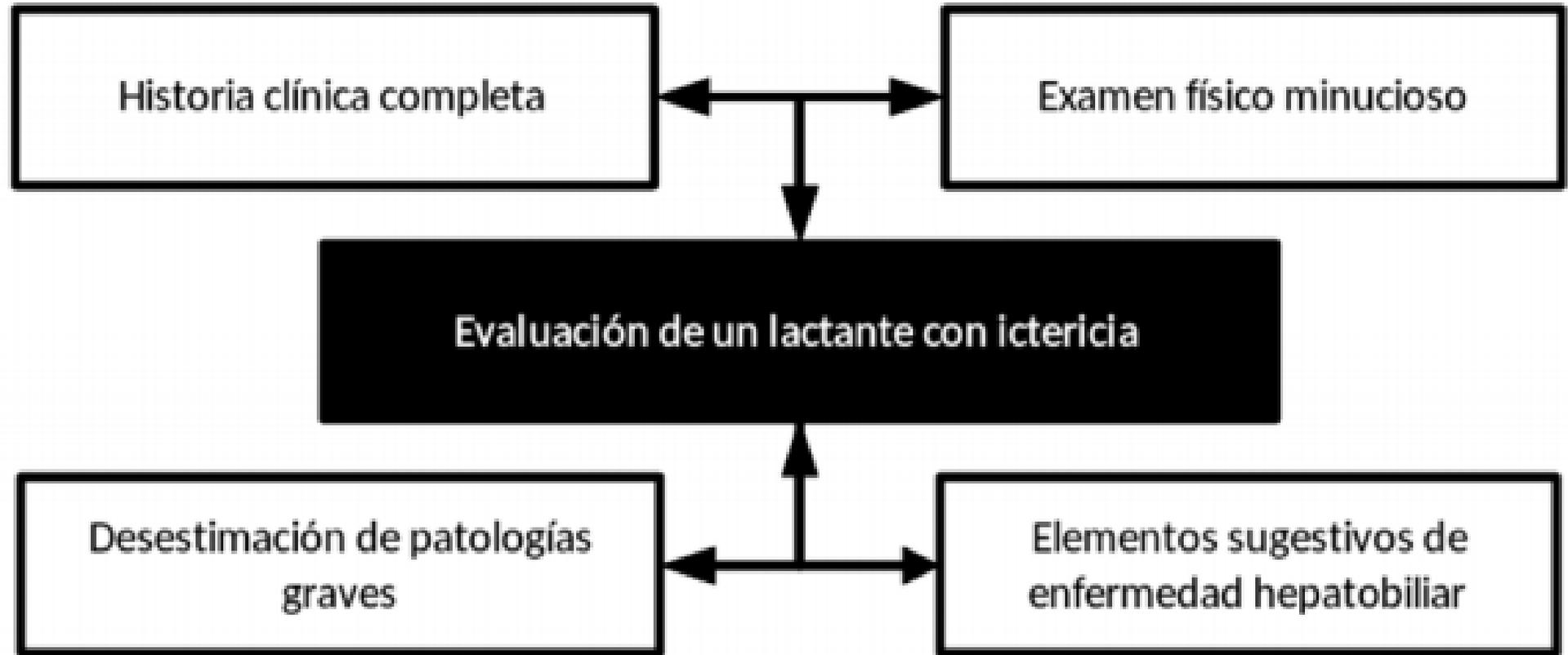


FIGURA 1. *Evaluación inicial del lactante icterico*



EVALUACIÓN DE LA ICTERICIA

Parte desde cefálico hacia caudal impregnando al RN.

Como los RN son pletóricos, se debe apretar la piel y sacar la hiperemia para dejar libre la circulación.



ICTERICIA FISIOLÓGICA DEL RECIÉN NACIDO

Es la hiperbilirrubinemia no conjugada que ocurre después de las 24 horas de vida y que puede durar hasta 1 semana.

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.

→ Toda ictericia antes de las 24 horas se considera patológica y hay que estudiarla.

→ El valor máximo se alcanza entre los 3 a 5 días y va bajando gradualmente.

CAUSAS NO FISIOLÓGICAS

1. Ictericia por hipoalimentación:

Si la lactancia materna se retrasa, el RN se puede deshidratar y demorar la expulsión del meconio.

Importancia de monitorizar la lactancia:

- A) Alimentar de 8 a 12 veces por día: a libre demanda.
- B) Observar orina y deposición: RN debe mojar de 5 a 8 pañales por día.
- C) Monitorizar la pérdida de peso: RN no debiera perder más del 10% de su peso al tercer día de vida, de lo contrario significa que está deshidratado.

2. PRODUCCIÓN AUMENTADA DE BILIRRUBINA: enfermedad hemolítica.

A) Incompatibilidad Rh, ABO: la incompatibilidad ABO es la causa más común de enfermedad hemolítica del RN. Es más común el OB.

B) Defectos enzimáticos: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6P DH) y piruvato kinasa.

C) Defectos estructurales: microesferocitosis.

D) Trauma del parto: cefalohematomas.

E) Policitemia: sobre todo en los PEG.

F) Hemoglobinopatías: talasemias y drepanocitosis.

2. ALTERACIÓN DE LA CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA:

A) Síndrome de Gilbert: insuficiencia crónica de la gluconiltransferasa, en la cual el paciente se estresa y aumenta la bilirrubina.

B) Síndrome de Crigler-Najjar: alteraciones enzimáticas tipo I,II y III.

C) Ictericia por leche materna: patrón temprano desde el 4° día y patrón tardío desde la segunda hasta la sexta semana de vida. Poco estudiado debido a su benignidad. Se debería a que la leche materna tiene componentes derivados de la progesterona lo que inhibe a la UGT1A1. No es motivo para suspender la lactancia materna.



3. DISMINUCIÓN DE EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA:

A) Obstrucción de la vía biliar: atresia de las vías biliares o hipoplasia de estas. La ictericia comienza a notarse al mes de vida, asociándose a acolia y coluria, pero el lactante sube de peso adecuadamente. Tendrá la bilirrubina directa aumentada. Si se diagnostica antes de los dos meses, puede hacerse una cirugía de derivación. De lo contrario el paciente queda con insuficiencia hepática de por vida.

B) Quiste del colédoco.

4. MIXTAS:

A) Prematurez

B) Metabólico: hipotiroidismo y galactosemia.

C) Infección urinaria y sepsis: E. coli es capaz de disminuir la conjugación de la bilirrubina.

Tabla I. Diferencias principales entre la ictericia fisiológica y patológica

Parámetros	Ictericia fisiológica	Ictericia patológica
Aparición	Después de 24 horas	Primer día de vida o después de una semana
Intensidad	Moderada-leve	Elevada
Cifras de bilirrubina total (BT)(mg/dl)	BT ≤ 13 si lactancia artificial BT ≤ 15 si pretérmino y lactancia artificial BT ≤ 17 si lactancia materna	BT > 13 si lactancia artificial BT > 15 si pretérmino y lactancia artificial BT > 17 si lactancia materna
Predominio	Siempre indirecta	Predominio directa
Velocidad de incremento	<0,5 mg/dl/hora	>0,5 mg/dl/hora
Desaparición	Hacia el 8º día (14º día si prematuro)	Más de una semana o aumenta
Otros síntomas	Raro	Frecuente
Circunstancias asociadas	No	Raro

HIPERBILIRRUBINEMIA DIRECTA

Bilirrubinemia directa > 1 mg/dl si la bili es menor o igual a 5 mg/dl.

Bilirrubinemia directa $> 20\%$ del valor total

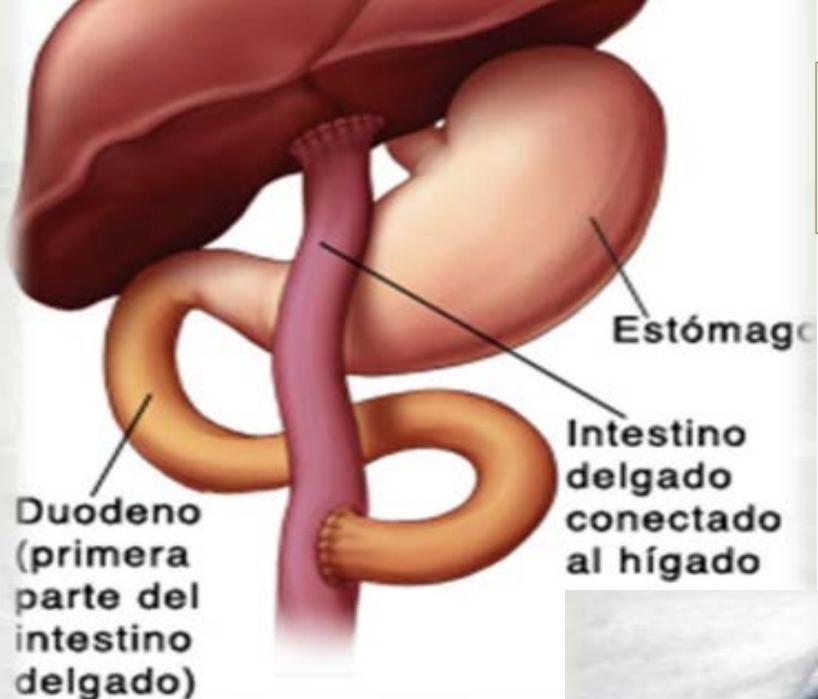
1. **Colestasia**
2. **ITU o sepsis**
3. **Hepatitis**
4. **Hipotiroidismo**
5. **Galactosemia**

Portoenteroanastomosis

- Descrita en 1959
- **< 60 días, 70% reestablece el flujo biliar**
- **>90 días, solo 20%**

Trasplante hepático

BT<2mg/dl al tercer mes POP buen pronóstico para sobrevivir con hígado nativo



Portoenteroanastomosis Kasai



	1	<p>Por favor, escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1.º mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.</p> <p>El color de la materia fecal de mi hijo se parece al n.º _____ Fecha _____</p> <p>Datos Nombre y apellido del niño:</p> <p>HC N.º: Fecha de nacimiento: Hospital donde nació: Nombre de la madre: Fecha de control:</p> <p>Para completar por el médico</p> <p>Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observe si el niño presenta: Ictericia (no, moderada o severa).</p> <p>_____</p> <p>Color de la materia fecal, comprobada por el médico. N.º _____. Fecha _____</p>
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
	7	
	8	
<p>Si el n.º corresponde del 1 al 4, por favor, comuníquese lo antes posible con la Sección Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional P.A. Posadas, V. Sto. Haedo, provincia de Buenos Aires, teléfono (011) 4469-9300 int. 1151 Fax: (011) 4469-9220</p>		

KERNICTERUS

1. Secuela crónica y permanente de la toxicidad de la bilirrubina.
2. La bilirrubina no conjugada cruza la BHE y tiñe los ganglios basales.
3. El nivel de toxicidad es variable y depende de los factores de riesgo:
 - a) Prematurez
 - b) Asfixia
 - c) Acidosis
 - d) Infecciones graves
 - e) Estados de hipoperfusión

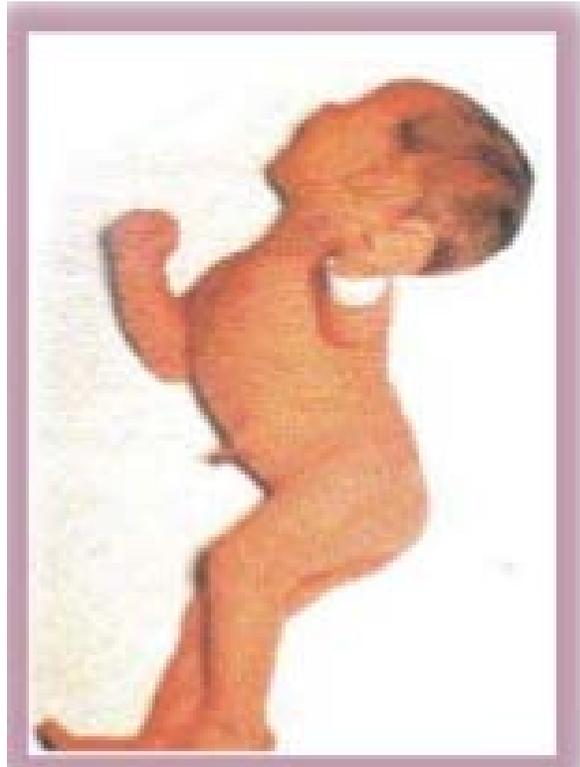
KERNICTERUS

FASE 1	primeros 2 días con mala succión, llanto agudo, hipotonía, compromiso de conciencia y convulsiones.
FASE 2	desde el tercero al séptimo día con hipertonía extensora, opistótonos y fiebre.
FASE 3	después del séptimo día con hipertonía y parálisis cerebral.

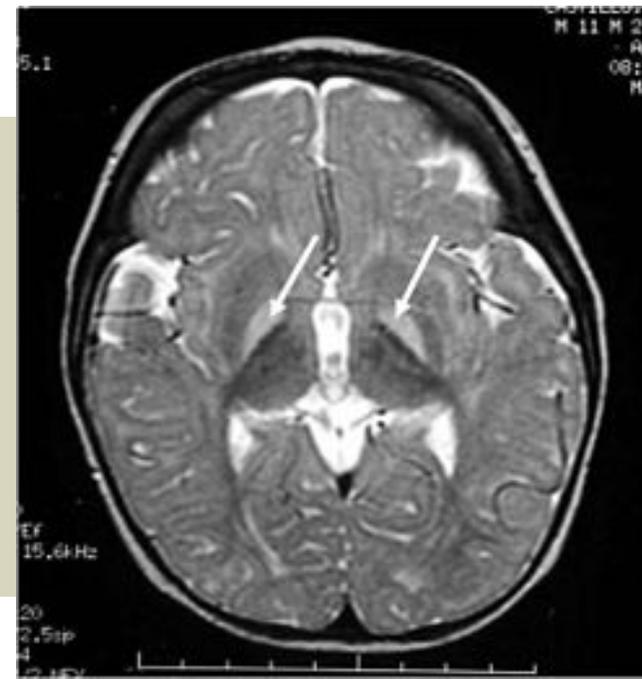
Si no se reducen las concentraciones de bilirrubina, aumentará la morbilidad a largo plazo:

1. Daño neuronal irreversible a nivel de hipocampo y cerebelo.
2. Primer año de vida: retraso del desarrollo psicomotor y alteraciones auditivas.
3. Después del primer año: parálisis cerebral, coreoatetosis y retraso cognitivo.

KERNICTERUS



ΟΠΙΣΤÓΤΟΝΟΣ



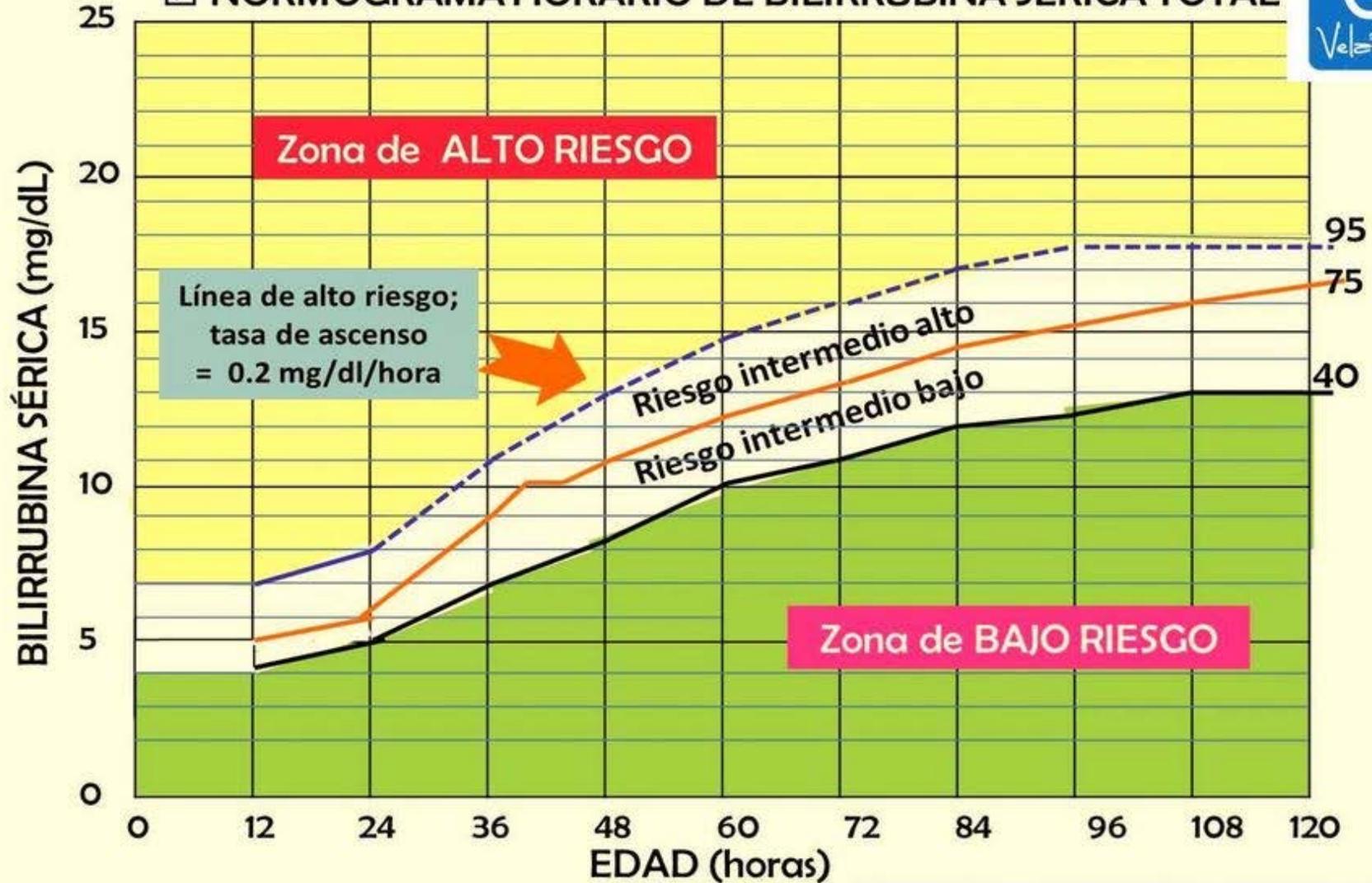
FACTORES DE ALTO RIESGO EN RN \geq 35 SEMANAS

1. Bilirrubina en zona de riesgo
2. Ictericia dentro de las primeras 24 horas.
3. Incompatibilidad ABO con TCD (+)
4. 35 a 38 semanas de EG
5. Antecedente de hermanos en fototerapia
6. Cefalohematoma o muchas equimosis
7. Mala lactancia

Se puede dar el alta y citar a control a las 24 o 48 horas con examen de bilirrubina total de control.



☑ NORMOGRAMA HORARIO DE BILIRRUBINA SÉRICA TOTAL



- ✓ Zona de riesgo intermedio bajo: entre percentilo → 40-75.
- ✓ Zona de riesgo intermedio alto: entre percentilo → 75-95.

NORMOGRAMA DE BHUTANI

MANEJO

1. En caso de ictericia durante las primeras 24 horas de vida o ictericia excesiva para las horas de vida → solicitar bilirrubina.
2. En un RN en quién aumenta la bilirrubina rápidamente sin explicación → solicitar grupo ABO, Rh, test de Coombs directo, Hemograma con frotis y bilirrubina, esta última cada 4,6 y 24 horas.
3. En caso de detectarse hiperbilirrubinemia de predominio directo → solicitar examen de orina, búsqueda de sepsis, evaluar colestasia y TORCH.
4. En caso de hiperbilirrubinemia después de la tercera semana de vida → solicitar bilirrubina, revisar TSH/PKU o repetirlo y pensar en galactosemia.

TRATAMIENTO ICTERICIA DEL PRIMER TRIMESTRE

1. **Fototerapia:** convierte la bilirrubina no conjugada en un compuesto hidrosoluble llamado lumirrubina, la cual será excretado por vía digestiva. Es muy efectiva.

2. **Exsanguíneo transfusión:** procedimiento que dura más de 40 minutos donde se hace un recambio completo de sangre. Se reponen 2 volemias de banco de sangre. Utilizado sólo en casos de emergencia.

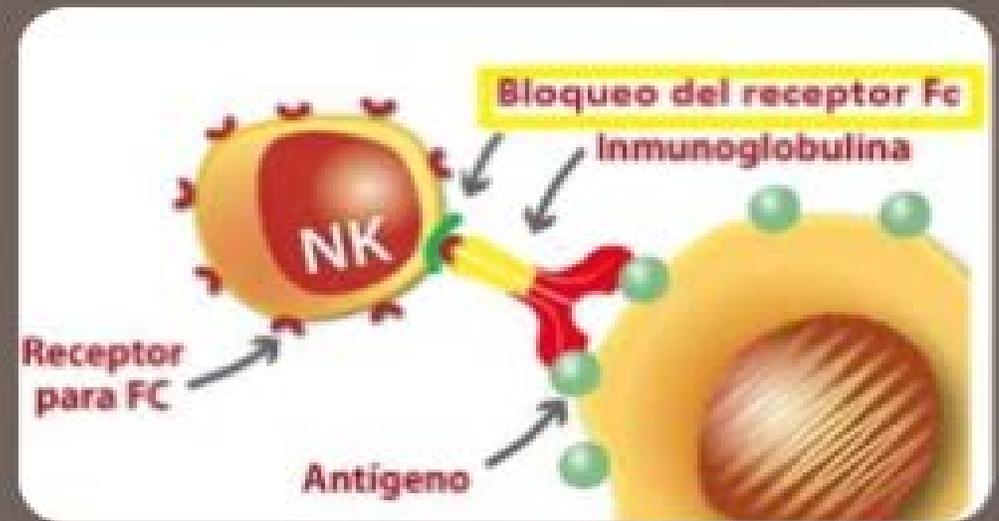
3. **Agentes farmacológicos:** fenobarbital o gamaglobulina EV para bloquear al sistema retículo endotelial.

Mecanismos de acción de la gammaglobulina

Bloqueo del receptor Fc

Mecanismo propuesto:

- Bloqueo del receptor Fc en macrófagos y otras partes del sistema reticuloendotelial.
- Pueden también estar involucrados cambios en la afinidad del receptor





FOTOTERAPIA

1. Depende del espectro de luz: la bilirrubina es un pigmento amarillo y absorbe mejor la luz azul. Se usan lámparas que emiten luz entre los 460 y 490 nm para que sea efectivo.
2. Influye la distancia del niño a la lámpara y la superficie corporal.
3. Se espera una disminución de bili 0,5 mg/dl/hora.
4. Se mantiene por 24 a 48 horas.

FOTOTERAPIA

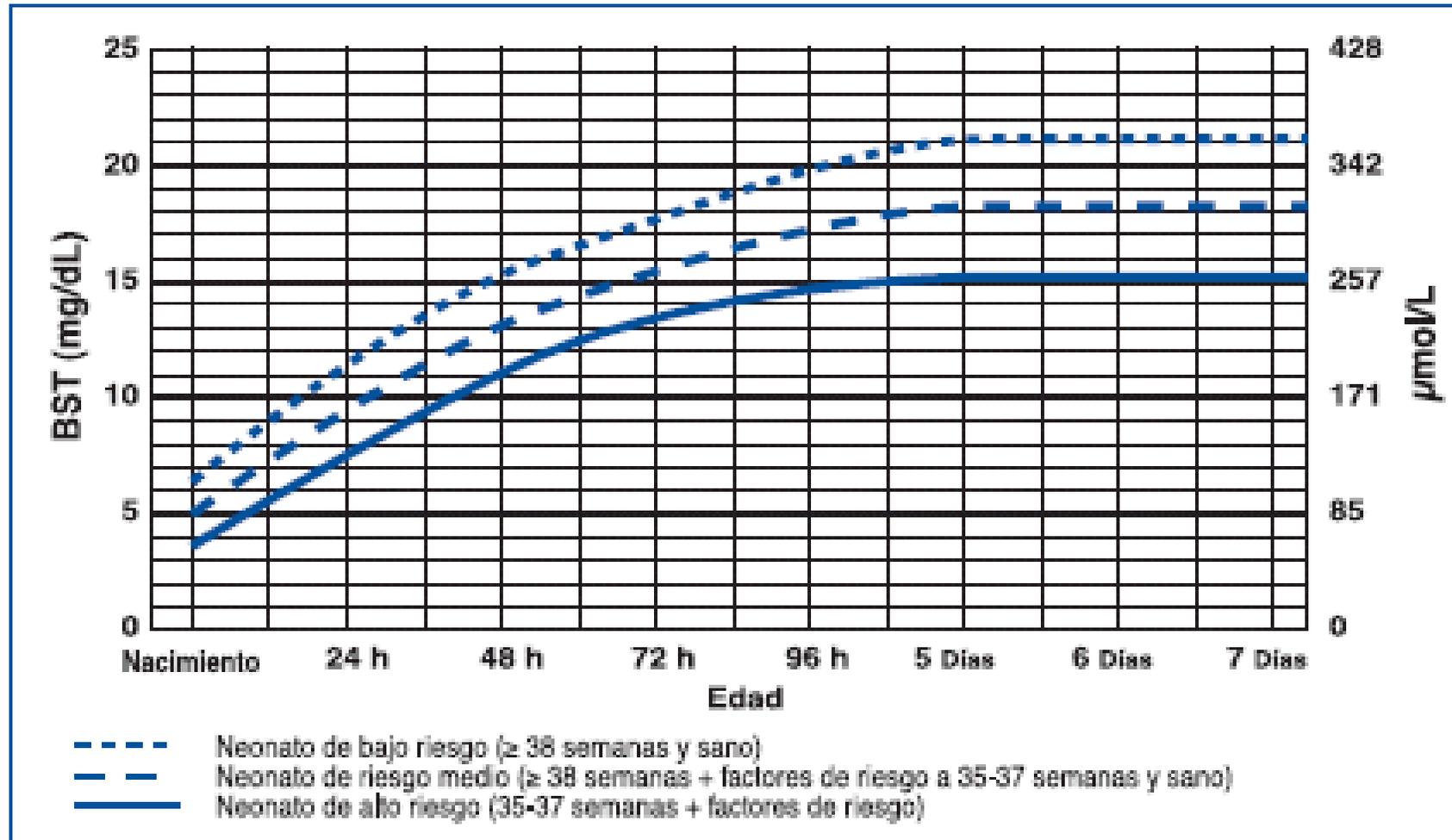
CUIDADOS

1. Protección ocular
2. Puede interrumpirse para alimentación
3. Control de temperatura de hidratación.
4. La madre puede estar al lado.

EFECTOS ADVERSOS

1. Bebé bronceado: en caso de hiperbilirrubinemia directa.
2. Contraindicado en porfiria.
3. Eritema transitorio.
4. Deposiciones más fluidas.
5. Deshidratación.

Figura # 4. Guía para iniciar fototerapia en neonatos mayores a las 35 semanas de gestación*



* Modificado de las recomendaciones de la AAP 2004. Ref.# 2

**BST: Bilirrubina sérica total. No sustraer la bilirrubina conjugada.



EXSANGUÍNEO TRANSFUSIÓN

1. Es una emergencia médica y debe ser realizada en UCIN por personal entrenado.

2. Se remueve la bilirrubina y anticuerpos de la circulación fetal, retirando alícuotas pequeñas de sangre y reemplazándola con sangre donada a través de uno o dos catéteres.

3. Debe hacerse de inmediato si hay signos iniciales de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

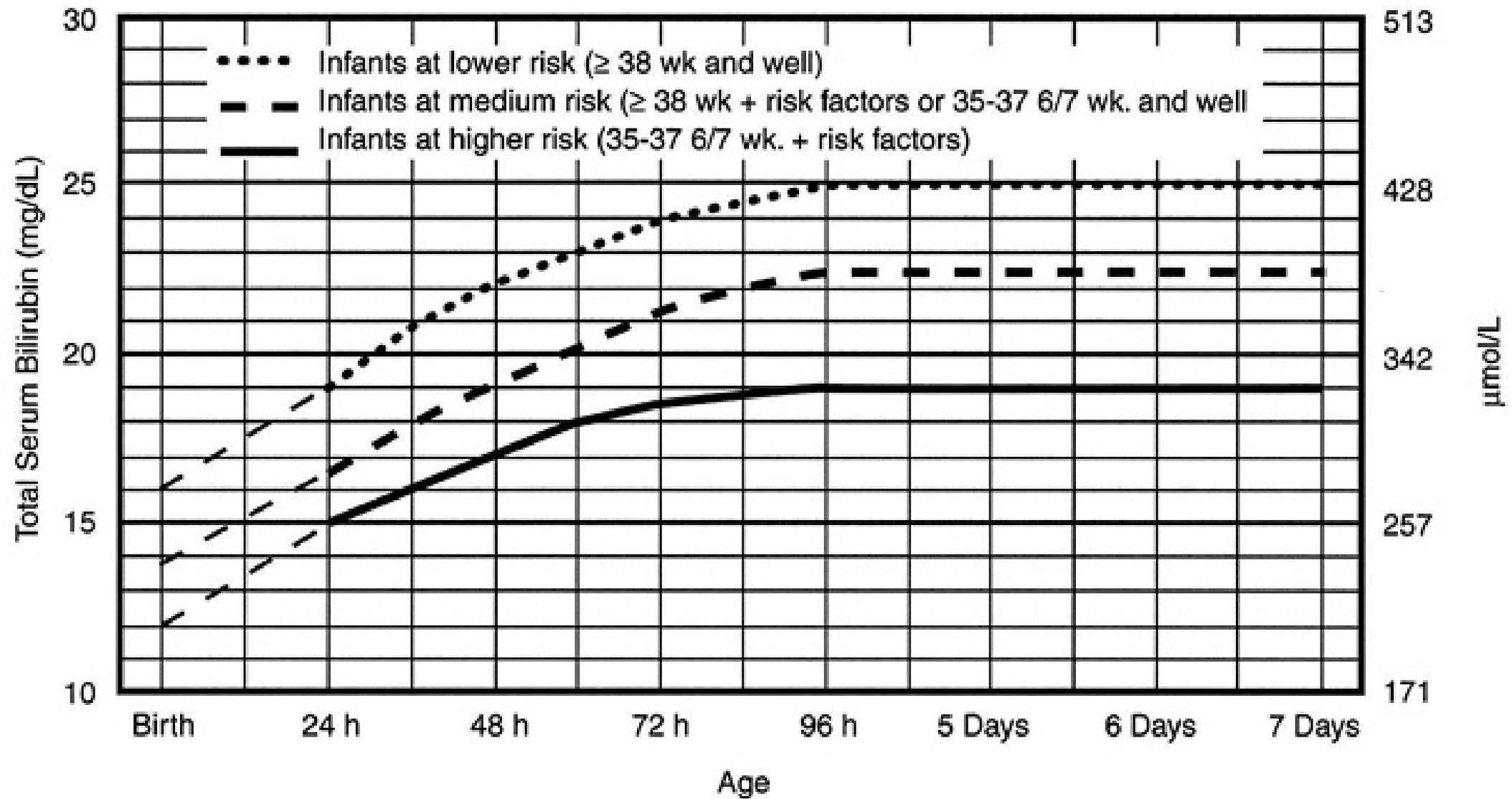
EXSANGUÍNEO TRANSFUSIÓN

INDICACIONES

1. RN 48 horas vida, de alto riesgo, con bilirrubina sérica total mayor a 17 mg/dl.
2. RN 48 horas vida, de bajo riesgo, con bilirrubina sérica total mayor a 22 mg/dl.
3. Todo recién nacido con bilirrubina sérica total mayor a 25 mg/dl.
4. Todo recién nacido con signos encefalopatía.

COMPLICACIONES (12%)

1. Infección
2. Trombosis de la vena porta
3. Alteraciones HE.
4. Trombocitopenia
5. Enterocolitis necrotizante.



1. Promover la lactancia materna.
2. Medir la bilirrubinemia en RN que están ictericos en las primeras 24 horas de vida.
3. Entender que la evaluación visual es poco confiable, pedir bilirrubinemia en caso de duda.
4. Comparar el nivel sérico de bilirrubina total con las horas de vida.
5. Evaluar factores de riesgo en todo RN antes del alta y realizar seguimiento a las 24- 48 horas.
6. Todo niño nacido entre las 35 a 37 semanas, es de alto riesgo.
7. Educación parental.

CONSIDERACIONES IMPORTANTES