



# Hiperbilirrubinemia neonatal

Interno Diego Peñaloza Larraín

# Definiciones

Hiperbilirrubinemia neonatal (HN) aumento de los niveles plasmáticos de bilirrubina, que se manifiesta principalmente con ictericia y que puede deberse a procesos patológicos o fisiológicos.

Hiperbilirrubinemia severa con bilirrubina total > 25 mg/dL

Kernicterus se refiere a las secuelas crónicas producidas por encefalopatía aguda secundaria a HN

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6.



# Introducción

La mayoría de los recién nacidos desarrolla ictericia fisiológica (75%)

Se resuelve a la semana de vida

Principal riesgo es el desarrollo de disfunción neurológica inducida por depósitos de bilirrubina

Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med 2001; 344:581.

# Metabolismo bilirrubina

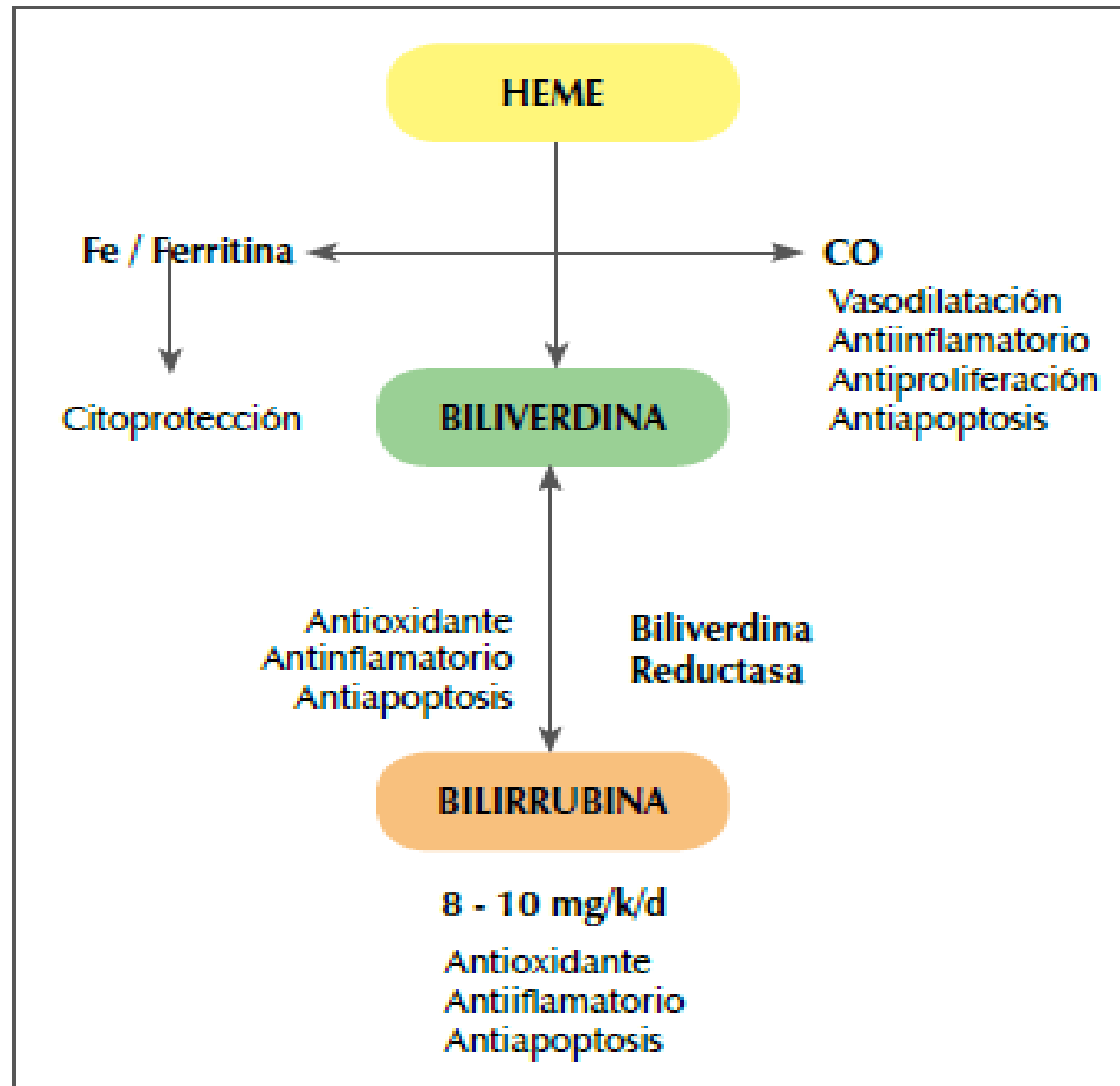
Hemo oxigenasa transforma grupo Hemo a CO y **Biliverdina**

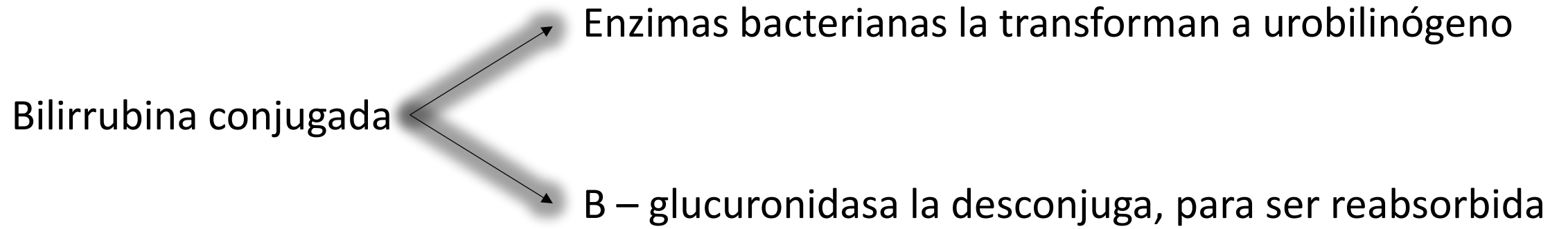


Es transformada a **bilirrubina** por la enzima biliverdina reductasa



Es conjugada por UGT1A1 con ác. glucurónico





# Bilirrubina



En su forma no conjugada, se transporta a través de albúmina

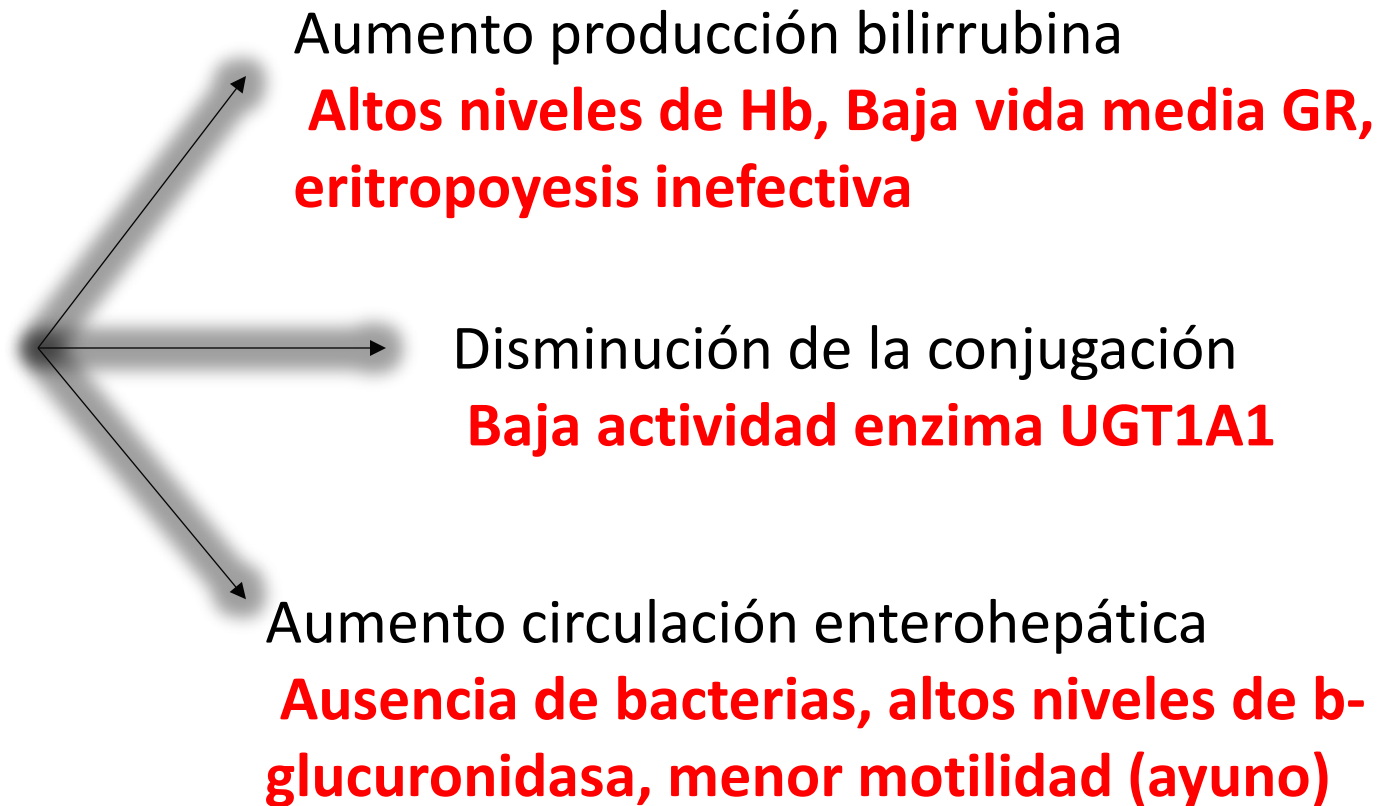
Es conjugada en el hígado por la enzima UGT1A1, para ser excretada en la bilis

Es el estímulo principal para aumentar actividad de UGT1A1

En su forma conjugada no puede ser reabsorbida a nivel intestinal



# Ictericia neonatal

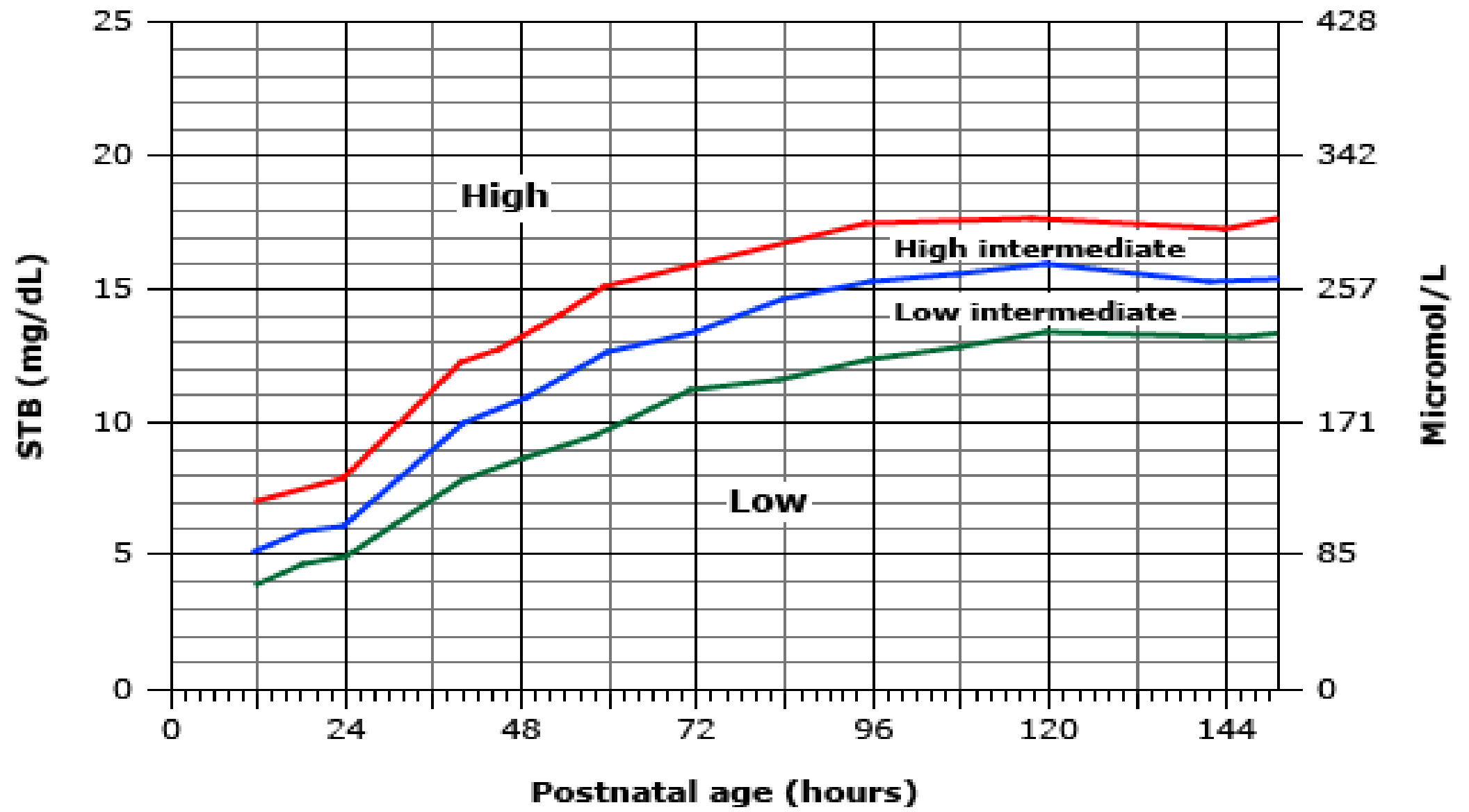


La mayoría de las veces se debe a un proceso fisiológico que se resuelve antes de la semana de vida



# Hiperbilirrubinemia

- Puede ser causada por condiciones patológicas o por mecanismos fisiológicos
- Severidad: > Percentil 95 de nivel de bilirrubina hora-especifico
  - Antes de las 24 horas del nacimiento
    - Aumento > a 0.2 mg/dL por hora
  - Después de las 2 semanas de vida
    - Hiperbilirrubinemia directa



# Causas

- **Incremento en la producción**

Hemolisis inmunológica

Defectos de membrana del glóbulo rojo

Defectos enzimáticos eritrocitarios

Sepsis

Policitemia

Reabsorción de GR por lesiones traumáticas



- **Clearence disminuido**

Sd de Crigler-Najjar

Sd de Gilbert

Hipotiroidismo congénito

- **Aumento circulación enterohepática**

Ictericia secundaria a lactancia materna

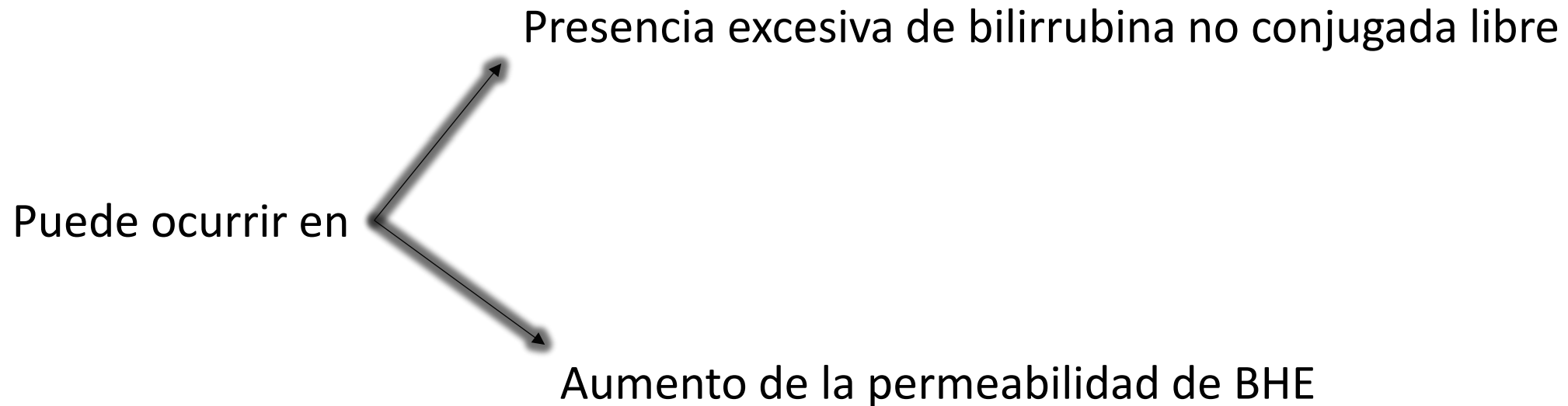
Obstrucción intestinal

Falla en la lactancia

Beutler E, Gelbart T, Demina A Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(14):8170.

# Toxicidad

- A nivel del SNC, depende del paso a través de la BHE.



## Factores que disminuyen capacidad de unión de albúmina con bilirrubina

- Prematuridad
- Asfixia y acidosis
- Hipotermia
- Hipoalbuminemia
- Infección
- Hemólisis

# Toxicidad

- **Encefalopatía aguda por bilirrubina**

1. Fase temprana: caracterizada por hipotonía, letargia, mala succión, que pueden revertir con tratamiento adecuado.
2. Fase intermedia: estupor moderado, irritabilidad, llanto agudo, hipertonía de músculos extensores con opistótonos, rigidez, crisis oculógiras, retrocolis, fiebre. Algunos de los pacientes en este estado pueden ser revertidos.
3. Fase avanzada: en la gran mayoría, hay daño irreversible a nivel del sistema nervioso central. Hay hipertonía con severo retrocolis-opistótonos que progresa a hipotonía después de una semana, atetosis u otros movimientos extrapiramidales y retardo psicomotor, no alimentación, llanto agudo, fiebre, estupor profundo o coma, convulsiones y a veces la muerte, secundaria a insuficiencia respiratoria y coma progresivo o convulsiones intratables.

# Toxicidad

- **Kernicterus**

Se caracteriza por atetosis, sordera neurosensorial parcial o completa, limitación de la mirada vertical, déficit intelectual, displasia dental. Este cuadro puede aparecer en neonatos que nunca tuvieron manifestaciones clínicas de encefalopatía aguda durante el periodo neonatal. Es de anotar que muchos neonatos pueden presentar cuadros subclínicos y manifestarse en fases tardías con cuadros de alteración de la función motora, cognitiva o ambos.



# Conducta

---

Ictericia en las primeras 24 horas o excesiva para la edad del paciente	Confirmar Grupo y Rh, prueba de Coombs si hay incompatibilidad ABO o Rh, Bilirrubina sérica total (BST) y fracciones, hemograma, frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos
Neonato en fototerapia o con ascenso rápido de la bilirrubina (cruzando percentiles) e inexplicada por historia clínica o examen físico	Confirmar Grupo y Rh, prueba de Coombs si hay incompatibilidad ABO o Rh, Bilirrubina sérica total y fracciones, hemograma, frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos, en forma opcional solicitar G6PD.
Nivel de bilirrubina cercana a ET	Recuento de reticulocitos, G6PD, albuminemia
Hiperbilirrubinemia directa	Examen de orina y urocultivo, evaluación para sepsis
Ictericia prolongada	Bilirrubina total y fracciones, función tiroidea y descartar Galactosemia. Evaluación de causas de colestasis en caso de hiperbilirrubinemia directa



# Tratamiento

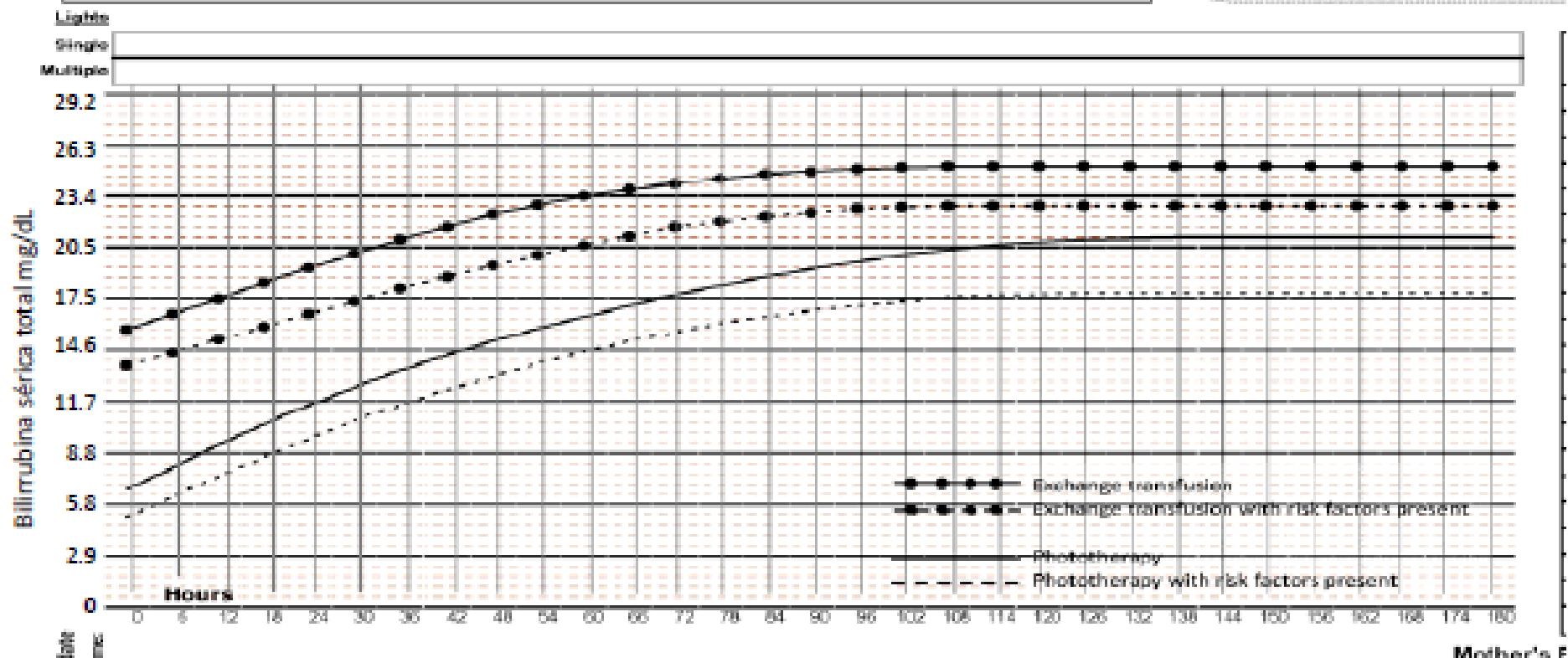
- Fototerapia
- Exanguinotransfusión
- Gammaglobulina EV

## Jaundice management for babies born at 38+0 weeks or older

Baby's Date of Birth:   
 Baby's Time of Birth:

- In the presence of risk factors (sepsis, haemolysis, acidosis or asphyxia) use the lower line.
- Infants greater than 12 hours old with total serum bilirubin (TSB) level 1-50 micromol/L below the line should have repeat TSB within 6-24 hours.
- Babies under phototherapy:
  - Consider measuring the TSB 4-6 hourly until the rise of serum bilirubin is known to be controlled, then measure TSB 12-24 hourly
  - Stop phototherapy if TSB greater than 50 micromol/L below line and recheck in 12-24 hours.
- Infants who present with TSB above threshold should have an exchange transfusion done if the TSB is not expected to be below the threshold after 6 hours of intensive phototherapy.
- An immediate exchange transfusion is recommended if there are signs of bilirubin encephalopathy.

Patient details / s



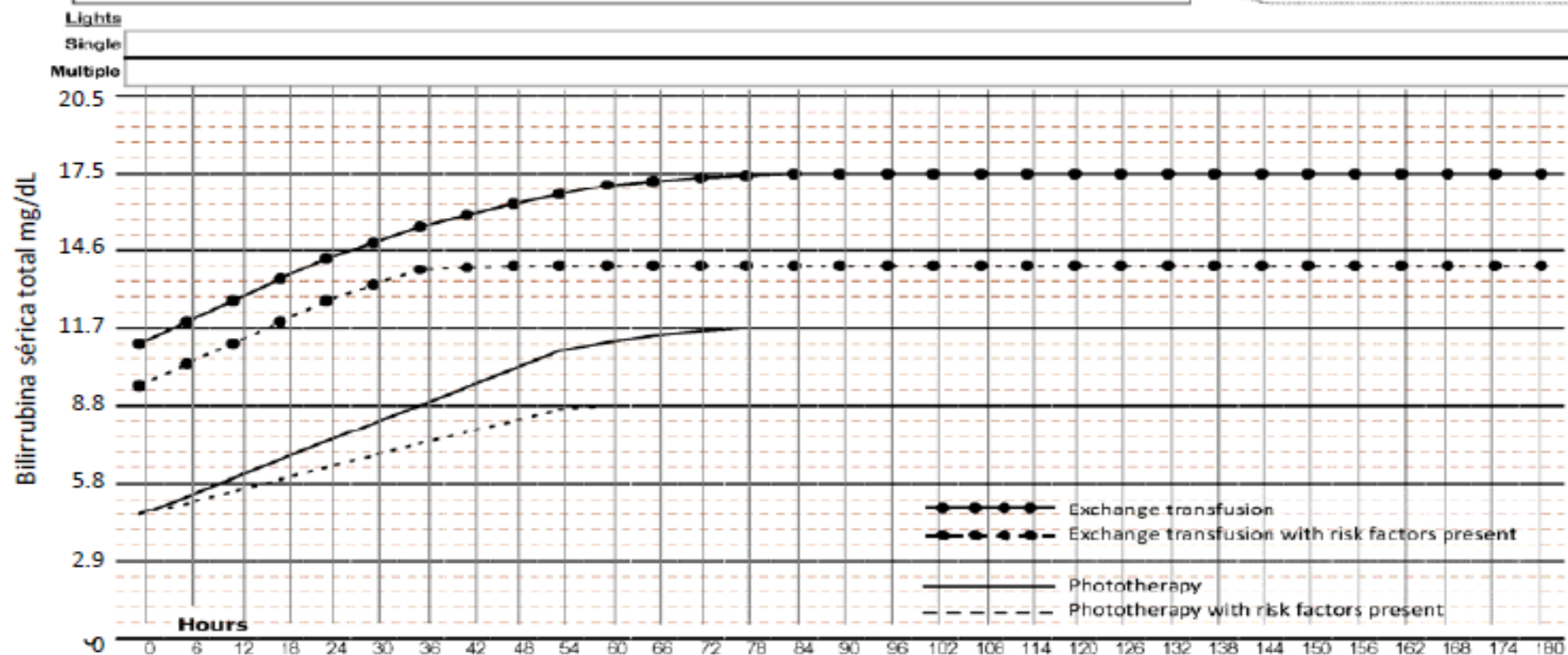
## Jaundice management for babies born at <35 weeks, 1500-1999g

Baby's Date of Birth:

Baby's Time of Birth:

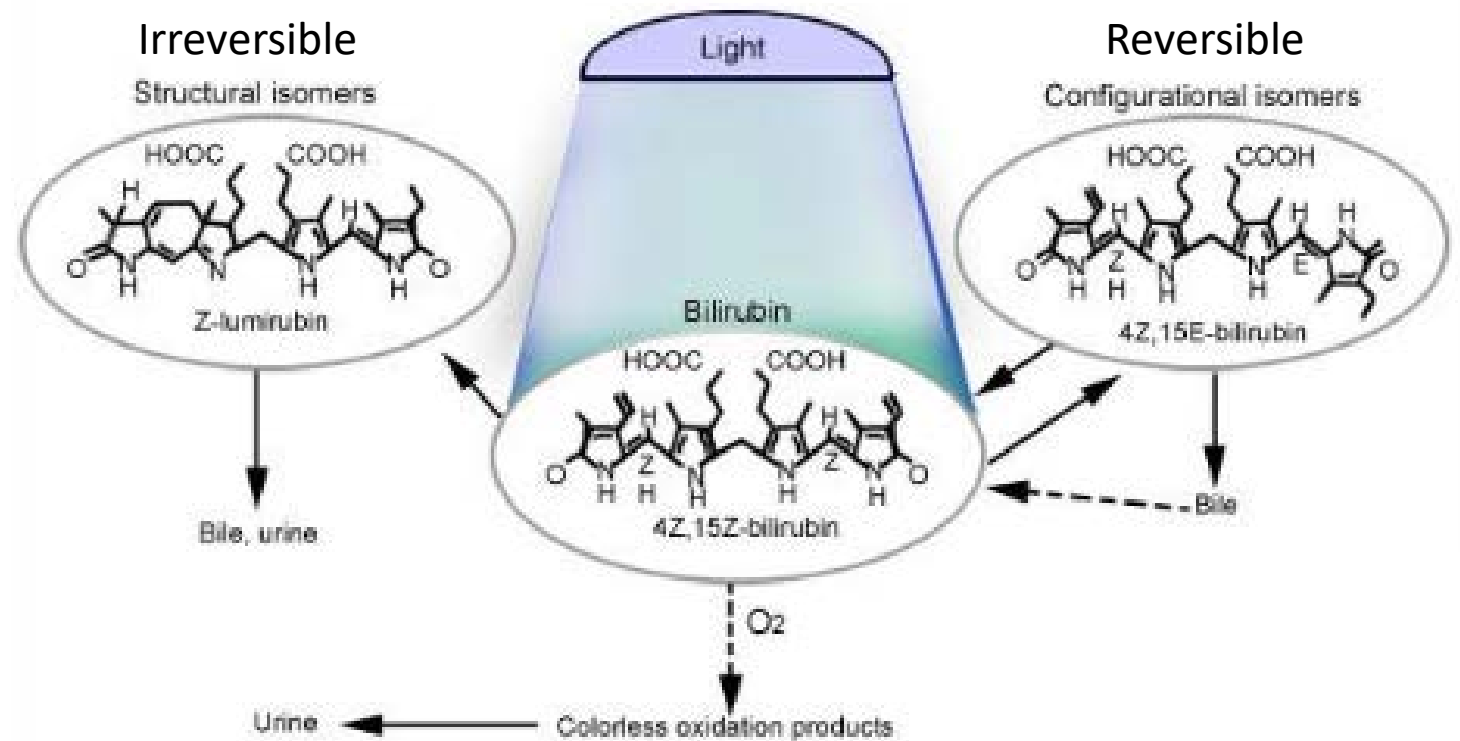
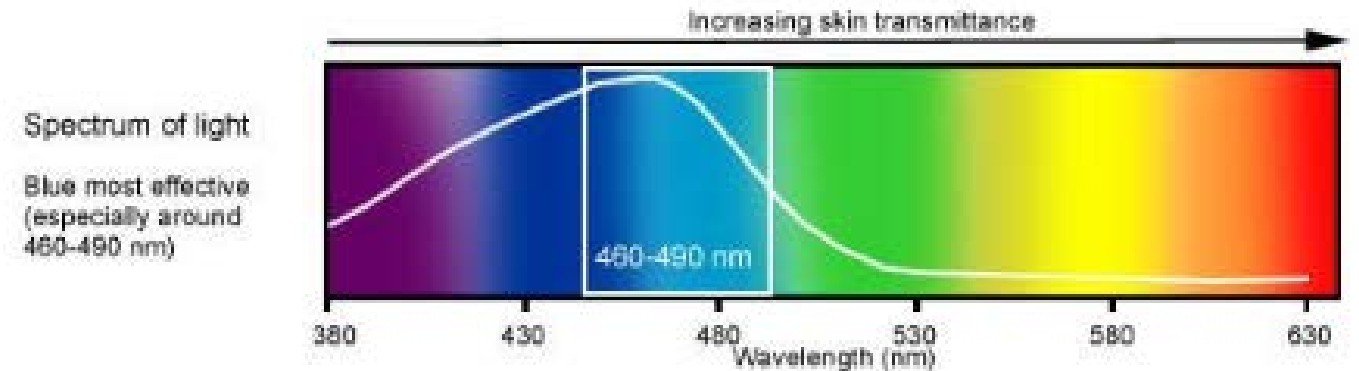
- In the presence of risk factors (sepsis, haemolysis, acidosis or asphyxia) use the lower line.
- Infants greater than 12 hours old with total serum bilirubin (TSB) level 1-50 micromol/L below the line should have repeat TSB within 6-24 hours.
- Babies under phototherapy:
  - Consider measuring the TSB 4-6 hourly until the rise of serum bilirubin is known to be controlled, then measure TSB 12-24 hourly
  - Stop phototherapy if TSB greater than 50 micromol/L below line and recheck in 12-24 hours.
- Infants who present with TSB above threshold should have an exchange transfusion done if the TSB is not expected to be below the threshold after 6 hours of intensive phototherapy.
- An immediate exchange transfusion is recommended if there are signs of bilirubin encephalopathy.

Patient details /



# Fototerapia

- Es esperable una disminución de entre 30-40% de BT en las primeras 24 hrs.
- Se recomienda controlar BT al inicio de terapia, 4-6 horas post (peak efectividad) y entre 12-24 horas post terapia.
- No hay consenso absoluto sobre cuando detener terapia (13-14 mg/dL ?)
- Vigilar efecto rebote a las 24 hrs.



Light source

Distance  
Maximize irradiance  
by minimizing  
patient-to lightsource  
distance



Irradiance  
Standard PT:  
about  $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$

Intensive PT:  
 $>30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$   
(430-490 nm)

Light source

Skin area exposed  
Maximize for intensive phototherapy  
with additional light source below infant



Halógeno vs LED

# Complicaciones

- Rash cutáneo
- Hipertermia
- Deshidratación
- Bronze baby syndrome
- Posible asociación con riesgo aumentado de cáncer
- Daño retinal (protección ocular)



# Exanguinotransfusión

- Indicado en caso de **hidrops fetal inmune** (antes de 12 h de vida) y en neonatos con **signos de encefalopatía aguda**, además de los que poseen **alto riesgo de enfermedad severa** y en los que poseen **niveles elevados de BT**
- Usar sangre fresca (< 7 días), completa, en medio CDP
- Pruebas cruzadas donante versus madre y receptor
- VIH, CMV, HB

# Técnica

- En UCI con monitoreo de al menos 24 horas post procedimiento
- Volumen de recambio equivalente a 2 veces la volemia (160 ml/kg)
- Extracción por arteria umbilical e introducción por vena umbilical
- Cada 100 ml usar gluconato de calcio 10% 1 mg EV.
- Fototerapia continua



# Complicaciones

- Hipotermia
- NEC
- Arritmias
- Trombocitopenia y coagulopatía
- Hipocalcemia, hiperkalemia por disminución ATP intraeritrocitario
- Rechazo inmunológico

Maldonado Rojas, M., Piña Farías, L., Vásquez Rojas, M., & Toro Opazo, C. (2013). Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. *Revista Cubana De Hematología, Inmunología Y Hemoterapia*, 29(3).



# Inmunoglobulina EV

- En neonatos con enfermedad hemolítica isoimmune (Rh y/o ABO) y BT aumentada a pesar de fototerapia intensiva o cuando esta cercano 2-3 mg/dl del nivel de ET
- Dosis de 0.5 – 1 g/kg a pasar en 2-4 h. Repetir en 12 horas máximo 3 veces
- Evidencia es incierta sobre su real eficacia.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.  
Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297.

# Bibliografía

- Neonatología. José Luis Tapia, Alvaro González 3ª Edición
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297.
- Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, et al. Neonatal Phototherapy and Infantile Cancer. *Pediatrics* 2016; 137
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581.
- Fasano RM. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the molecular era. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Nov 14