

Hiperbilirrubinemia Neonatal

Interno Matias Alvarado Mansilla.
Internado Pediatría 2025 HPM.
Servicio de Neonatología.
Docente tutor: Dr Gerardo Flores.



Contenidos

- 1.- Definición.
- 2.- Epidemiología.
- 3.- Metabolismo de la Bilirrubina.
- 4.- Ictericia Fisiologica del RN.
- 5.- Ictericia patologica del RN.
- 6.- Clinica
- 7.- Complicaciones.
- 8- Tratamiento.
- 9.- Fototerapia.
- 10.- Exsanguinotransfusión.
- 11.- Conclusión





Introducción



Definición y conceptos generales

- ✓ **Definición Hiperbilirrubinemia:** Aumento de los niveles de bilirrubina total en sangre > o igual a 2 mg/dl debido a un desequilibrio entre la producción y eliminación de bilirrubina.
- ✓ **Definición de Ictericia:** Coloración amarillenta de la piel y mucosas producido por la fijación de bilirrubina, se manifiesta con **valores sobre 5-7 mg/dl.**
- ✓ Principal problema de riesgo es el Kernicterus.

Epidemiología

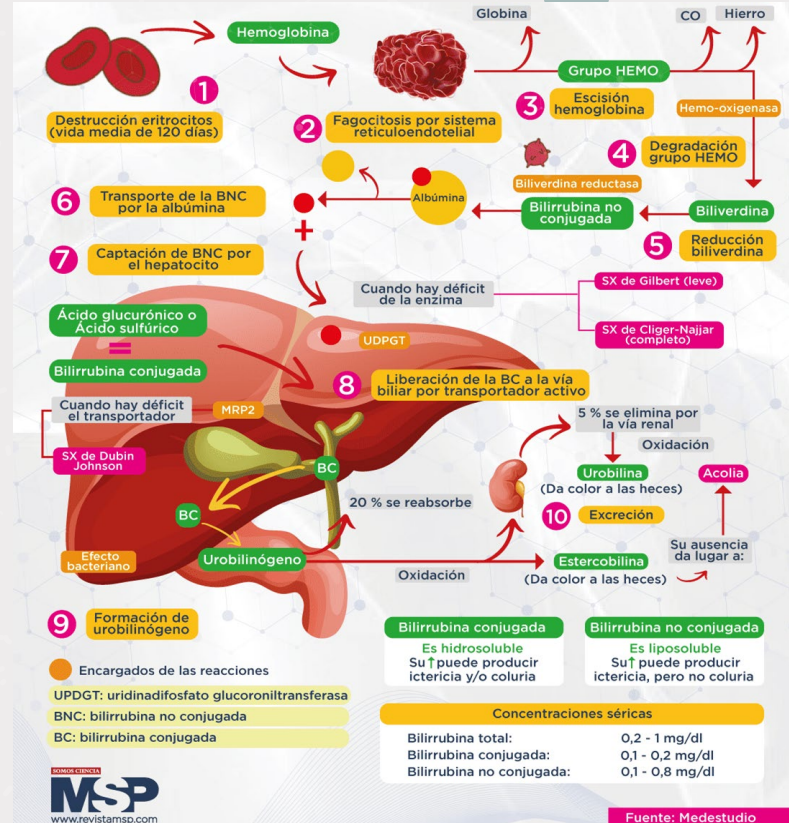
- ✓ Ocurre en el **75%** de los RN vivos durante la primera semana de vida.
- ✓ Se presenta en el segundo día de vida de forma fisiológica hasta en un **80% de los RNPT** y **60% RNT**

Metabolismo de la Bilirrubina

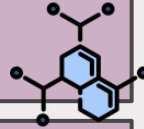
- El 75% de la destrucción normal de los GR
- El 25% restante por eritropoyesis inefectiva, metabolismo de la mioglobina, citocromo y otras enzimas.

Pasos

- 1) **Catabolismo del grupo hemo** por el sistema retículo-endotelial.
- 2) El grupo hemo a través de la enzima hemo-oxigenasa se transforma en **biliverdina**
- 3) La biliverdina se transforma en **bilirrubina NO conjugada** a través de la enzima biliverdina-reductasa
- 4) La bilirrubina no conjugada se une a la albúmina y pasa al hígado (unión débil), por lo que la **saturación de albúmina** aumenta la bilirrubina no conjugada en plasma pudiendo cruzar la BHE.
- 5) La bilirrubina no conjugada se **conjug**a en el hígado gracias a la enzima UGT1A1 (uridin-difosfato glucuronosil transferasa) dejando de ser liposoluble y pasando a ser **hidrosoluble** y por ende eliminable.
- 6) **Bilirrubina conjugada o directa** es eliminar o excretada al intestino por la vía biliar y luego entra al transporte de las deposiciones (coprobilinogeno y urobilinogeno).



UGT1A1



“Uridin-difosfato glucorinosil transferasa”

Función en transformar la bilirrubina no conjugada o indirecta (liposoluble) en bilirrubina conjugada o directa (hidrosoluble).

- **30-40 SDG** solo está presente en un 1% de la concentración total que tiene el adulto
- Aumenta drásticamente después del nacimiento

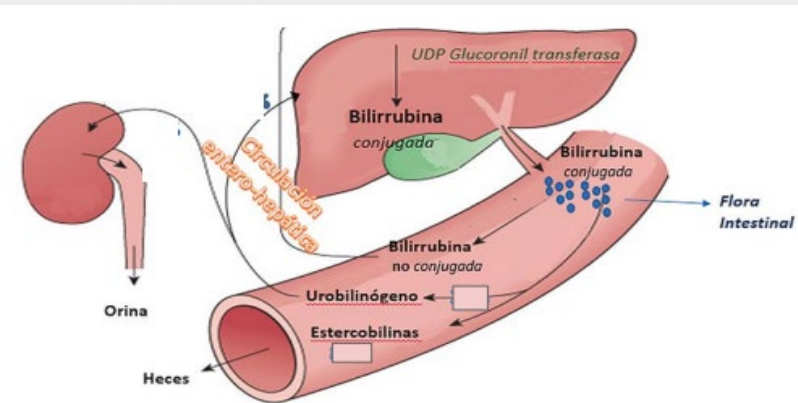
El feto no tiene la capacidad de metabolizar la bilirrubina ya que la bilirrubina no conjugada no atraviesa la placenta, por ende es la madre quien le aporta bilirrubina al feto.

Beta-Glucoronidasa



Es una enzima presente en el intestino que tiene como **función desconjugar la bilirrubina** (volverla liposoluble) lo que permite su reabsorción a la sangre.

Es el principal mecanismo por el cual ocurre la **ictericia del RN por hipoalimentación**, ya que el niño al no comer, no elimina bien las deposiciones, reabsorbiendo la bilirrubina no conjugada.



Clinica

- **Distribución cefalocaudal** (a mayor extensión de la ictericia, más es el valor de bilirrubina).
- Ictericia visible **sobre 5-7 mg/dL.**
 - **Variable (Sobre 1,5 en RN y 2 en adultos)**
- Piel amarillenta en piel, mucosas y escleras es la clínica habitual
- Revisar en una habitación muy iluminada o con luz de día.
- Síntomas dependenden de la causa.

Escala de kramer solo sirve para tener una idea y no entrega un diagnóstico preciso en el que se pueda basar un manejo.



Ictericia neonatal

Pediatría

La **Escala de Kramer** es una escala visual para determinar cifras de bilirrubina aproximadas según la localización cutánea, tiene una progresión céfalo-caudal.

ESCALA DE KRAMER		
Nivel	Región anatómica	Niveles de bilirrubina
1	Cabeza y cuello.	5-6 mg/dL.
2	Miembros superiores, tórax y abdomen superior (hasta ombligo).	7-9 mg/dL.
3	Abdomen inferior y muslos (hasta rodilla).	10-12 mg/dL.
4	Piernas (hasta tobillos).	13-16 mg/dL.
5	Palmas y plantas.	> 17 mg/dL.



Madrigal C. Ictericia neonatal. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (613) 759 - 763, 2014
Secretaría de Salud. Detección Oportuna. Diagnóstico y Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia en Niños Mayores de 35 Semanas de Gestación Hasta las 2 Semanas de Vida Extrauterina. GPC: CENETEC. 2010

Tipos de ictericia neonatal

Ictericia fisiologica

- Ocurre después de las 24 horas de vida.
- Valores no mayores a 12-15 mg/dl.
- Peak RNPT: 7-8 días y duración máxima de 2-3 semanas.
- Peak RNT: 3-5 días y duración máxima de 1 semana,
- Siempre predominio de bilirrubina INDIRECTA.
- Es autolimitada y en general no requiere tratamiento, si no observación y seguimiento.



Ictericia patologica

- Es de aparición precoz (antes de las 24 horas).
- Bilirrubina total > 17 mg/dl a los 4-5 días.
- Es de predominio directo o conjugado (2 mg/dl o 20% de bilirrubina directa).
- Ictericia que persiste más de una semana.
- Sube muy rápido > 1 mg/dl por hora / > 5 mg/dl día.





Ictericia fisiologica del RN

Ocurre por:

- 1) Mayor número de GR secundario a un ambiente con oxígeno restringido intrauterino y menor vida media (60-90 d).
- 2) Eritropoyesis ineficaz con menor capacidad de metabolización de la bilirrubina (escasa cantidad de la enzima UGT1A1) y por la ausencia de la placenta
- 3) Aumento de la circulación enterohepática (mas beta glucorinidasa, menor peristaltismo)

Factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia.

- Menor edad gestacional.
- Ictericia en la primeras horas del postparto.
- Hemolisis
- Antecedentes familiares (padre, hermano/a) que requirio fototerapia o exsanguinotransfusión.
- Antecedentes familiares de desórdenes asociados a los GR
- Hipoalimentación por LME.
- Cefalohematoma y/o equimosis importante
- HMD, macrosomia fetal.



Ictericia por LME

- Causa frecuente de ictericia prolongada en un RNT sano alimentándose exclusivamente con leche materna.
- Hiperbilirrubinemia no conjugada.
- Se ve en las primeras 2 semanas, pero puede persistir por 3-10 semanas.
- Factores asociados: Inhibición de la excreción hepática por niveles bajos de UDPGT, aumento de absorción intestinal mediada por B-glucoronil transferasa

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.



NO SUSPENDER LME

El niño come bien, tiene una buena ganancia de peso y clínicamente esta en buenas condiciones generales.

Algunos suspenden la LME y reinician la alimentación 48 horas después, pero en general se ha visto que son pacientes que no se complican, por ende si hay adecuada producción de leche, se debe seguir alimentando.



Mecanismos de ictericia patológica

1.- Producción aumentada de bilirrubina (más frecuente)

a) Causas Hemolíticas

- i) Incompatibilidad de grupo Rh, ABO.
- ii) Defectos enzimáticos en los glóbulos rojos: Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, piruvato quinasa.
- iii) Defectos estructurales en GR: Microesferocitosis hereditaria y anemia de células falciformes.

b) Causas No hemolíticas

- i) Trauma del parto: Hemorragias o cefalohematomas
- ii) Policitemia
- iii) Hemoglobinopatias

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.

2.- Alteración de la conjugación de la bilirrubina (predominio de tipo indirecto)

- a) **Síndrome de Gilbert:** Es una enfermedad benigna que se produce por una menor actividad de la glucoronil transferasa, disminuyendo su capacidad de conjugarse la bilirrubina.
 - i) Suele exacerbarse en situación de estrés.
- b) **Síndrome de Crigler-Najjar (enfermedad autosómica recesiva)**
 - i) Tipo I: Déficit grave de la enzima glucoronil transferasa.
 - ii) Tipo II: Es una sub-variante menos grave, pero que en general necesita de fototerapia más prolongada.

3.- Disminución de la excreción de bilirrubina

- a) Obstrucción de la vía biliar
 - i) Atresia de vías biliares
 - ii) Quiste del coledoco
 - iii) Síndrome de Alagille (Colestasis intrahepática familiar)



4.- Mixtas

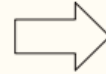
- a) Prematuridad
- b) Problemas metabólicos: Hipotiroidismo, galactosemia, infección (urinaria, sepsis etc).

Enfermedad hemolítica: Incompatibilidad ABO

Ocurre cuando la madre se sensibiliza produciendo anticuerpos Anti-A o anti-B siendo esta del grupo O.

- Clínica: Ictericia patológica, hepato-esplenomegalia y palidez.

• 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 que 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)
Hiperbilirrubinemia después de la tercera semana o si el niño se ve comprometido	-TORCH (toxoplasma, rubeola, citomegalovirus, sífilis congénita, etc.) -Bilirrubina diferenciada, si hay hiperbilirrubinemia directa se debe evaluar causas de colestasia -Revisar TSH/PKU o repetirlo (hipotiroidismo) -Pensar en galactosemia

Atresia via biliar

- Produce ictericia neonatal por obstrucción del flujo biliar.
- Es la causa más común de trasplante hepático infantil.
- Puede ser perinatal o congénita.

Clinica: Ictericia progresiva, coluria y acolia. Al examen físico hepatomegalia y signos de hipertensión portal.

Diagnostico:

- 1) Ecografía: muestra ausencia/disminución del tamaño de la vesícula biliar.
- 2) Gammagrafía hepatobiliar con tecnecio-99: muestra ausencia del flujo biliar hacia el duodeno.
- 3) Colangiografía (gold standard): se hace intraoperatoria.

Tratamiento:

- a) Portoenterostomía de Kasai: tratamiento de soporte transitorio para reestablecer el flujo biliar.
- b) Trasplante hepático: tratamiento definitivo.

Kernicterus

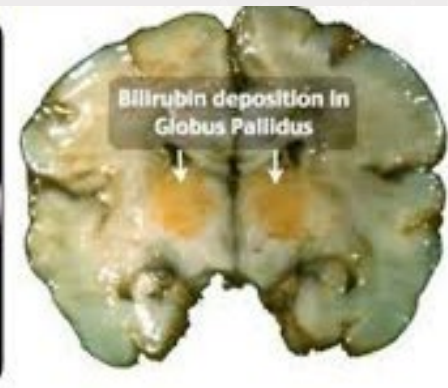
- Secuela crónica y permanente producto de la toxicidad mediada por la bilirrubina no conjugada al cruzar la barrera hematoencefálica e impregnar los ganglios de la base generando compromiso extrapiramidal.
- Grados de toxicidad variable
- **Factores de riesgo:** Prematurez, asfixia, acidosis, infecciones graves y estados de hipoperfusión.
- 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.

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→ hipertonia extensora, opistótonos, fiebre.

FASE 3: después del séptimo día→ hipertonia.

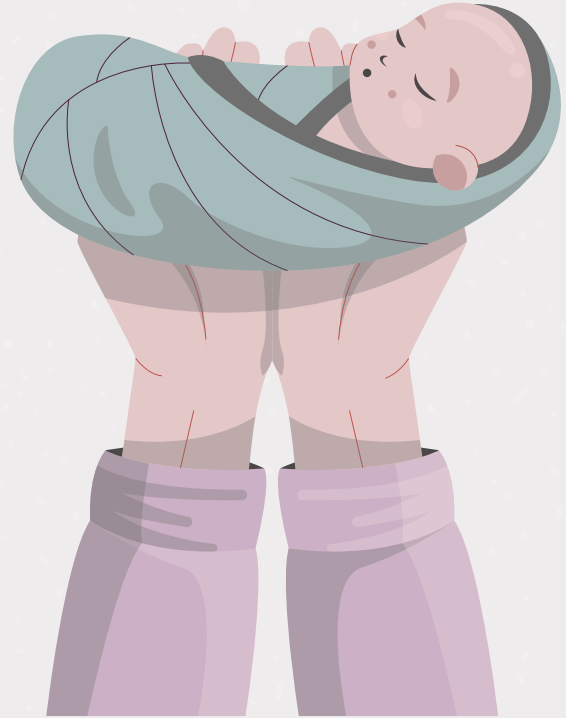


Seguimiento y prevención

- Promover lactancia materna.
- Establecer protocolos de manejo y permitir profesionales no médicos solicitar bilirrubinemias.
- Medir la bilirrubinemia en niños con ictericia en las primeras 24 horas de vida.
- Entender que la evaluación visual es poco confiable.
- Interpretar el valor de bilirrubina y cotejar con las horas de vida, no con los días de vida.
- Considerar que los niños entre 35 y 37 semanas son de alto riesgo.
- Dejar claro el seguimiento según el grupo de riesgo.
- Tratamiento con fototerapia o exanguinotransfusión cuando sea necesario.



**Procedimientos
relacionados a la
hiperbilirrubinemia e
ictericia**



Fototerapia

Convierte la bilirrubina no conjugada (liposoluble) en un compuesto hidrosoluble (lumirrubina) que puede ser excretado sin pasar por el sistema de conjugación hepática. Esta transformación se produce un proceso de **isomerización**.

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:

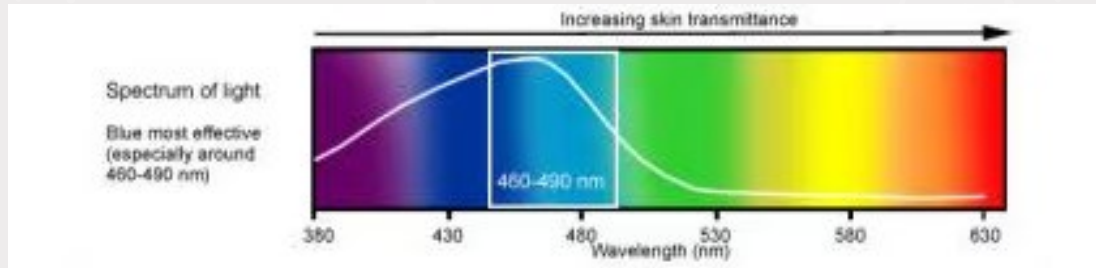
- a. **Isomerización estructural: Lumirrubina** compuesto hidrosoluble, se elimina más rápido, reacción irreversible
- b. Isomerización configuracional: **Fotobilirrubina, compuesto hidrosoluble**, se elimina lento, reacción reversible.
- c. Fotooxidación: pequeñas cantidades de bilirrubina son oxidadas,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

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.

Espectro de luz:

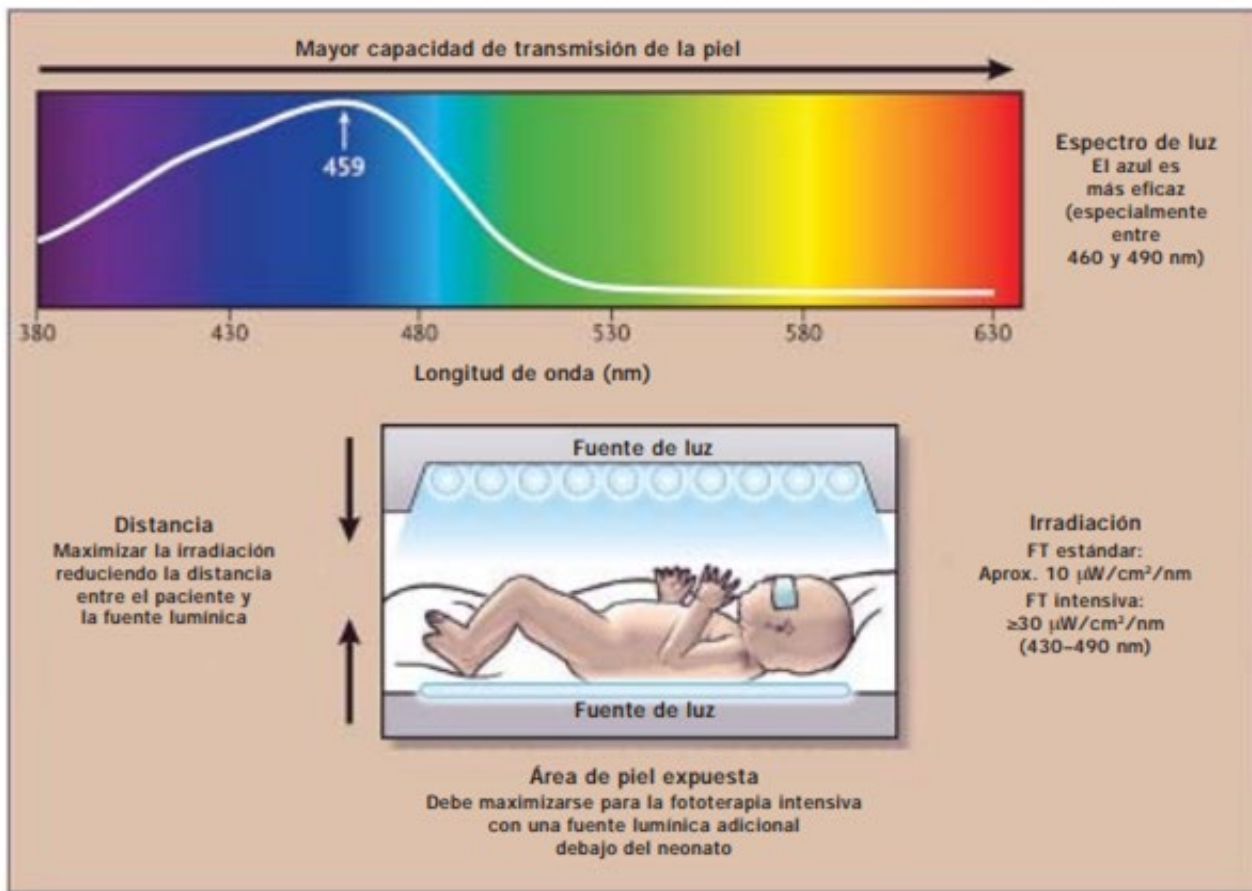
- El espectro de absorbancia de la bilirrubina unida a la albumina (línea blanca) se muestra superpuesto al espectro de la luz azul visible.
- La transmitancia de la piel aumenta al aumentar la longitud de onda, las mejores longitud de ondas para usar están en el rango de 460-490nm.
- La dosis de luz 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.



La dosis de fototerapia es la que determina la rapidez con la que va a actuar y esta depende de:

- 1) Distancia entre la luz y el RN (10-15 cm es lo ideal, en algunos lugares usan 20 cm).
- 2) Longitud de onda.
- 3) Intensidad de la luz
- 4) Superficie corporal expuesta.

Figura 3. Factores importantes para la eficacia de la fototerapia.



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

Efectos a largo plazo

- Se asoció positivamente con el riesgo de trastornos alérgicos, especialmente alergias alimentarias.
- Pequeño aumento en el riesgo de convulsiones infantiles (especialmente entre los niños) que recibieron fototerapia en el período neonatal.
- 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.



Curvas de Queensland

Relacionan edad del RN (horas y días) con los niveles de Bilirrubina sérica total para determinar si se requiere tratamiento con fototerapia o exanguinotransfusión.

Varias curvas según peso y edad gestacional de paciente.

Valores son más exigentes en caso de menor edad gestacional o presencia de factores de riesgo.

Figura 3. Guía para fototerapia en neonatos hospitalizados ≥ 35 semanas de gestación

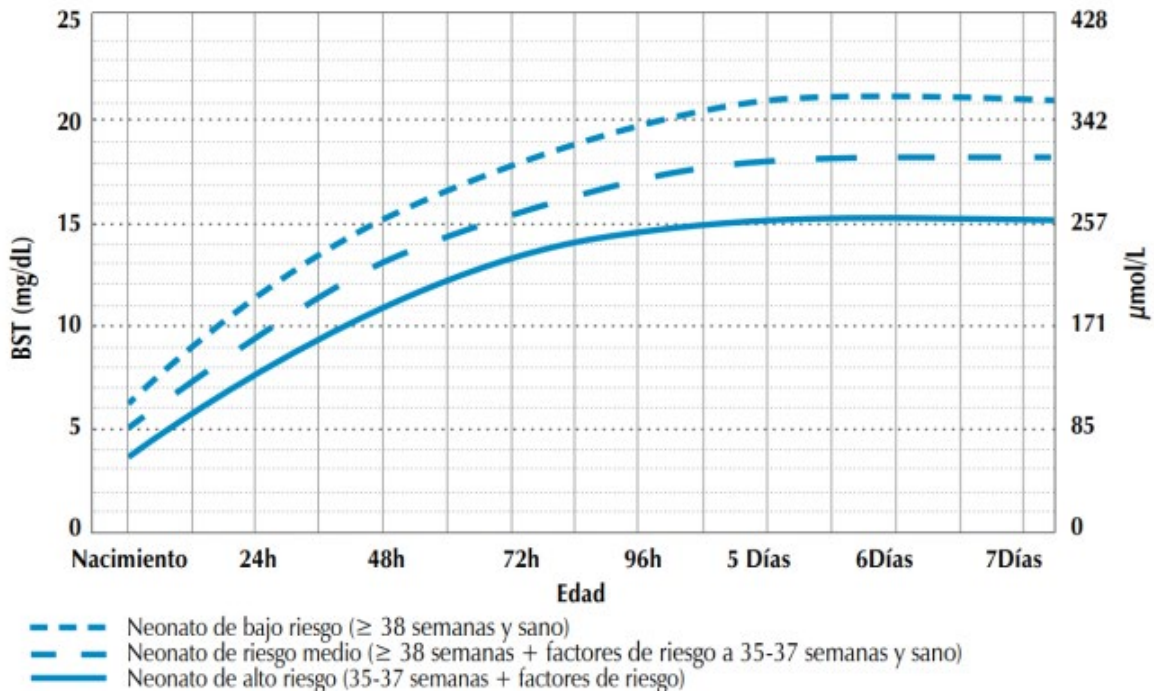


Figura 4. Guías para la exanguinotransfusión en neonatos ≥ 35 o más semanas de gestación

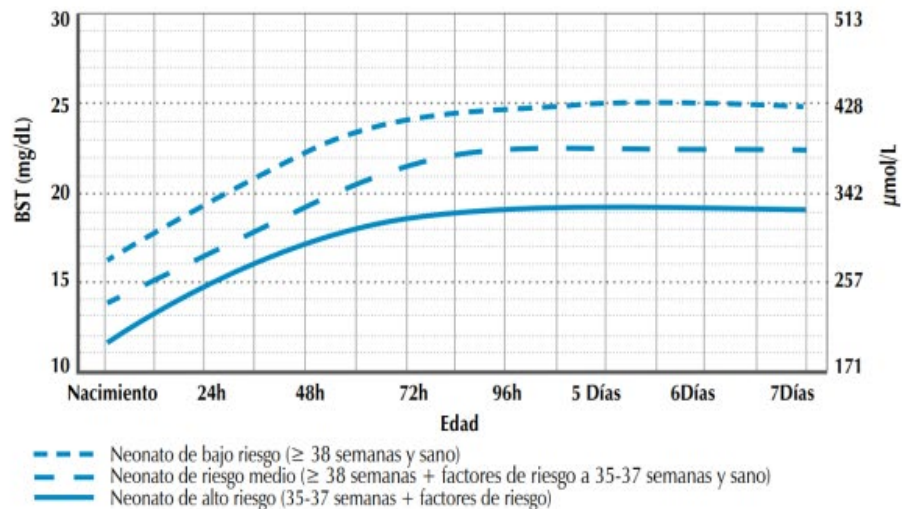


Figura 5. Guía para manejo de fototerapia y exanguinotransfusión en < 35 semanas

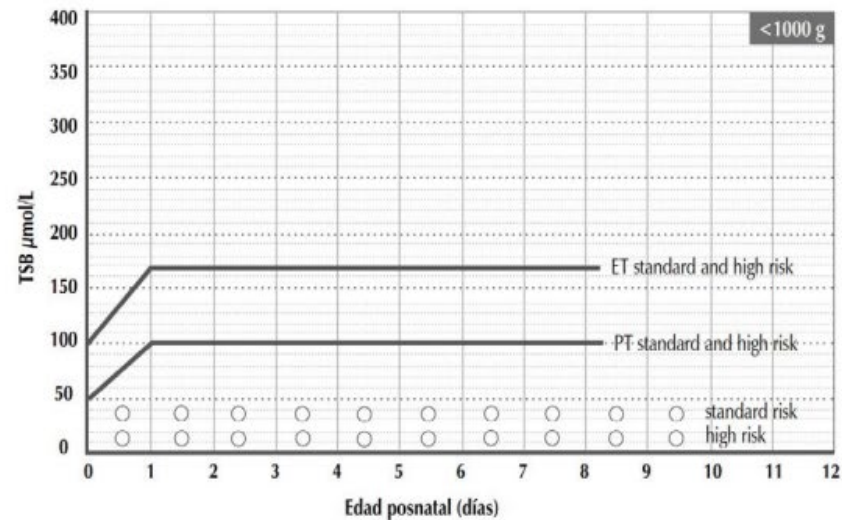


Figura 6. Guía para manejo de fototerapia y exanguinotransfusión en < 35 semanas

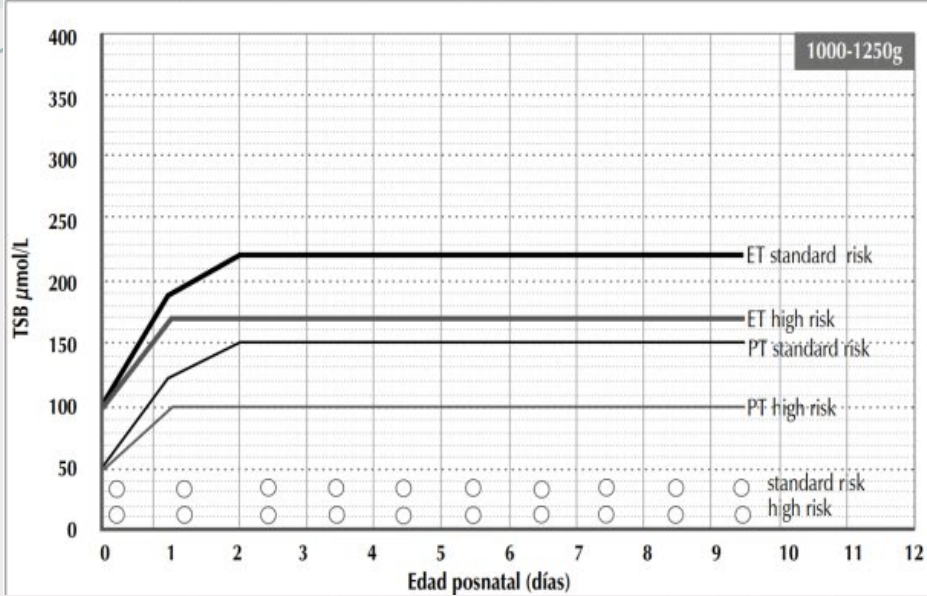


Figura 7. Guía para manejo de fototerapia y exanguinotransfusión en < 35 semanas

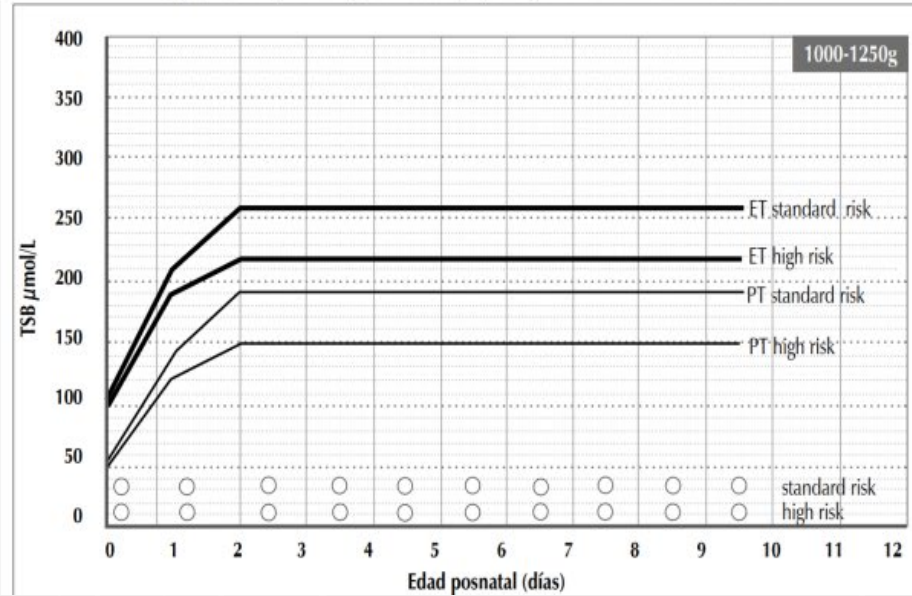


Figura 8. Guía para manejo de fototerapia y exanguinotransfusión en < 35 semanas

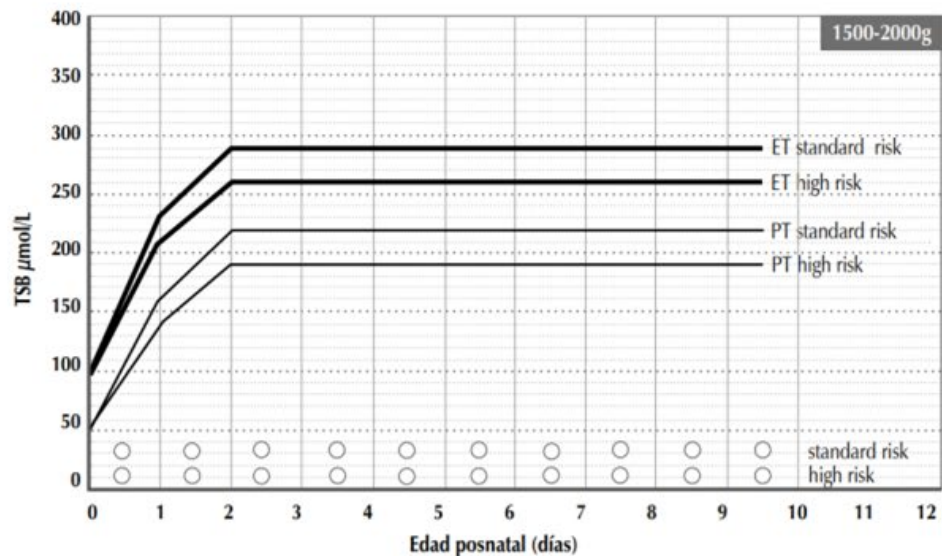
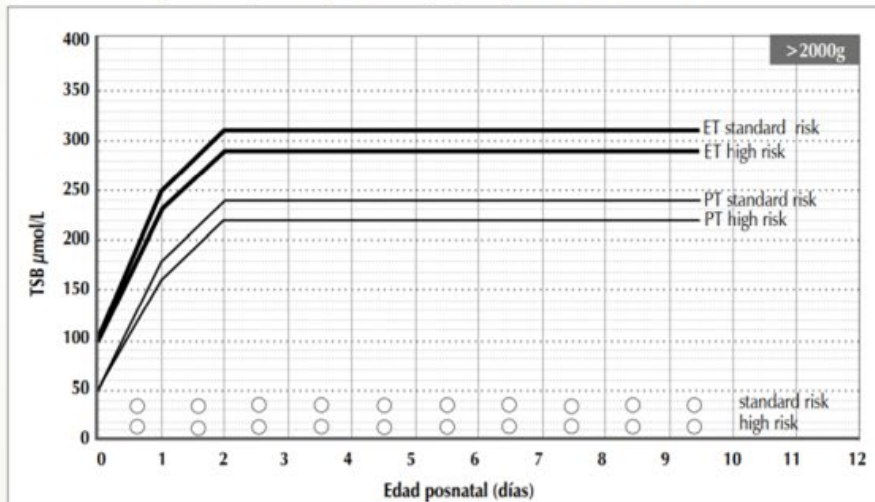


Figura 9. Guía para manejo de fototerapia y exanguinotransfusión en < 35 semanas



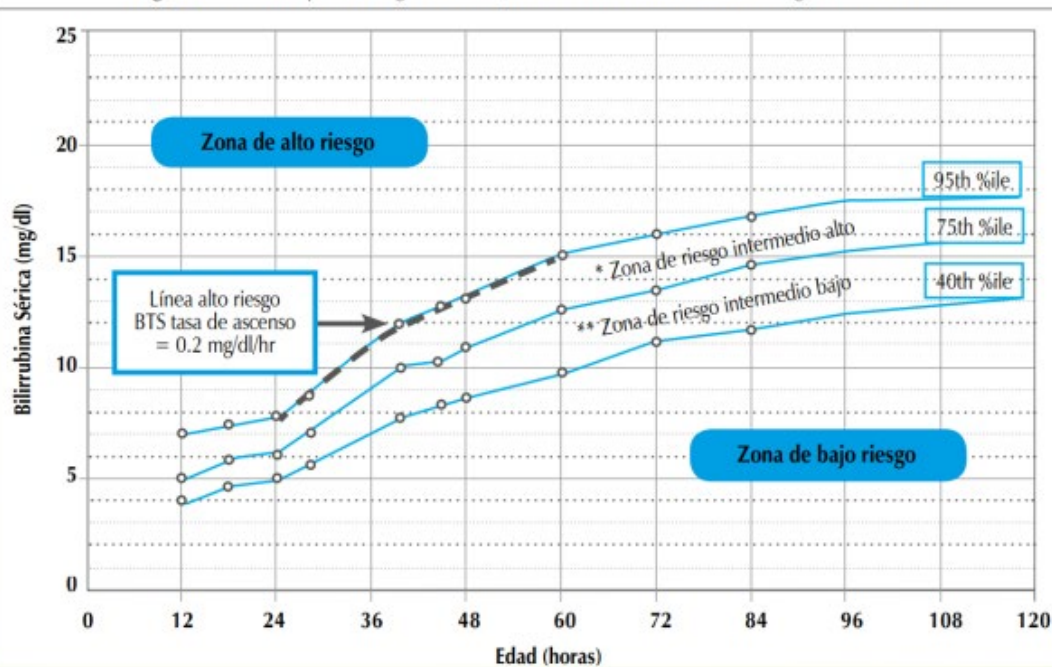
Curvas de Buthani

Se utiliza con la medición de bilirrubina total sérica previa al alta para valorar el riesgo de sufrir hiperbilirrubinemia.

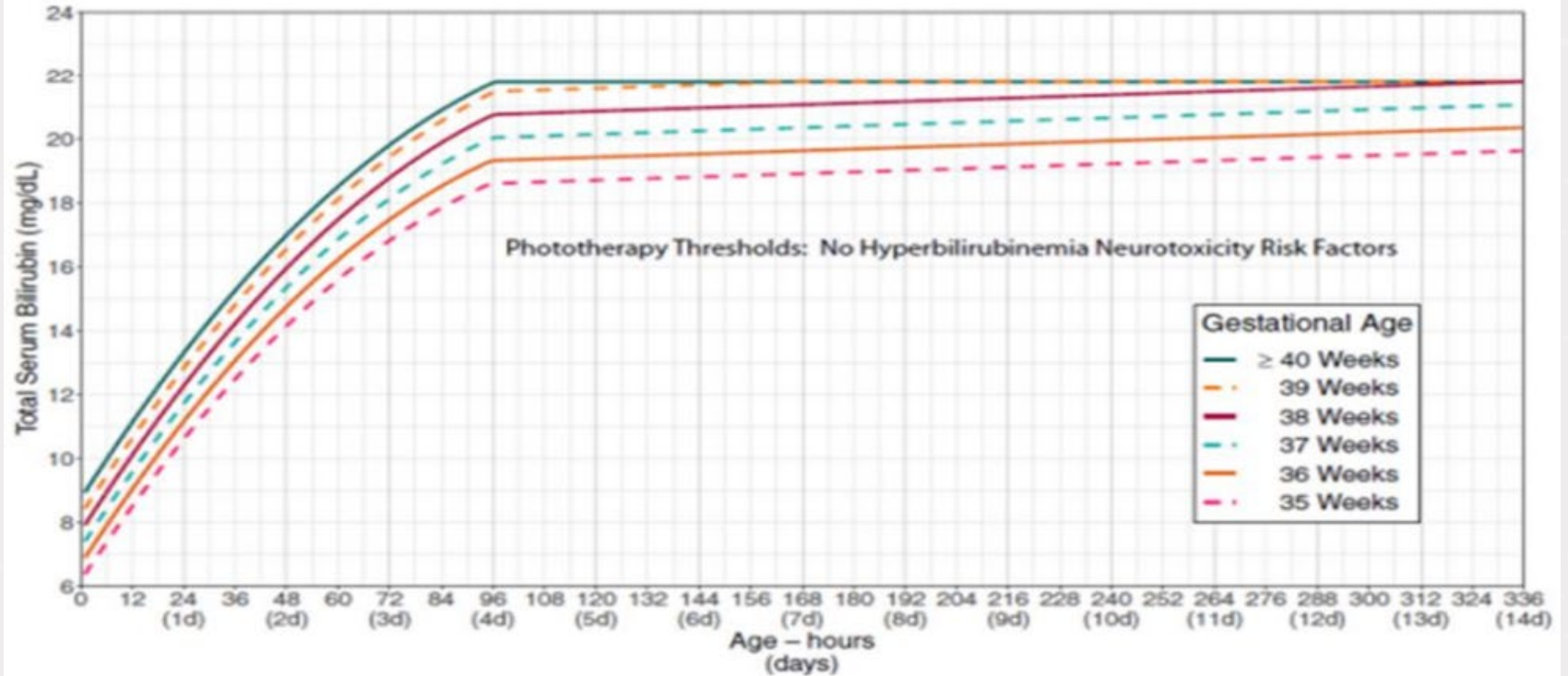
En base a ellas se puede determinar el seguimiento del paciente

- Bajo riesgo (3-5 días)
- Intermedio-bajo (48 h)
- Intermedio-alto (8-12 h)
- Alto (4-8 h)

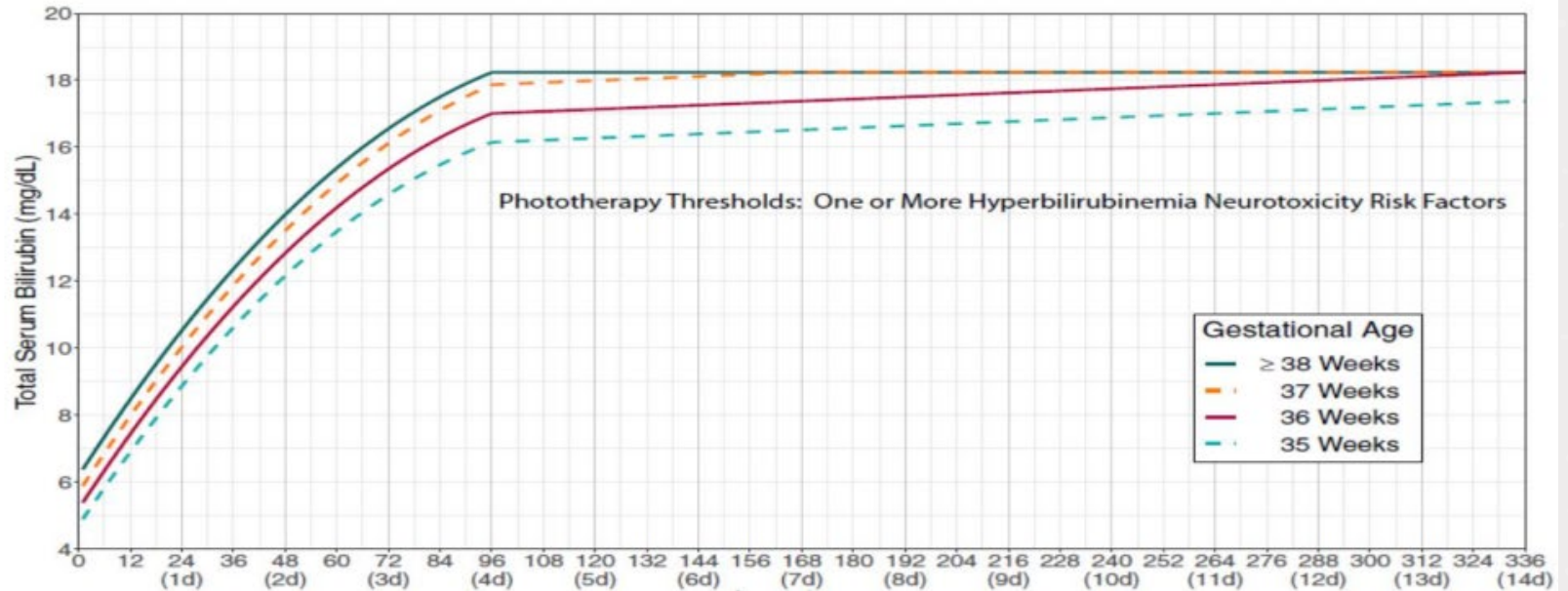
Figura 2. Medición previa al egreso de BST, colocando este valor en el nomograma de Bhutani



CURVA DE FOTOTERAPIA AAP SIN FACTORES DE RIESGO (>35 SEMANAS)



CURVA DE FOTOTERAPIA AAP CON FACTORES DE RIESGO (>35 SEMANAS)



Factores de riesgo de neurotoxicidad: Asfixia, inestabilidad hemodinámica, déficit G6PD, letargia significativa, albúmina < 3 gr/dl y bilirrubina en zona de riesgo.

Exsanguinotransfusión

Procedimiento para manejar la hiperbilirrubinemia severa cuando esta alcanza o excede el nivel de riesgo de toxicidad del SNC.

Debe ser realizado en la UCIN por personal entrenado.

Mecanismo: 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 cateteres.

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%

Tratamiento farmacológico con 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: 0,5-1 gr/kg EV en 2 horas
Se puede repetir a la 12 horas



Tecnica

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.

- Volumen de extraccion y reposicion 20 ml en RNT y 10 ml en RNPT.

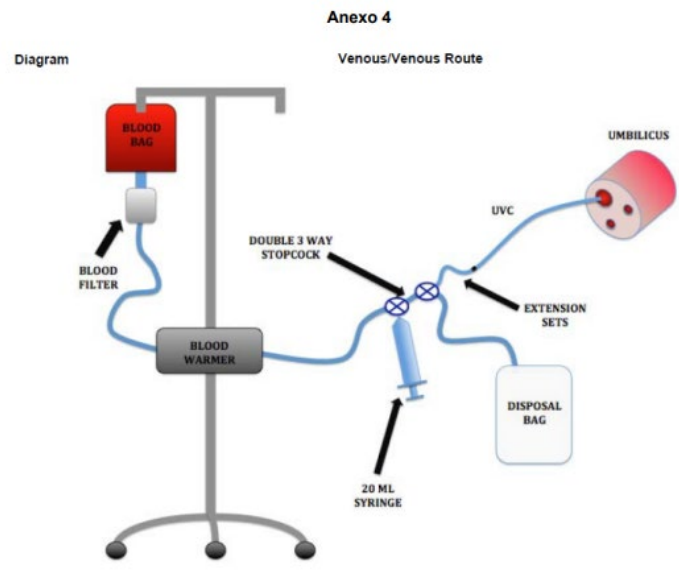
→ El procedimiento debe ser ejecutado siempre por el pediatra, en la unidad de cuidados intensivos neonatales, y el paciente debe permanecer en monitoreo de UCI por lo menos hasta 24 h después.

→ 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.

http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/Protocolo_Exsanguineotransfusion.pdf



Conclusión

- Importante conocer la entidad, puesto que como médicos será un enfrentamiento más que frecuente en las consultas, en especial en el SU.
- Saber diferenciar entre una ictericia patológica vs una fisiológica.
- Evaluar los FR en todo RN antes del alta
- Ictericia antes de las 24 hora nunca es fisiológica y siempre debe ser evaluada.
- No confiar en la evaluación visual, corroborar con bilirrubina.
- Seguimiento posterior al alta



Referencias

- 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.
- Alvarez, P. (2016). Protocolo exsanguineotransfusión 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