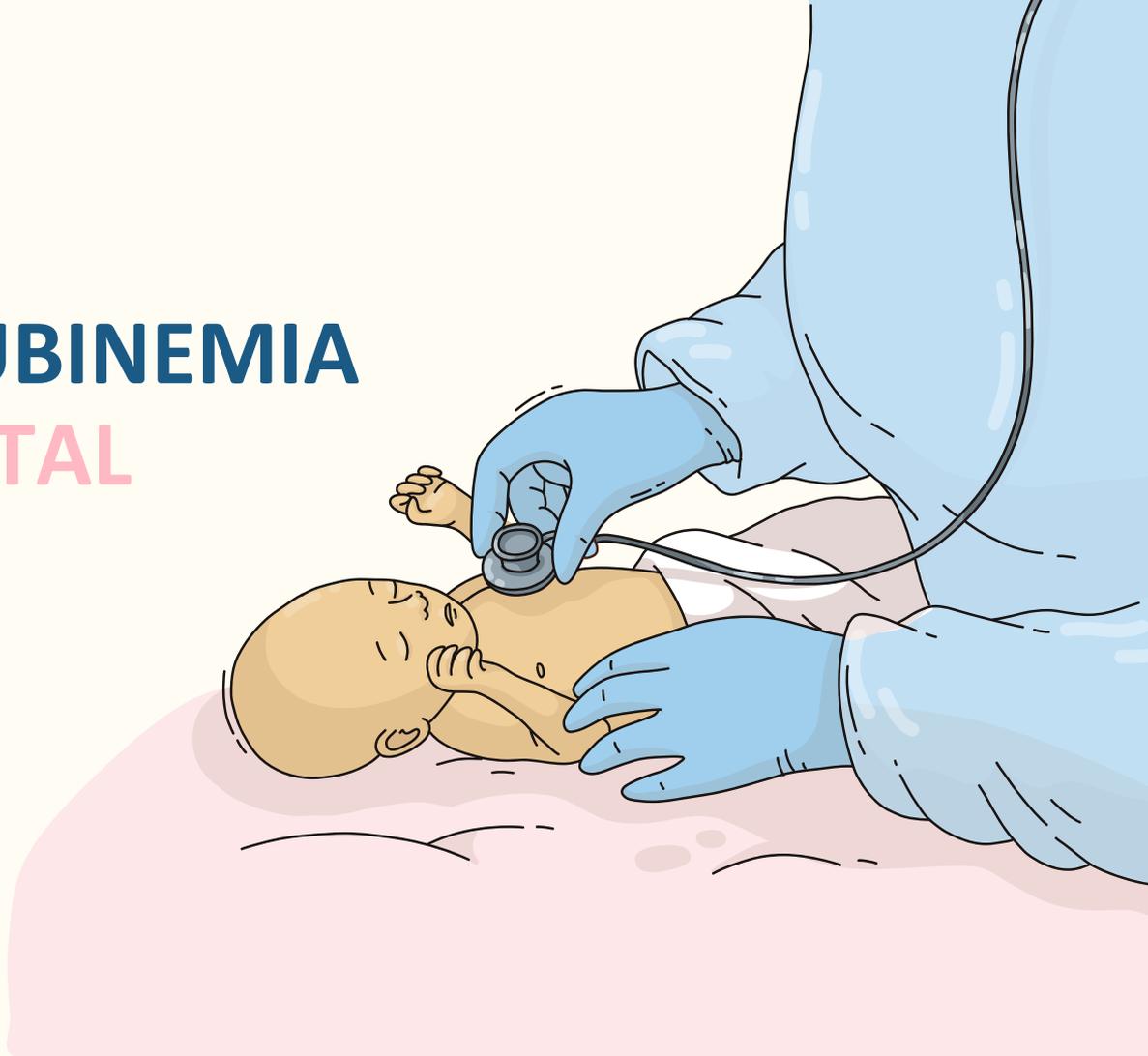


# HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Interna Ángeles Briones Salgado  
Dr. Gerardo Flores  
Internado Pediatría - Neonatología



# CONTENIDOS

**01**

GENERALIDADES

**02**

FISIOLOGIA

**03**

CLINICA

**04**

TIPOS DE ICTERICIA  
NEONATAL

**05**

TOXICIDAD POR  
BILIRRUBINA

**06**

FOTOTERAPIA,  
INMUNOGLOBULINA Y ET



# 01 GENERALIDADES



# Definición:

**HIPERBILIRRUBINEMIA:** bilirrubina total en sangre  $\geq 2$  mg/dl debido a un desequilibrio entre la producción y eliminación de bilirrubina.

**ICTERICIA:** Coloración amarillenta de la piel y mucosas producido por la fijación de bilirrubina, se manifiesta con valores **sobre 5-7 mg/dl**



# Incidencia

Es una de las patologías más frecuentes en el periodo neonatal

Alrededor de un 75% de los RNT presenta ictericia en los primeros días de vida

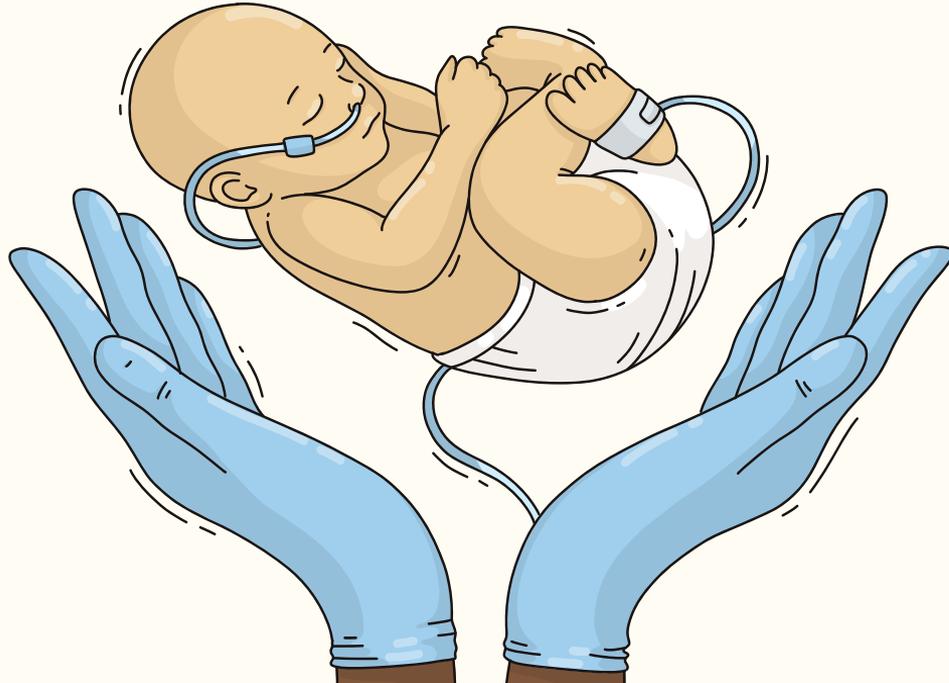
En el período neonatal precoz, la mayor parte de las veces, es un hecho fisiológico, pero en cualquier otra edad es siempre un signo patológico



Alrededor de un 80% de los RNPT presenta ictericia y 60% RNT

Comité Nacional de Hepatología Pediátrica. Consenso de hiperbilirubinemia del primer trimestre de la vida. Arch Argent Pediatr 2020; 118(1):S12-S49

# 02 FISIOLÓGÍA



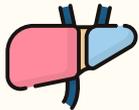
# Metabolismo de la bilirrubina



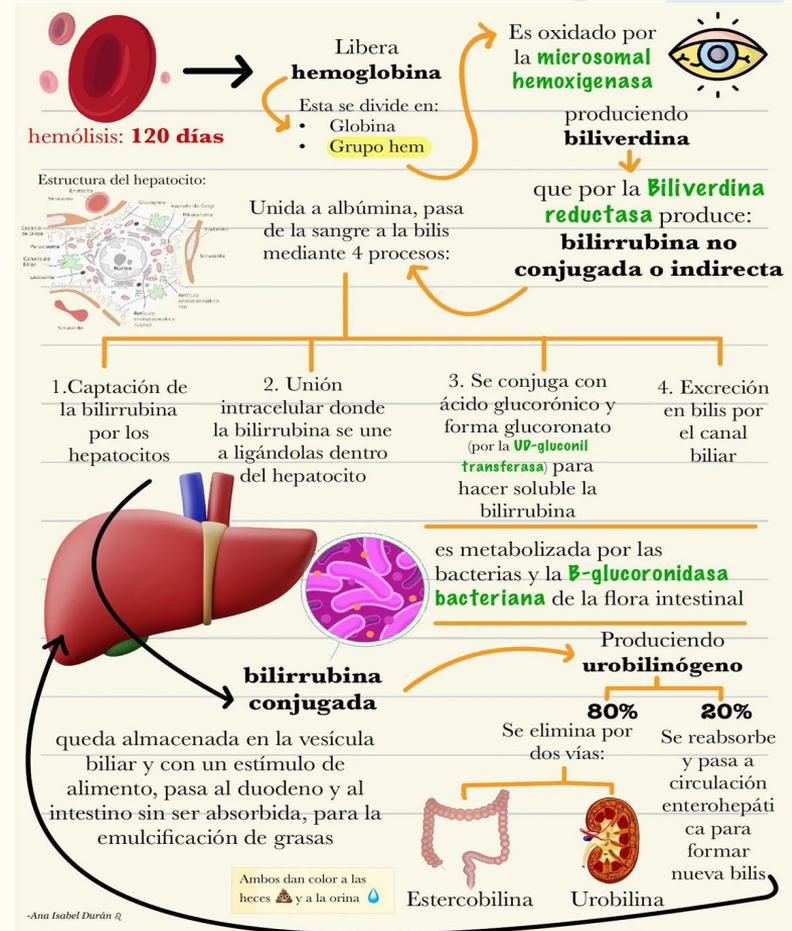
- 75% Destrucción normal de los glóbulos rojos.
- 25% Proviene: eritropoyesis inefectiva, destrucción de precursores inmaduros, componente hemo libre no hemoglobina



- 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 → biliverdina reductasa → bilirrubina (no conjugada/ indirecta).
- 6.- Transporte bilirrubina.





# 03 CLINICA



# Clínica

Distribución cefalocaudal (a mayor extensión de la ictericia, más es el valor de bilirrubina).

- Ictericia visible sobre 5-7 mg/dl.
- Piel amarillenta en piel, mucosas y escleras es la clínica habitual.
- Revisar en una habitación muy iluminada o con luz de día.
- Síntomas dependen de la causa.

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

Frente a la duda siempre tomar exámenes si no se dispone de un Bilirrubinómetro

## 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



# Factores de riesgo para desarrollo de hiperbilirrubinemia

- Menor edad gestacional
- Ictericia en las 1eras hrs post parto
- Hemolisis
- Antecedentes familiares de padre/hermano que requirio fototerapia o exsanguinotransfusión
- Antecedentes familiares de desordenes asociados a los GR.
- Hipoalimentacion por LME
- Cefalohematoma y /o equimosis importante
- Hijo de madre diabetica, Macrosomía fetal
- Sexo masculino



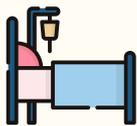
04

# TIPOS DE ICTERICIA NEONATAL



01

# Ictericia fisiológica



- Es muy frecuente en el RN (60%)
- Monosintomática
- Inicio el 2do día y desaparece al 8vo día
- Bilirrubina de predominio indirecto < 12,9 mg/dL si Formula o <15 mg/dL si LM
- No requiere tto, solo observación y seguimiento.



## CAUSAS

Limitación del hígado para metabolizar el exceso de Bili producida en los primeros días de vida.

# MECANISMO

Mayor cantidad de GR por un ambiente con O<sub>2</sub> restringido intrauterino y menor vida media (60-90 días).

Eritropoyesis ineficaz con menor capacidad de metabolización de la bilirrubina (baja cantidad de UGT1A1) y por ausencia de la placenta.

Aumento de la circulación enterohepática (+ beta glucorinidasa, menor peristaltismo)

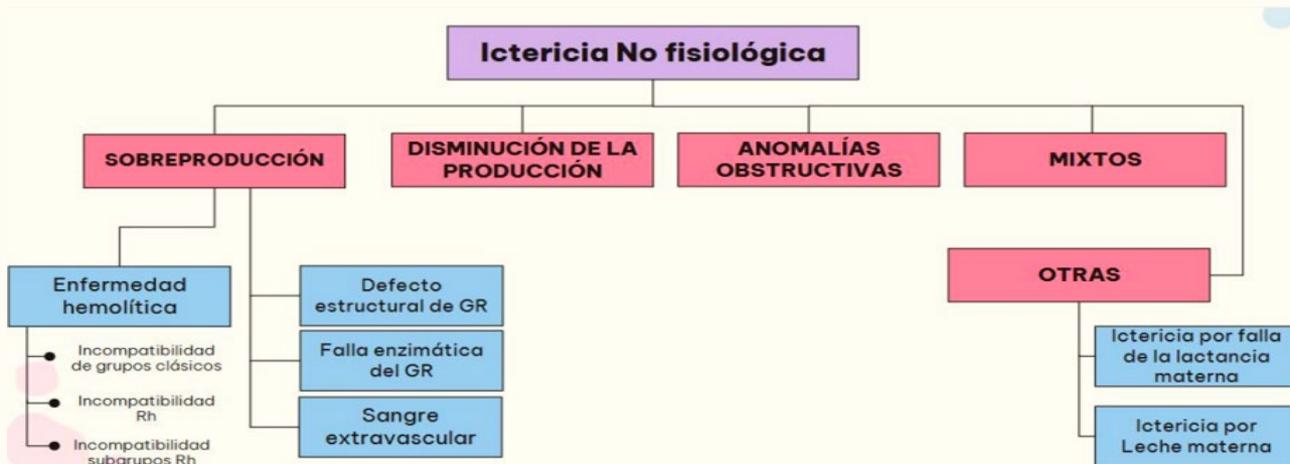


## 02

# Ictericia patológica

- Inicio Precoz dentro de las 1ras 24 hrs
- Bili Total > 17 mg/dL
- Predominio directo/conjugado 2mg/dL o 20% de bilirrubina directa (1,5 mg/dl o 15%)
- Duración > 1 semana
- Elevación rápida, > 1 mg/dL por hora/ 5 mg/dL día.

## MECANISMO



# SOBREPRODUCCIÓN

## ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

### Incompatibilidad grupo clásico (ABO):

- Traspaso placentario de IgG anti A o anti B en madre O a un hijo A o B . Se manifiesta como ictericia precoz, habitualmente sin compromiso fetal.
- El 50% de los casos ocurren en el primer hijo.
- El TCD puede ser (+) en el 30% de los casos
- No todos los RN con TCD (+) desarrollan HBR, ictericia precoz o hemólisis.

### Criterios para enfermedad hemolítica ABO

- HB indirecta durante las primeras 24 hrs de vida
- Madre O y RN A o B .
- Esferocitosis en el frotis
- Aumento en recuento de reticulocitos

### Incompatibilidad RH:

- Proteínas Rh son altamente antigénicas
- Pueden producir isoimmunización severa con riesgo de hidrops fetal y muerte
- Antígeno D, habitualmente implicado prenatalmente
- **Inmunización materna madre Rh (-):**
  - Madre expuesta a antígeno D (previo al parto o intraparto)
  - Transfusión de GR Rh (+): abortos, transfusiones sanguíneas o procedimientos.
  - Sistema inmune materno forma IgG anti-D, produce hemólisis y anemia
  - Respuesta inmune más precoz y severa con futuros embarazos

### Signos clínicos:

- Ictericia precoz
  - Anemia precoz
  - Hepatoesplenomegalia
  - Trombocitopenia
  - Colestasia
- Profilaxis con inmunoglobulinas anti-D RhoGam.

# SOBREPRODUCCIÓN

## DEFECTO ESTRUCTURAL DEL GR:

- Esferocitosis familiar
- Microesferocitosis hereditaria y anemia de células falciformes.

## DEFECTOS ENZIMATICOS DEL GR:

- Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, piruvato quinasa

## CAUSAS NO HEMOLITICAS:

- Trauma del parto: Hemorragias o cefalohematomas
- Policitemia
- 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 Conzales de Prada E. Rev Soc Bol Ped 2005;44(1):26-35.

# ALTERACIÓN CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA

## SINDROME DE GILBERT:



## SINDROME DE CRIGLER-NAJJAR:

Es una enfermedad benigna que se produce por una menor actividad de la glucoronil transferasa, disminuyendo su capacidad de conjugar la bilirrubina. Suele exacerbar en situación de estrés.

Enfermedad autosómica recesiva  
**Tipo I:** Deficit grave de la enzima glucoronil transferasa.

**Tipo II:** Es una sub-variante menos grave, pero que en general necesita de fototerapia más prolongada.

## DISMINUCIÓN EXCRECIÓN DE LA BILIRRUBINA

### OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA BILIAR:

- Atresia de vias biliares
- Quiste del coledoco
- Síndrome de Alagille (Colestasis intrahepática familiar)

**Bilirrubina directa > 2mg/dl o superior al 20% de la bilirrubina total**

## MIXTAS

### PREMATURIDAD

#### PROBLEMAS METABÓLICOS:

- HIPOTIROIDISMO
- GALACTOSEMIA
- INFECCIÓN (URINARIA, SEPSIS, ETC)

## ¿Cuándo preocuparse y que exámenes hacer?

<b>Ictericia en las primeras 24 horas</b>	Bilirrubinemia total, grupo y RH, TCD, hemograma con recuento de reticulocitos y PCR, bilirrubina diferenciada, estudio de G6PD según historia
<b>Ictericia que parece excesiva para la edad, por ejemplo, ictericia de inicio de palmas y plantas a los 2 días de vida</b>	Bilirrubinemia total, grupo y RH, TCD, hemograma con recuento de reticulocitos y PCR, bilirrubina diferenciada, estudio de G6PD según historia
<b>RN en quien la bilirrubina aumenta rápidamente sin explicación dada por la por clínica o la historia</b>	Bilirrubinemia total, grupo y RH, TCD, hemograma con recuento de reticulocitos y PCR, bilirrubina diferenciada, estudio de G6PD según historia
<b>Hiperbilirrubineamia directa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Examen de orina</li><li>• Estudio de sepsis si hay clínica</li><li>• Evaluar colestasia (transaminasas, imagenes)</li><li>• TORCH (toxoplasma, rubeola, CMV, sífilis congénita, etc.)</li></ul>
<b>Hiperbilirrubinemia después de la 3era semana o si el niño se ve comprometido</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bilirrubinemia diferenciada</li><li>• Revisar TSH/PKU (hipotiroidismo)</li><li>• Pensar en galactosemia, enfermedad metabólica y sepsis.</li></ul>

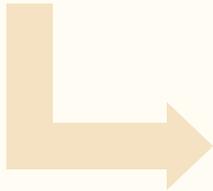
	<b>FISIOLOGICA</b>	<b>PATOLOGICA</b>
<b>CANTIDAD DE SÍNTOMAS</b>	Monosintomática	+ de 1 síntoma.
<b>NIVEL DE BILIRRUBINEMIA</b>	<12.9 mg/dL (L. Artificial) < 15 mg/dL (LM)	Sobrepasa cifras de la fisiológica.
<b>INICIO</b>	2do-7mo día	Primeras 24 hrs
<b>PREDOMINIO</b>	Indirecto	Directo (>2 mg/dL)
<b>DURACIÓN</b>	Máximo 1 semana.	+ 1 semana en RNT (si LM puede durar hasta 3 semanas) + 2 semana en RNPT



# ICTERICIA POR LACTANCIA MATERNA

- Causa frecuente de ictericia prolongada en RNT alimentándose con LME
- Ictericia asintomática de inicio tardío (4-7 día)
- Hiperbilirrubinemia no conjugada
- Nivel de Bili hasta 20 mg/dL en la 2da-3ra semana, puede prologarse hasta 4-12va semana.
- Diagnostico clínico: exclusión demás causas
- TTO: aumento frecuencia, hidratación y fototerapia si requiere (segun bili)

## MECANISMOS



- Aumento de circulación enterohepática: mayor reabsorción de bilirrubina.
- Inhibición de la excreción hepática por bajos niveles de UDPGT
- Aumento de absorción intestinal por B-glucoronil transferasa



**Se relaciona con hipoalimentación:** leve deshidratación, retraso del meconio y aumento de circulación enterohepática.

**EVALUAR LM:**

- Debería alimentarse 8-12 veces x día
- Observar → orina y deposición (5-8 pañales día)
- No debería haber más de un 10% de pérdida de su peso al 3er día.

- 2da – 6ta semana de vida
- LM puede tener inhibidores de las enzimas hepáticas que conjugan la bilirrubina.
- Aparición cefalocaudal
- Si presenta ictericia en palmas y manos → bili > 17 mg/dL
- Observar que no aumente Bili y estar atento a dx diferenciales (Gilbert o Crigler- Najjar)

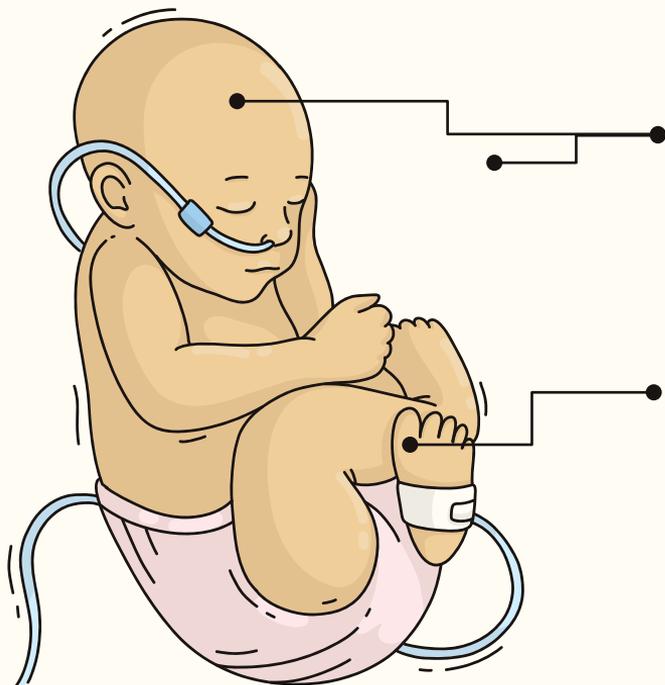
05

# TOXICIDAD POR BILIRRUBINA



Paso de bilirrubina libre (no unida a albumina) al cerebro: necrosis y/o apoptosis.

Bilirrubina no conjugada es liposoluble → cruza BHE, especialmente la 1ra semana (BHE se cierra despues de la 1ra semana).



**01**

### SITIOS AFECTADOS

- Cerebelo
- Sustancia blanca
- Nucleo oculomotores y funcion auditiva
- Impregnación de nucleos basales

**02**

### FACTORES DE RIESGO DE NEUROTOXICIDAD

- EG < 38 sem, a menor EG mayor riesgo
- Albumina <3g/dL
- Hemolisis isoimmune (Prueba de antiglobulina directa positiva)
- Def de G6PD u otras afecciones hemoliticas
- Sepsis
- Inestabilidad clínica significativa dentro de las 1ras 24 hrs

# ENCEFALOPATÍA BILIRRUBINICA

## KERNICTERUS

Secuela crónica y permanente de la toxicidad de la bilirrubina, tiñe ganglios basales y produce rigidez (opistotonos).

### FASE 1: 1eros 2 días

- Mala succión
- Llanto agudo
- Hipotonía
- Compromiso de conciencia
- Convulsiones

### FASE 2: 3-7mo días

- Hipertonía extensora
- Opistotonos
- Fiebre

### FASE 3: Por 7mo

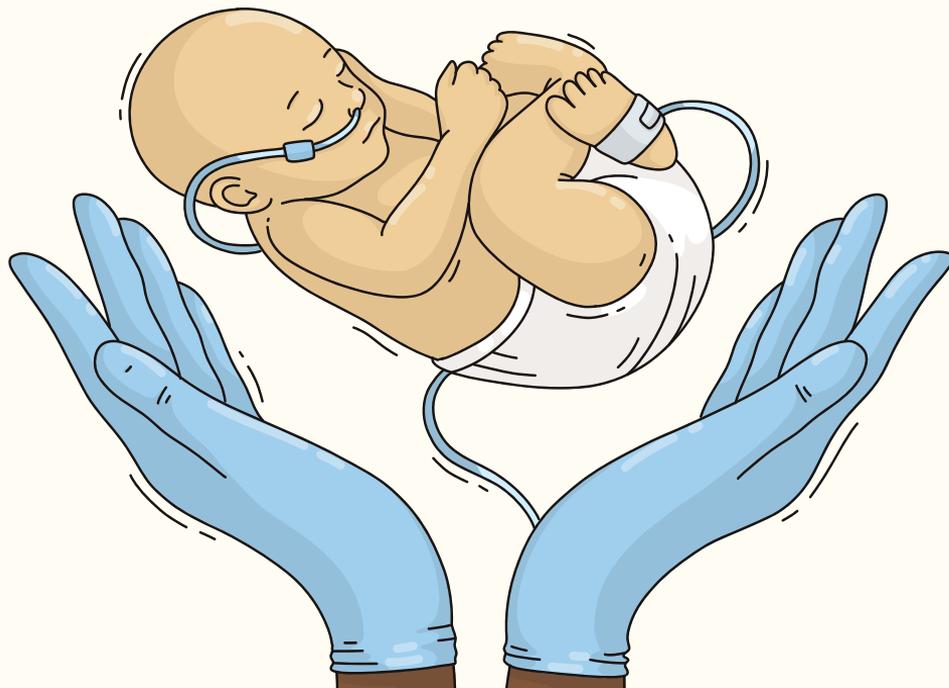
- Hipertonía

Si no se reduce la bilirrubina → daño neuronal irreversible →  
Encefalopatía crónica

- **1er año** → Hipotonía, Retraso DSM y Alt auditivas.
- **Post 1er año** → Parálisis cerebralcoreatetoide con deficits neuromotores, hipoacusia sensorioneural, parálisis de la mirada vertical y displasia del esmalte dental.

06

# TRATAMIENTO



# PILARES: Alimentación – Fototerapia - Exanguinotransfusión



## 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:

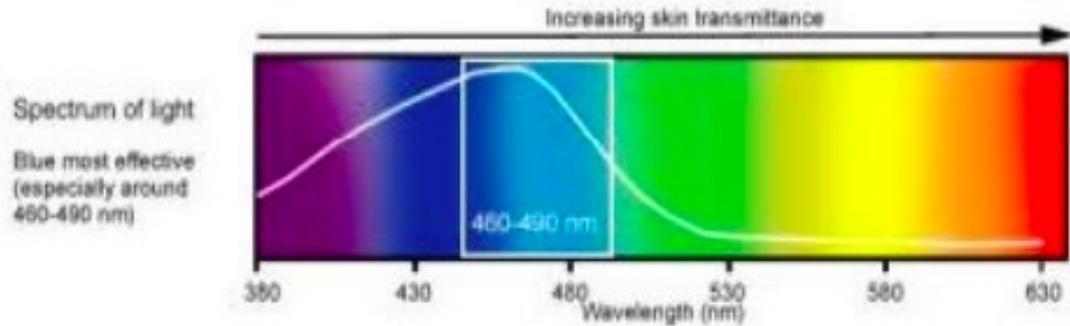
- a. **Isomerización estructural: Lumirrubina** compuesto hidrosoluble, se elimina más rápido, reacción irreversible
- b. Isomerización configuracional: **Fotobilirrubina, compuesto hidrosoluble**, se elimina lento, reacción reversible.
- c. Fotooxidación: pequeñas cantidades de bilirrubina son oxidadas, 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:

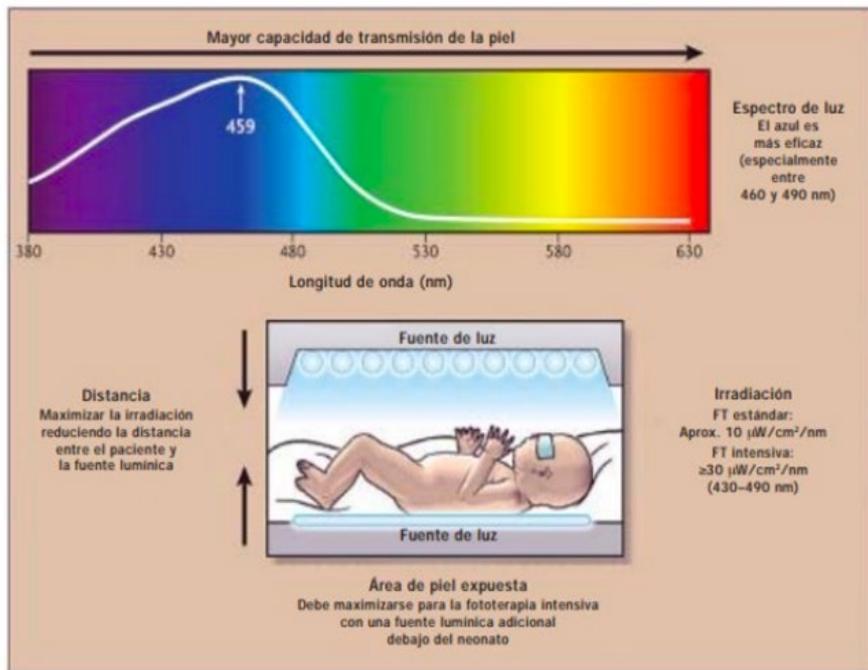
- El espectro de absorbancia de la bilirrubina unida a la albumina (línea blanca) se muestra superpuesto al espectro de la luz azul visible.
- La transmitancia de la piel aumenta al aumentar la longitud de onda, las mejores longitud de ondas para usar están en el rango de 460-490nm.
- La dosis de luz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



<https://www.sarda.org.ar/images/2008/100-111Maisels.pdf>

## Cuidados fototerapia

- ❑ Protección ocular
- ❑ Interrumpir la fototerapia para alimentar
- ❑ controlar temperatura e hidratación
- ❑ Importante que este lo mas desnudo posible

## Efectos adversos

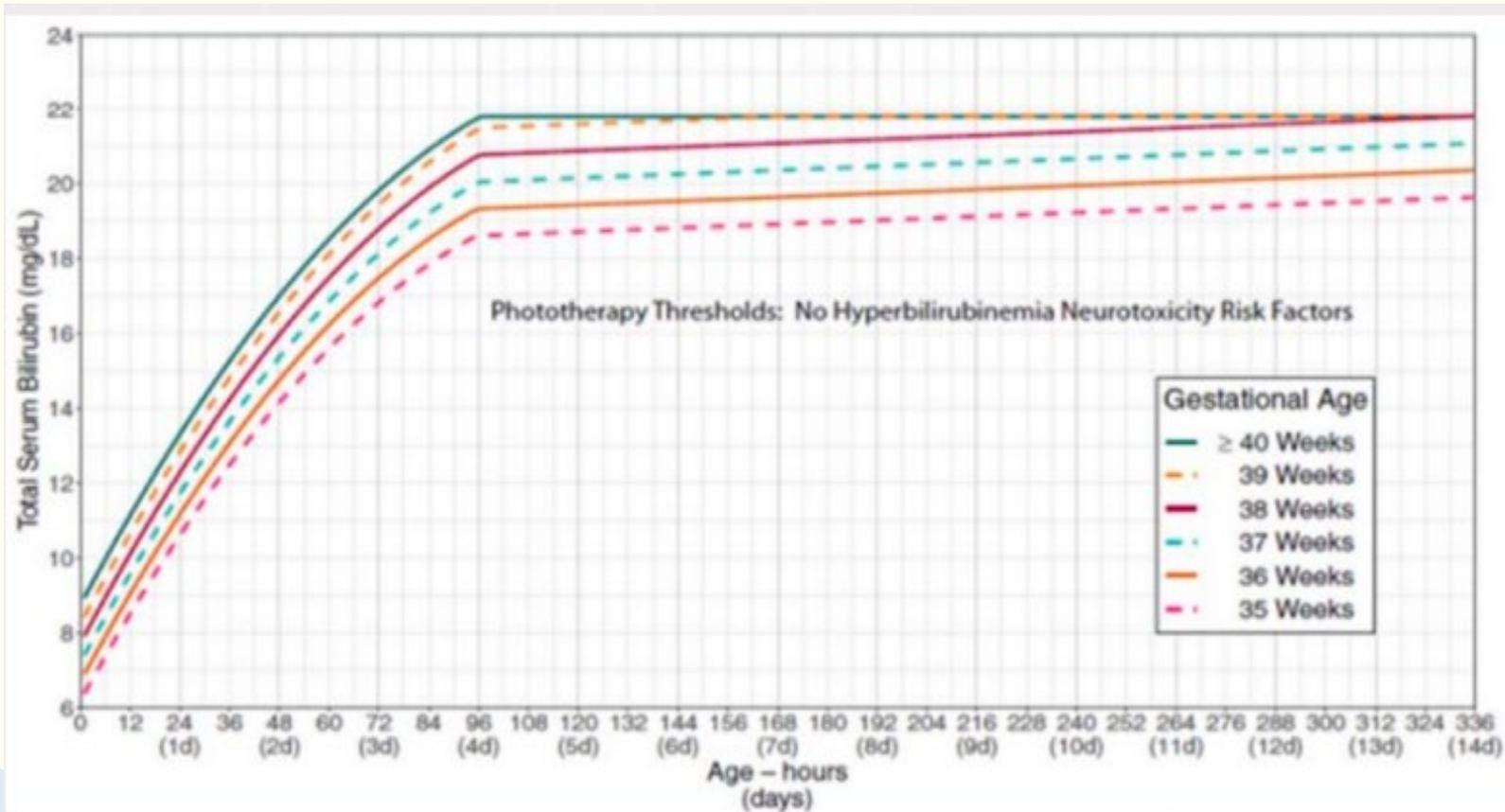
- ❑ Daño en la retina
- ❑ Bebe bronceado
- ❑ Eritema transitorio
- ❑ Deposiciones más fluidas
- ❑ Deshidratacion

### Efectos a largo plazo

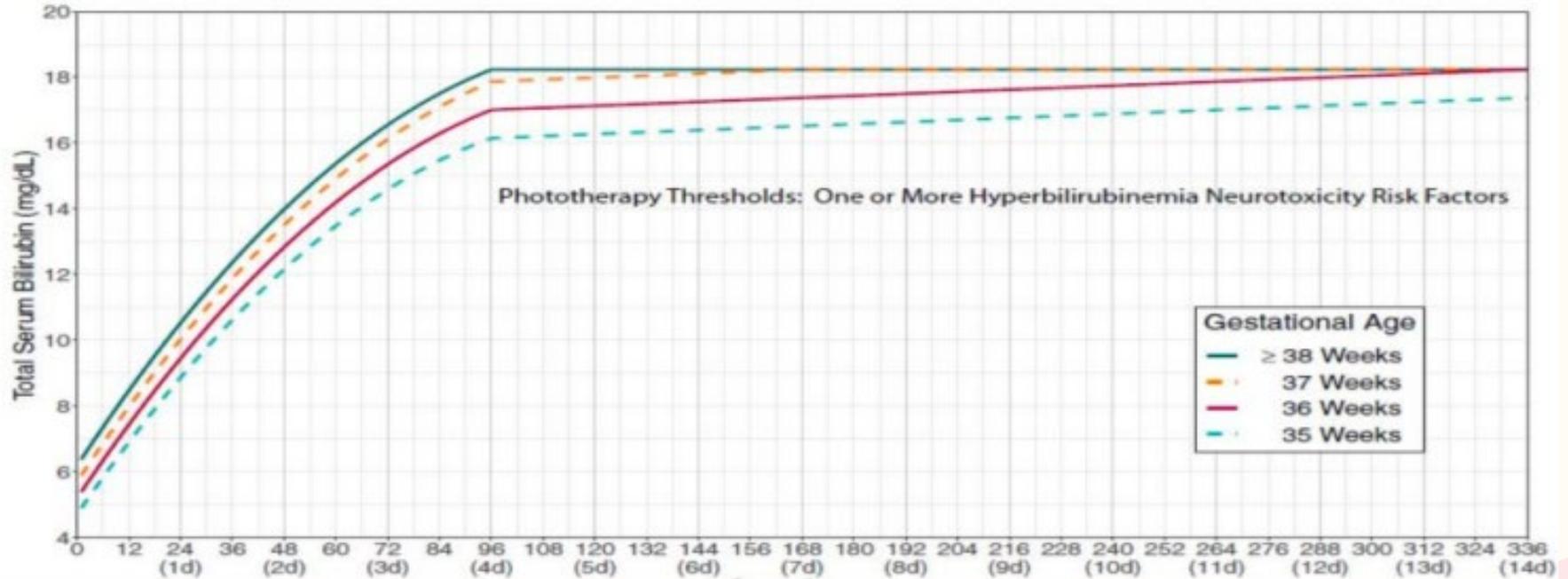
- Se asoció positivamente con el riesgo de trastornos alérgicos, especialmente alergias alimentarias.
- Pequeño aumento en el riesgo de convulsiones infantiles (especialmente entre los niños) que recibieron fototerapia en el período neonatal.
- Una duración más prolongada de la fototerapia es un predictor de retraso en el desarrollo neurológico, por lo que es prudente evitar períodos prolongados de fototerapia.



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



## CURVA DE FOTOTERAPIA AAP SIN FACTORES DE RIESGO (<35 SEMANAS):





# EXANGUINEOTRANSFUSIÓN

Para manejar hiperbilirrubinemia severa cuando alcanza o excede el nivel de toxicidad del SNC

## OBJETIVOS

- Disminuir bilirrubina y sacar GR que están unidos a anticuerpos
- Es emergencia medica, debe realizarse en UCIN por personal entrenado.
- Remueve bilirrubina y los anticuerpos retirando alicuotas pequeñas de sangre y reemplazandola con sangre donada a traves de una o dos cateteres.
- Debe ser inmediata si presenta signos iniciales de encefalopatía por bilirrubina.

## PROCEDIMIENTO:

- Se coloca cateter en vena umbilical
- Se obtiene sangre en alicuota: se sacan 20 cc y se agregan 20 cc.

## COMPLICACIONES:

- Infecciones
- Trombosis de vena porta
- Trombocitopenia
- Alteraciones hidroelectrolíticas
- Enterocolitis necrotizante



## INDICACIONES

- Exanguineotransfusión precoz (antes de 12 hrs) en hidrops fetal immune
- Neonato con signos de encefalopatía aguda
- BT Mayor a 4 mg/dL por encima de las líneas de riesgo y no disminuye con fototerapia
- Fracaso de fototerapia intensiva



## GAMMAGLOBULINA EV

**Bloquea la hemólisis en el bazo, ocupa receptores Fc en macrófagos:**  
disminuye remoción de GR cubiertos por anticuerpos desde la circulación.

### Util en:

- Ictericias hemolíticas por isoimmunización Rh y ABO.
- BT sigue en ascenso a pesar de fototerapia intensiva
- BT dentro de 2-3 mg/dL del nivel de ET, permitiría reducir la necesidad de ET.

**DOSIS: 0.5 - 1 gr/Kg en 2 hrs y repetir  
en 12 hrs si es necesario**

## CONCLUSIONES

La ictericia neonatal es una condición extremadamente frecuente, especialmente en recién nacidos prematuros, y en la mayoría de los casos es de origen fisiológico. Sin embargo, reconocer sus formas patológicas es clave para evitar complicaciones graves como la encefalopatía bilirrubínica o kernícterus.

Una evaluación oportuna basada en la edad gestacional, el patrón de aparición, la velocidad de ascenso de la bilirrubina, y los factores de riesgo permite distinguir entre una ictericia fisiológica y una potencialmente peligrosa.

El tratamiento se basa en tres pilares fundamentales: alimentación adecuada, fototerapia intensiva, y en casos seleccionados, exanguinotransfusión. La prevención de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh mediante profilaxis con inmunoglobulina anti-D es una de las intervenciones más efectivas en neonatología moderna.

El abordaje clínico temprano, el uso correcto de curvas de referencia, y la educación a padres y equipos de salud son esenciales para reducir la morbilidad asociada a la hiperbilirrubinemia neonatal.



## 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.
- 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](http://www.neopuertomontt.com/ReunionesClinicas/hiperbilirrubinemia.pptx_Amaro.pdf)
- Pinto Fuentes, I. (s.f.). Ictericia. En Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP (p. 116). SEUP-AEP.
- Pinto Fuentes, I. (s.f.). Ictericia. En Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP (p. 116). SEUP-AEP.