



Hiperbilirrubinemia neonatal

Interno: Daniel Avendaño

Tutor: Dr. Gerardo Flores

Hoja de Ruta

1- Definición

2- Epidemiología

3- Metabolismo de la bilirrubina

4- Condición fisiológica y patológica

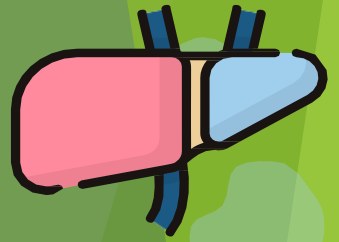
5- Complicaciones

6- Tratamiento

7- Fototerapia

8- 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.

75% de los RN en edad pediátrica.

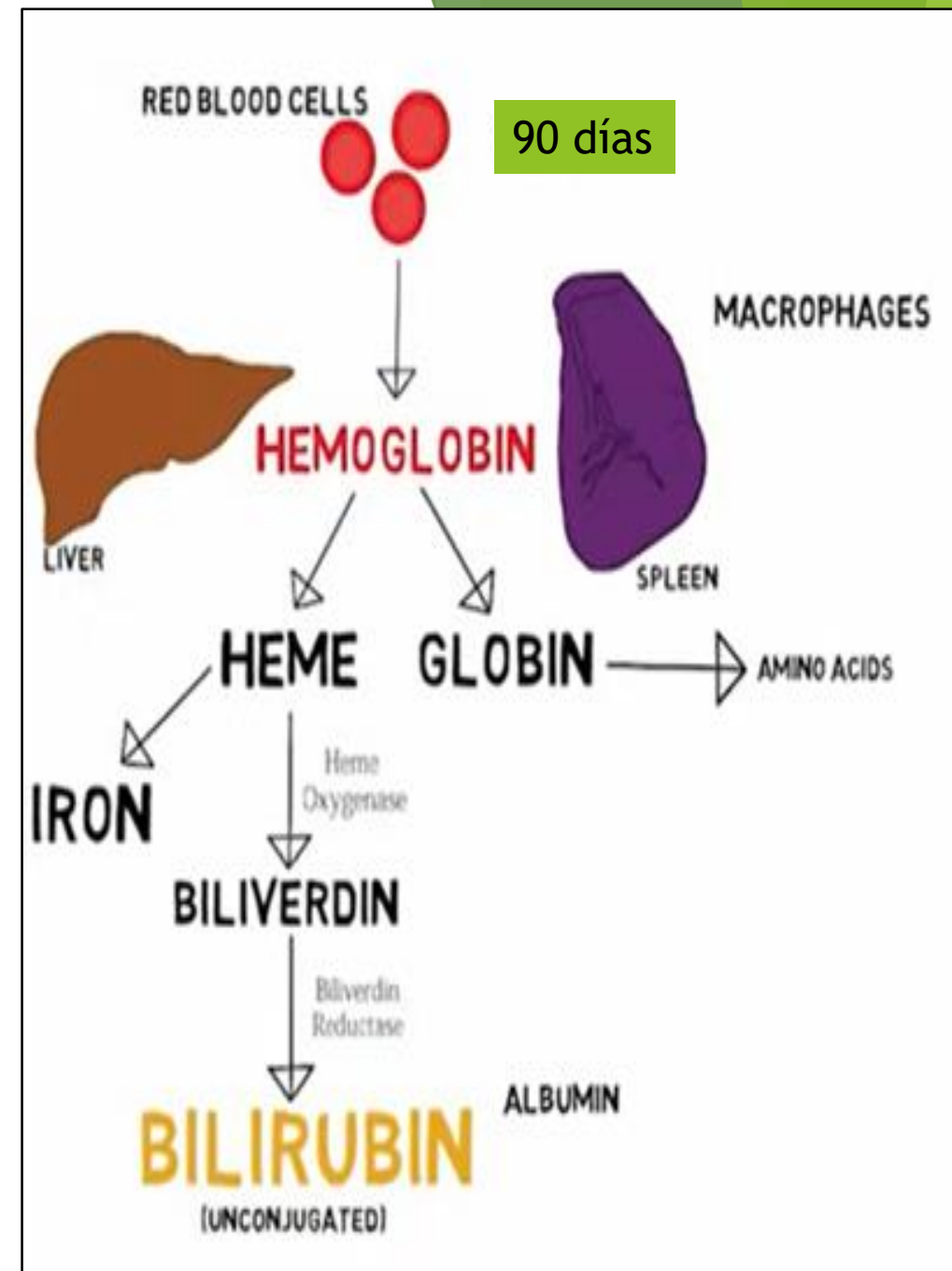
Se presenta en el 2° día de vida de forma fisiológica hasta en un 80% de los prematuros y en un 60% de los de término.

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.

Metabolismo de la bilirrubina

- 75% destrucción normal de los glóbulos rojos.
- 25% proviene: eritropoyesis inefectiva, destrucción de precursores inmaduros, componente hemo libre no hemoglobina.

- 1- GR se metabolizan en hígado y bazo.
- 2- Liberación de hemoglobina.
- 3- Se descompone en globina y **grupo hem**.
- 4- grupo hem → hierro / biliverdina.
- 5- Biliverdina → bilirrubina (no conjugada/ indirecta).
- 6- Transporte bilirrubina.
- 7- Hígado.



Metabolismo de la bilirrubina

8- Conjugación.

9- Canales biliares.

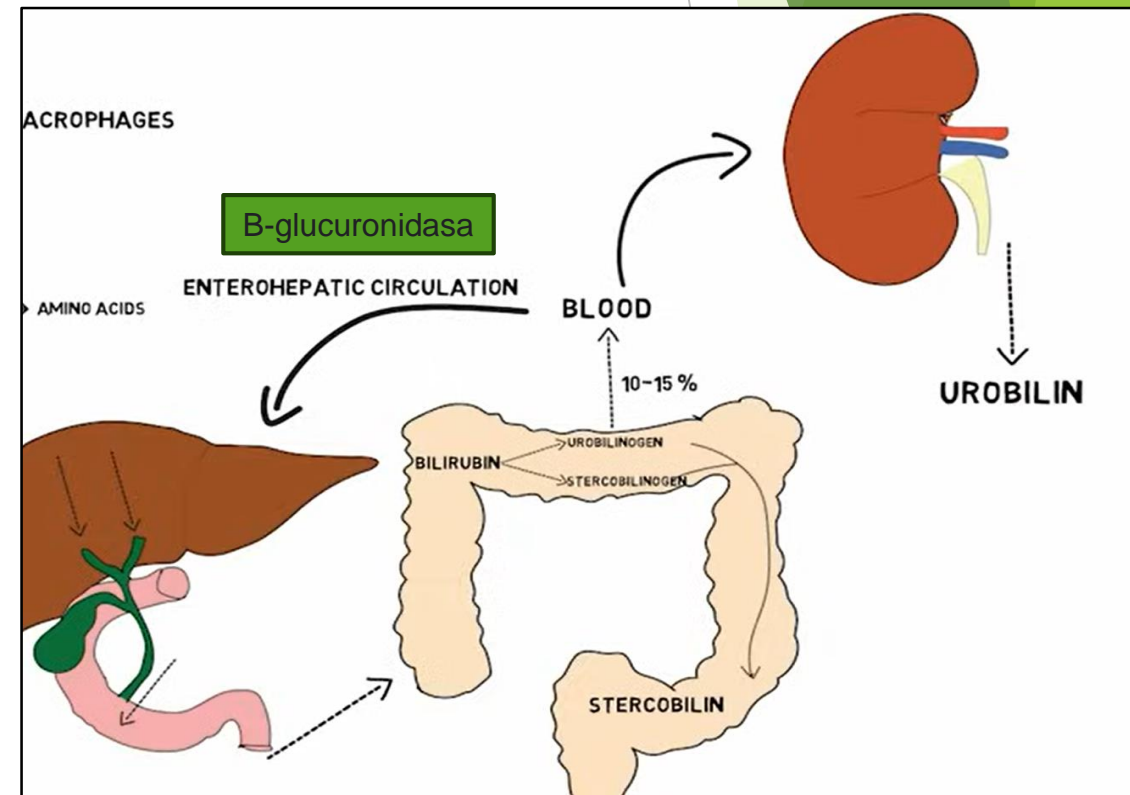
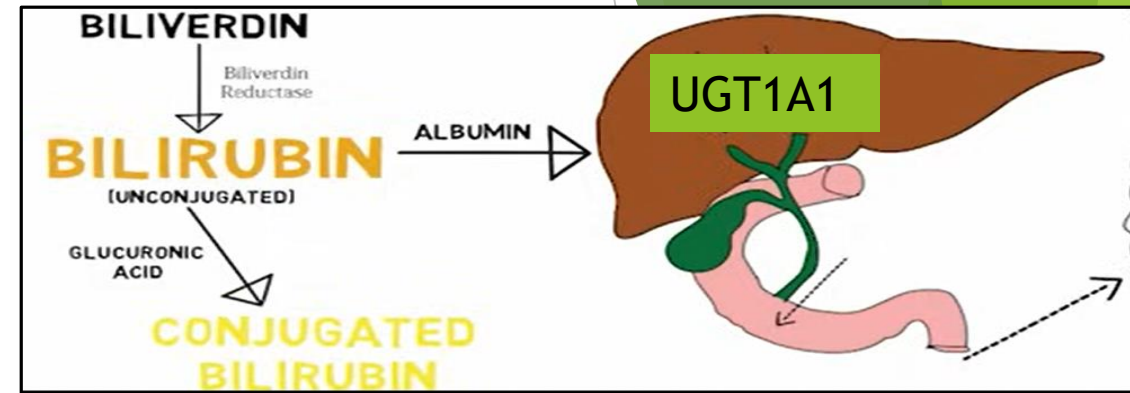
10- Colon.

11- Vía renal.

12- Un 10% -15% vuelve a la sangre.

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

↳ Cruza la BHE → Toxicidad SNC → Kernicterus

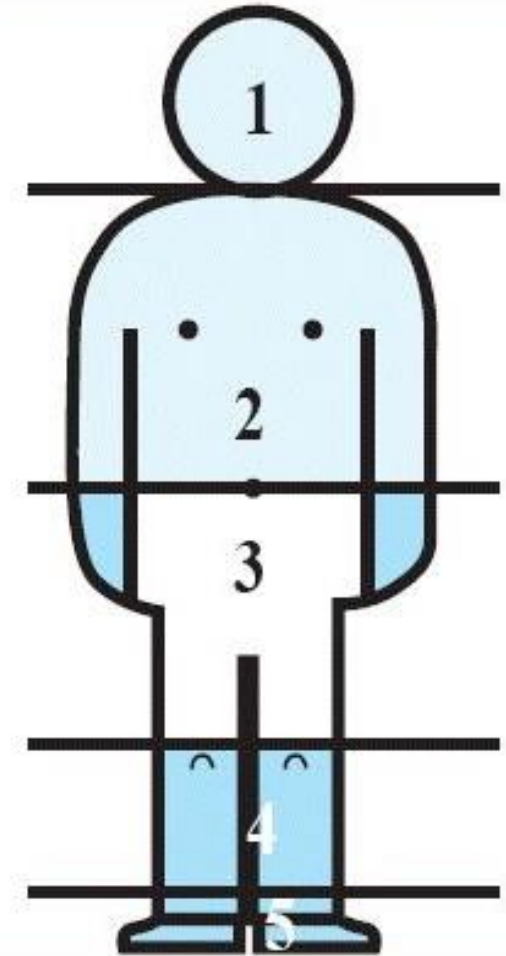


Clínica de la ictericia

- 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



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

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 <15mg/dl

Ictericia patológica

- Hiperbilirrubinemia predominio directo
- Ocurre (<24h)
- Duran más de una semana
- Bilirrubinemia total >17 mg/dL
- Sube muy rápido > 1mg/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 fisiológica RN

CAUSAS:

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

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

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

- Debido a la ausencia de la placenta
- Menor cantidad y actividad de la enzima **UGT1A1**

- **Aumento de la circulación enterohepática:**

- β -glucuronidasa



Entre las 30 y 40 semanas de gestación es un 1% de la concentración en el adulto.

Resumen de factores que predisponen a la hiperbilirrubinemia neonatal:



- Mayor número de GR.
- Menor sobrevida 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

- Se relaciona con una hipoalimentación que trae consigo **leve deshidratación, retraso del meconio y aumento de la circulación enterohepática.**
- Evaluar la lactancia materna:
 - 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.

Tardía

- Desde la segunda hasta la 6ª semana de vida.
- 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.

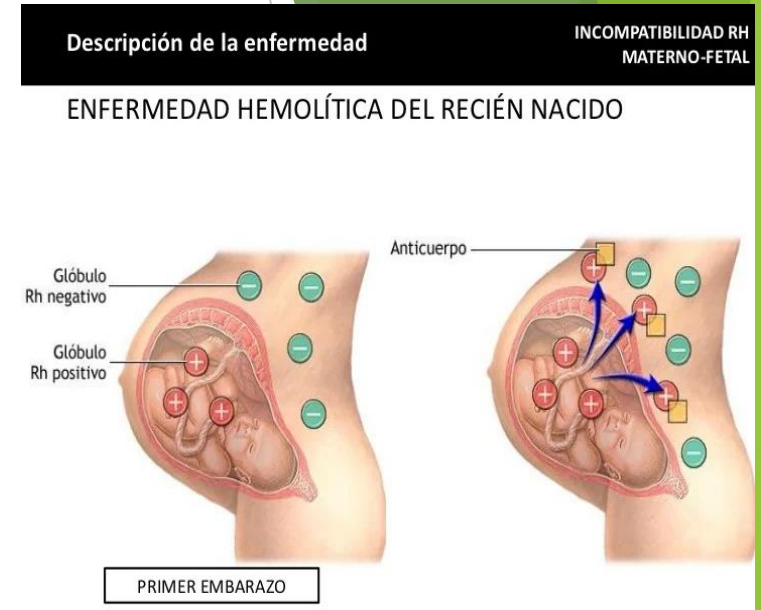


Hiperbilirrubinemia patológica

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.



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

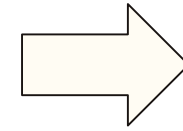
c. Infección → asociadas a ictericias de predominio directo

- 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.

¿Cuándo preocuparse y qué exámenes hacer?

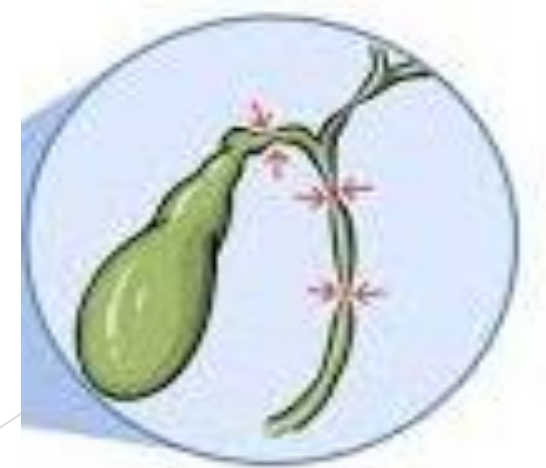
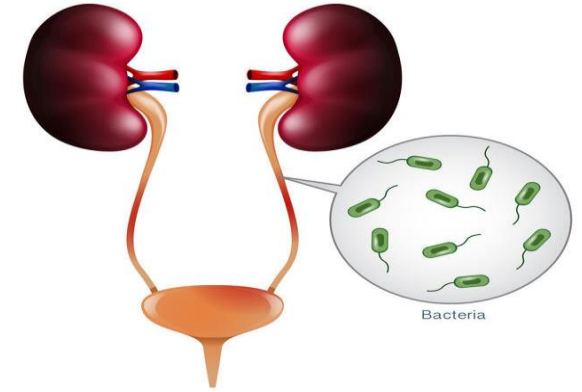
	EXAMENES A SOLICITAR
Ictericia en las primeras 24 horas	-Bilirrubinemia total
Ictericia que parece excesiva para la edad, por ejemplo, una ictericia de palmas y plantas a los 2 días de vida	-Bilirrubinemia total
RN en quien la bilirrubina aumenta rápidamente sin explicación dada por la clínica o la historia	-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 ictericia neonatal

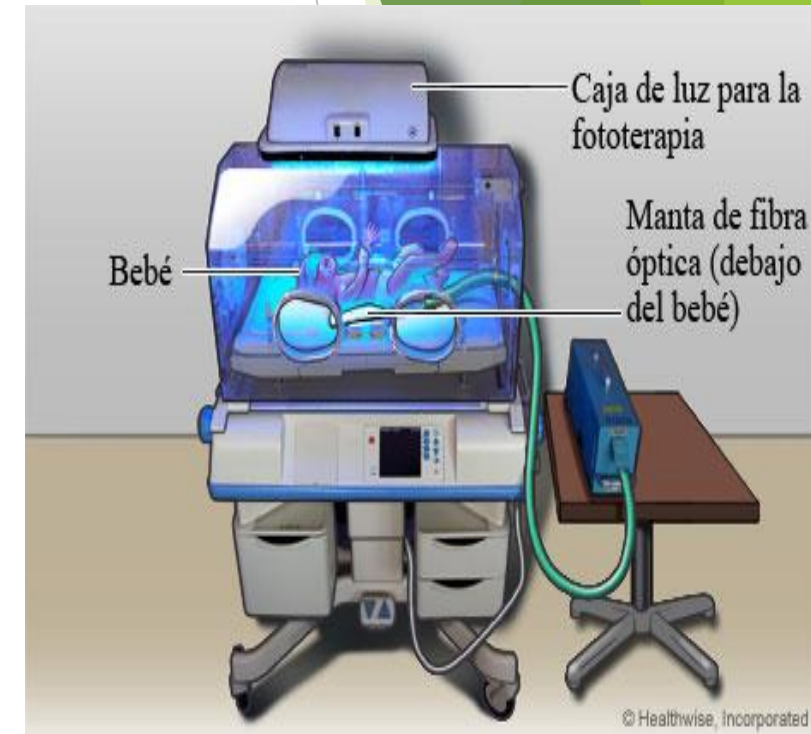
Fototerapia:

Convierte la bilirrubina no conjugada (liposoluble) en un compuesto hidrosoluble que puede ser excretado sin pasar por el sistema de conjugación hepática.

Esta transformación se produce un proceso de **isomerización**.

Mecanismo de acción:

- Isomerización estructural: bilirrubina se convierte en **lumirrubina** que es un compuesto hidrosoluble, se elimina más rápido, mediante una reacción irreversible.
- Isomerización configuracional: Fotobilirrubina, compuesto hidrosoluble, se elimina lento, reacción reversible.
- Fotooxidación: pequeñas cantidades de bilirrubina son oxidadas, formando moléculas que se eliminan por la orina. Lento y contribuye muy poco a la eliminación.



Fototerapia

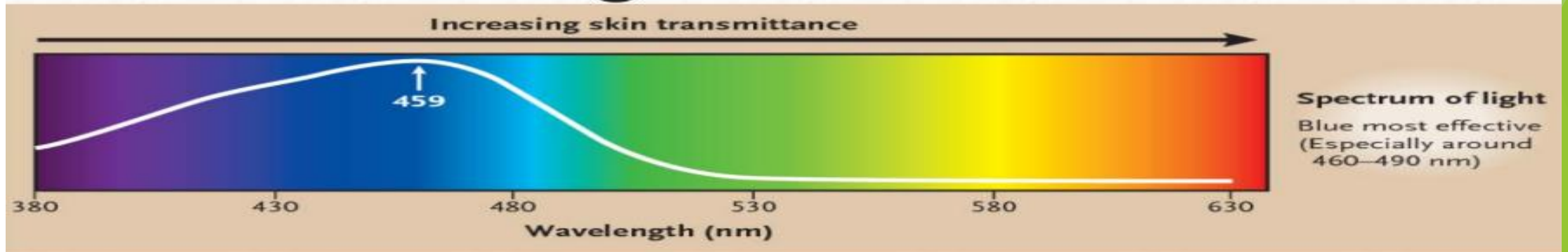
► La dosis de la fototerapia es la que determina la rapidez que actúe y esta depende de:

1. Distancia entre la luz y el RN: se ha disminuido la distancia a la cual se coloca la fototerapia a 10 ó 15 cm (antes se colocaba a 20 cm).
2. Longitud de onda.
3. Intensidad de la luz (irradiancia).
4. Superficie corporal expuesta.

Espectro de luz:

- El espectro de absorbanza de la bilirrubina unida a la albumina (línea blanca) se muestra superpuesto al espectro de la luz azul visible.
- La transmitancia de la piel aumenta al aumentar la longitud de onda, las mejores longitud de ondas para usar están en el rango de 460-490nm.
- La dosis de luz se afecta por la distancia del niño a la lampara y por la superficie expuesta.
- Se espera una disminución de 0.5 -1 mg/dl por hora durante las primeras 4-8h de terapia.

Longitud de onda



Cuidados de la fototerapia

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



Factores adversos

- Bebe bronceado: cuando hay hiperbilirrubinemia directa.
- Eritema transitorio de la piel.
- Depositiones más fluidas.
- Deshidratación.
- Daño retiniano.
- Trastornos del sueño.



Fototerapia

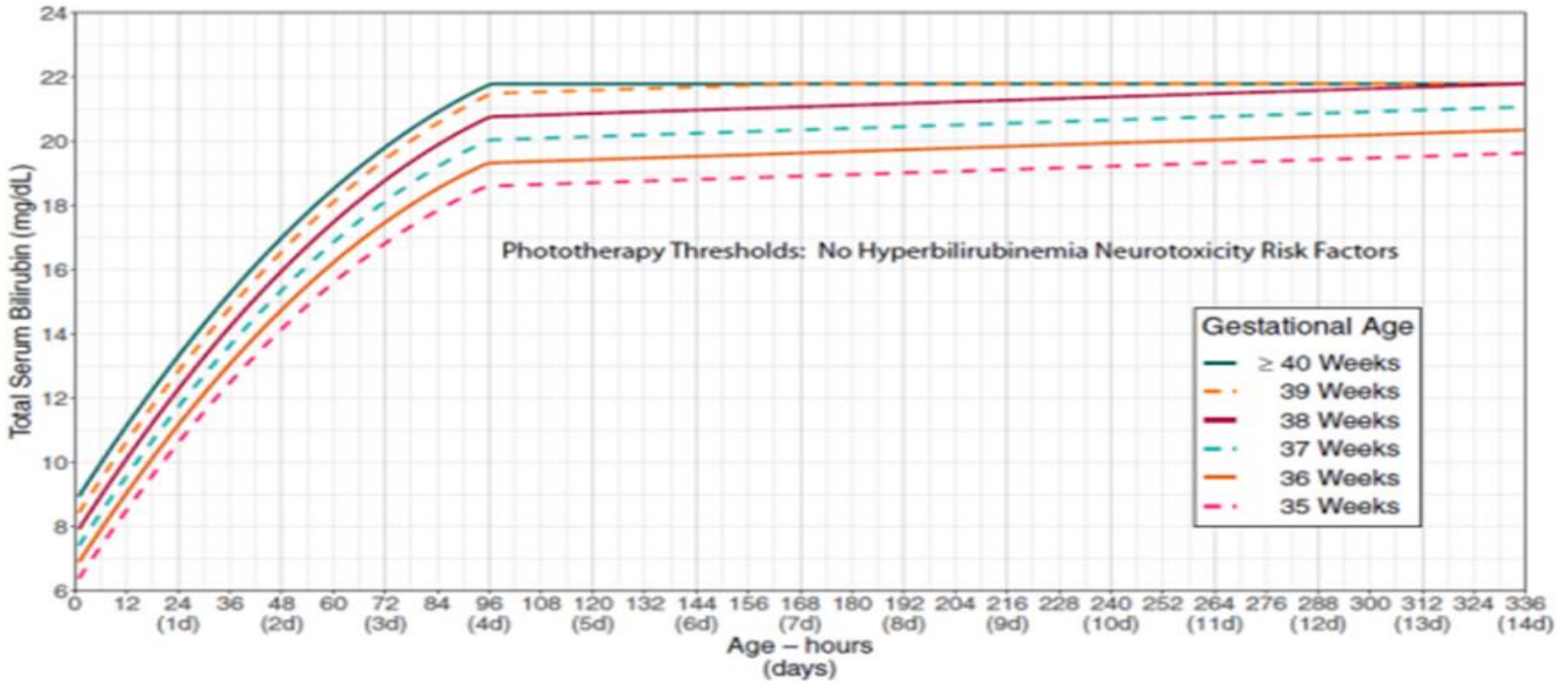
Efectos a largo plazo

1. Se asoció positivamente con el riesgo de trastornos alérgicos, especialmente alergias alimentarias.
2. Pequeño aumento en el riesgo de convulsiones infantiles (especialmente entre los niños) que recibieron fototerapia en el período neonatal.
3. Una duración más prolongada de la fototerapia es un predictor de retraso en el desarrollo neurológico, por lo que es prudente evitar períodos prolongados de fototerapia.
4. El mayor riesgo de cáncer en niños previamente expuestos a fototerapia puede estar relacionado con la hiperbilirrubinemia en sí, la fototerapia o una combinación de ambas.

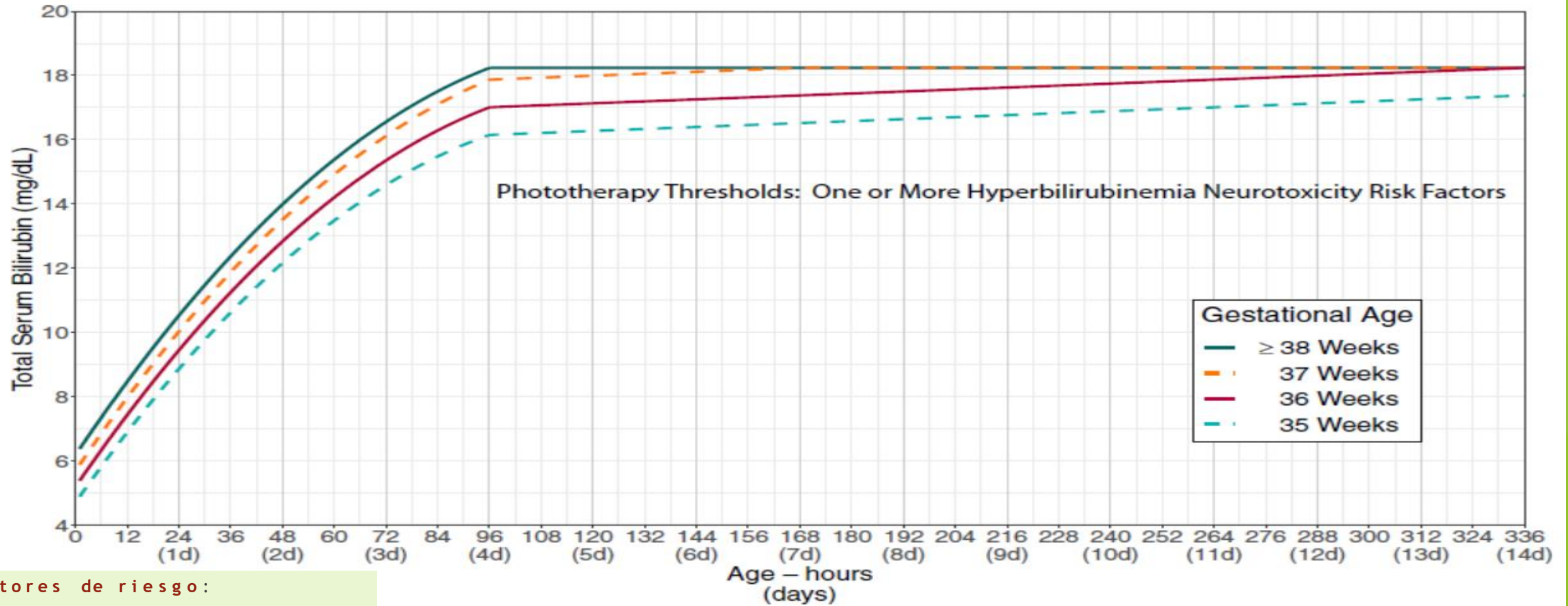
Suspensión:

- Una vez que la bilirrubina sérica haya descendido a un nivel de 2 mg/dl por debajo del umbral para inicio de fototerapia.

Curva de fototerapia sin factores de riesgo



Curva de fototerapia con factores riesgo



Factores de riesgo:

- Asfixia
- Inestabilidad térmica
- Déficit de G6PD
- Letargia significativa
- Albúmina < 3.0 g/dl
- Bilirrubina en zonas de riesgo

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.

Indicaciones:

- Hidrops fetal inmune
- Neonatos que muestran signos de encefalopatía aguda
- Fracaso de fototerapia intensiva

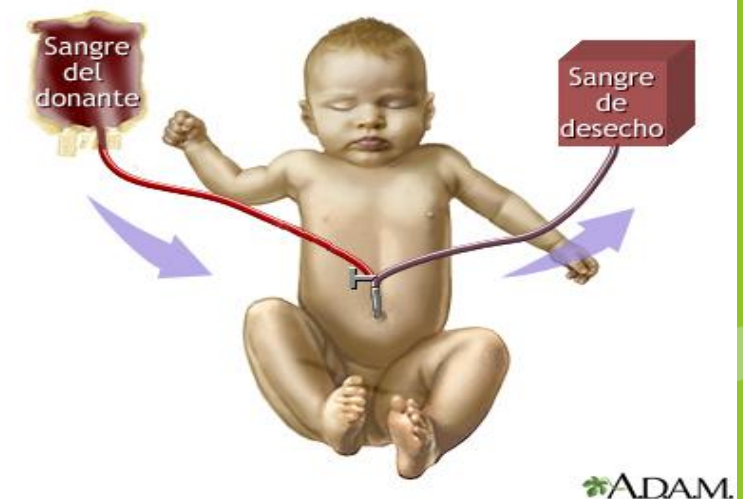
Mecanismo: Se remueve la bilirrubina y los anticuerpos de la circulación retirando alícuotas pequeñas de sangre del paciente y reemplazandola con sangre donada a través de uno o dos catéteres.

Tratamiento Farmacológico

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



Se usa cuando a pesar de la fototerapia intensiva, la bilirrubinemia sigue en aumento y este en 2 o 3 mg/dl del nivel de ET.



Exanguinotransfusión

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.

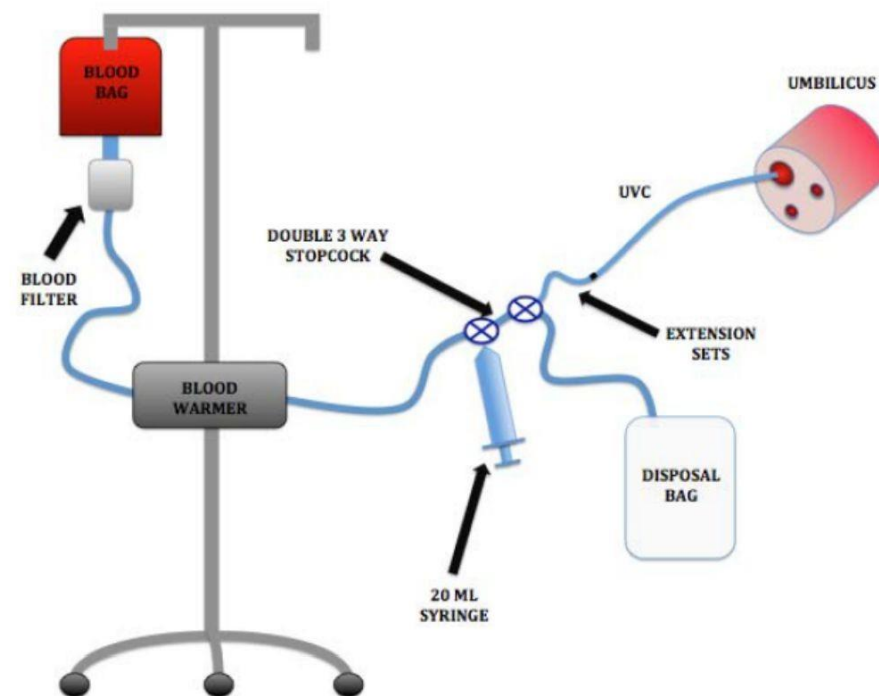
Técnica

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

1. ET por vena umbilical: se realiza la extracción y la inyección por catéter en vena umbilical.
2. 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)
3. La duración usual es de 1 a 2 h.

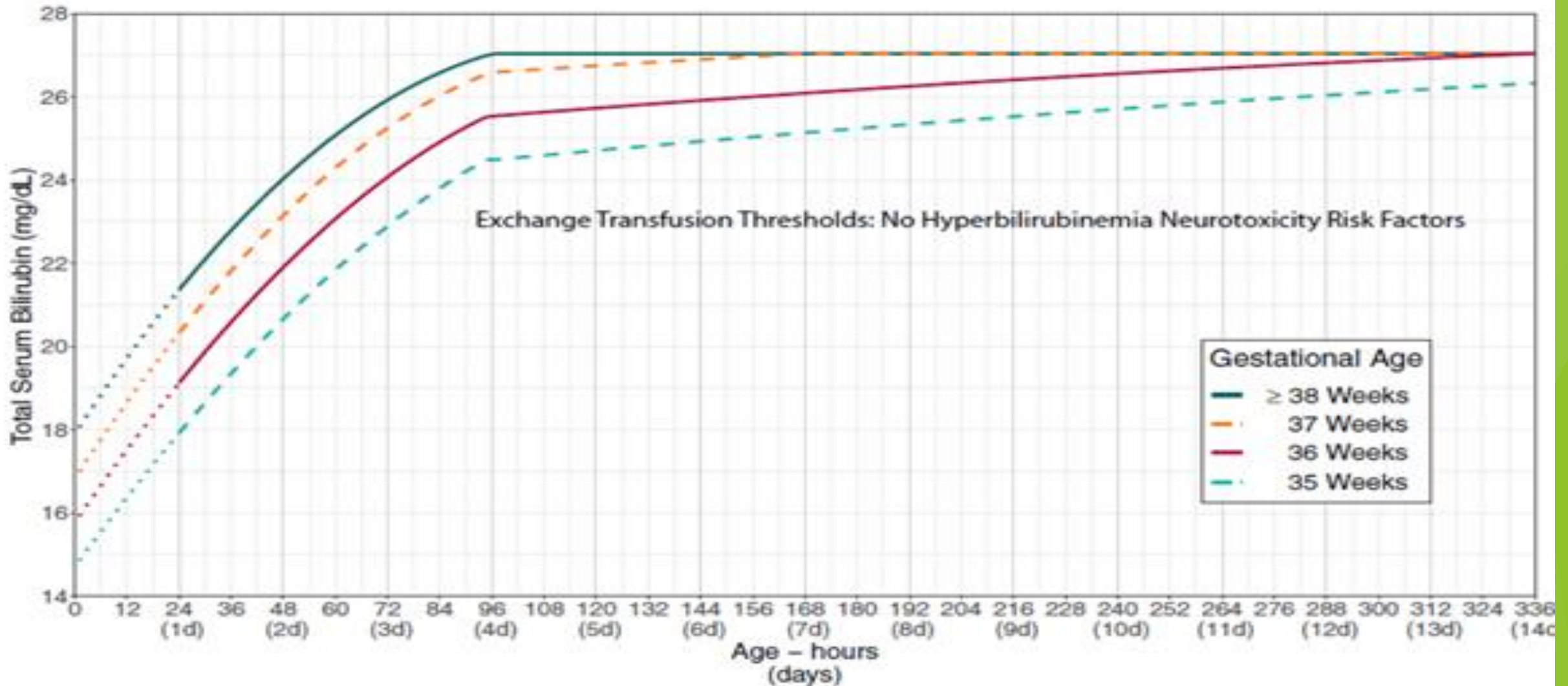
Diagram

Venous/Venous Route

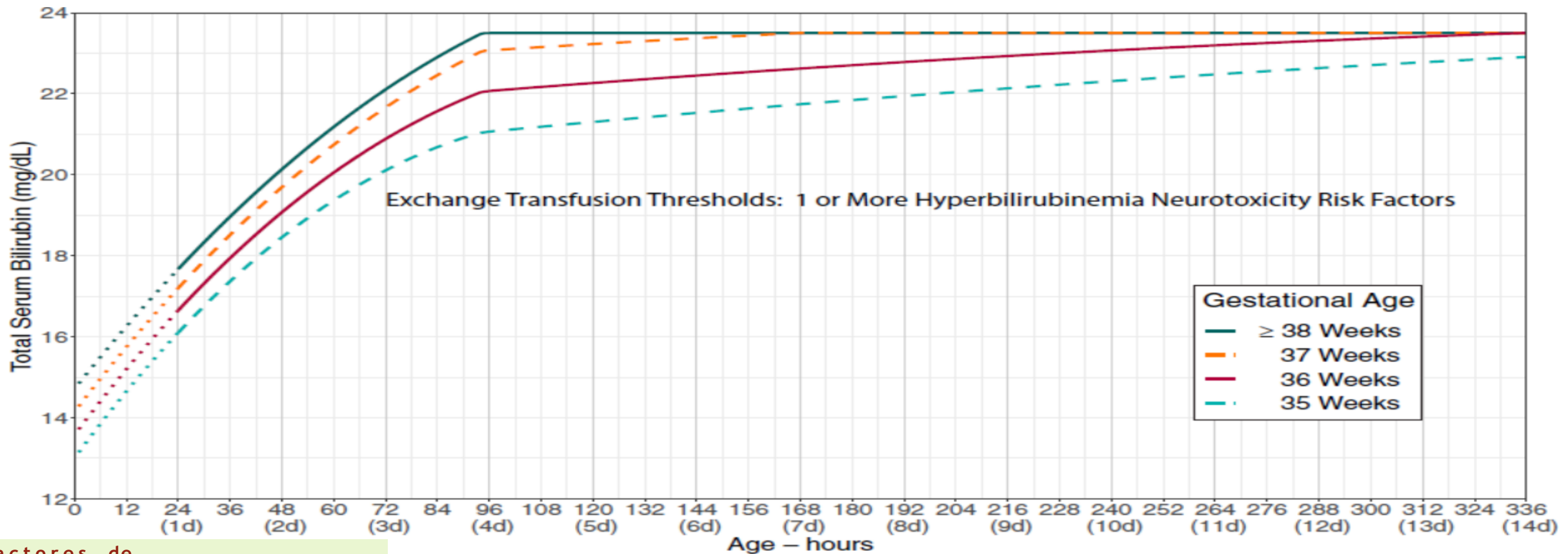


Peso del paciente	Alicuota (ml)
3 kg	20
2 – 3 kg	15
1 – 2 kg	10
850 g a 1 kg	5
<850 g	3

Curva de exanguinotransfusión sin factores de riesgo



Curva de exanguinotransfusión con factores de riesgo



Factores de riesgo:

- Asfixia
- Inestabilidad térmica
- Sepsis
- Letargia significativa
- Albúmina < 3.0 g/dl
- Bilirrubina en zonas de riesgo

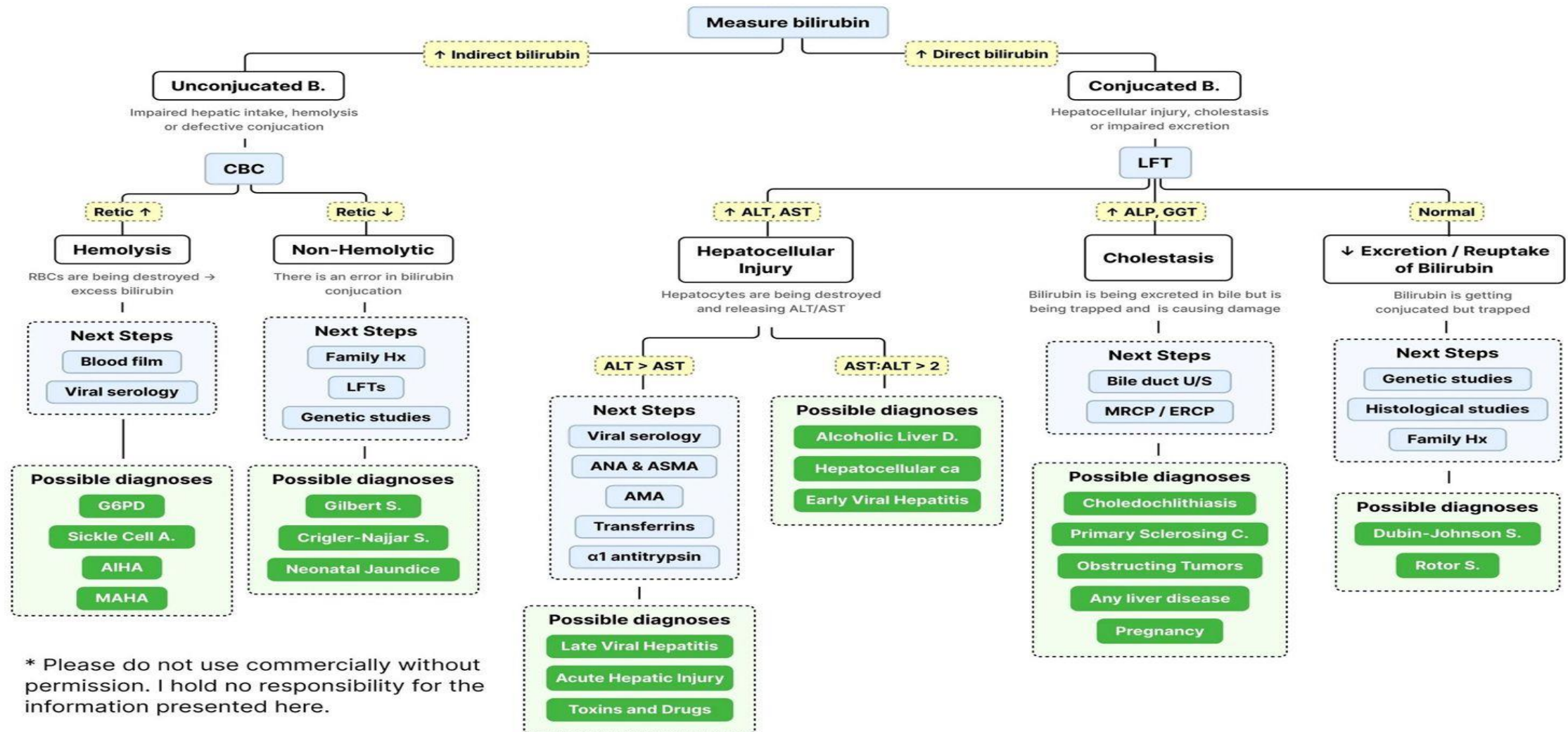
Conclusión

- ▶ 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.

The image shows the user interface of the BiliApp. At the top, there is a red header with the text "BiliApp". Below the header, there is a dropdown menu for "Edad Gestacional" (Gestational Age). Underneath, there is a text input field for "Fecha Nacimiento:" (Birth Date). A toggle switch allows switching between units: "µmol/L" (selected) and "mg/dL". Below this, there is a checkbox for "Factor De Riesgo Para Neurotoxicidad 1" (Neurotoxicity Risk Factor 1). There are two input fields for bilirubin levels, both labeled "mg/dL" and "Fecha:" (Date). The first is labeled "Bilis Actual" (Actual Bilirubin) and the second is labeled "Previa (Opc.)" (Previous (Optional)). At the bottom, there are radio buttons for "AAP 2022" and "NICE 2016", and a "Calcular" (Calculate) button. The bottom navigation bar has "Inicio" (Home) and "INFO 1" buttons.

Resumen

A SHORT GUIDE TO Jaundice Differential Diagnosis*



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 exsanguineotransfusion 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.
- Neopuertomontt.com.http://www.neopuertomontt.com/ReunionesClinicas/hiperbilirrubinemia.pptx_Amaro.pdf
- Guías clínicas de neonatología : Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation Article in PEDIATRICS · August 2022