



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

HIPERBILIRRUBINEMIA

Natalia González Balcázar
Interna de Medicina USS
Puerto Montt, 16/01/14

Introducción.

La hiperbilirrubinemia neonatal se manifiesta como la coloración amarillenta de la piel y mucosas que refleja un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina.

La ictericia en la mayoría de los casos es benigna, pero por su potencial neurotoxicidad, debe ser monitorizada muy de cerca para identificar neonatos que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa y alteraciones neurológicas inducidas por la bilirrubina.



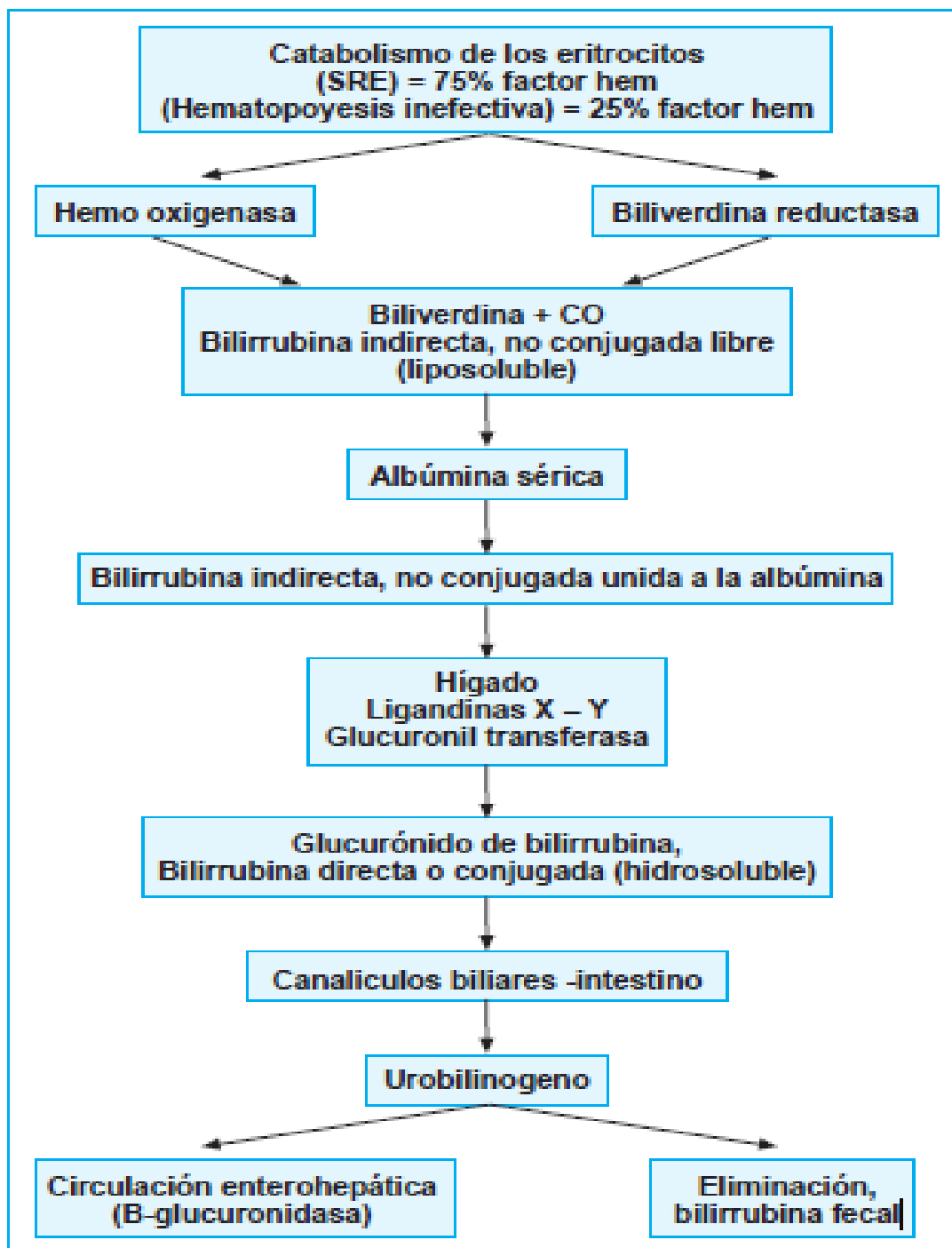
Fisiopatología.

RN predispuesto a la producción excesiva de bilirrubina

Número mayor de glóbulos rojos cuyo tiempo de vida promedio es menor que en otras edades y muchos de ellos ya están envejecidos y en proceso de destrucción.

El sistema enzimático del hígado es insuficiente para la captación y conjugación adecuadas.

Ingesta oral disminuida los primeros días → existe una disminución de la flora y de la motilidad intestinal con el consecuente incremento de la circulación entero-hepática



Metabolismo de la Bilirrubina

1. Incremento 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, etc.

Defectos estructurales de los eritrocitos: esferocitosis, eliptocitosis, etc.

Administración de fármacos a la madre (ocitocina, nitrofurantoína, sulfonamidas, bupivacaína) o al niño (dosis alta de vitamina K3, penicilina).

Infecciones y septicemia neonatal.

Por causas no hemolíticas

Céfalohematoma, hemorragias, sangre digerida.

Policitemia: ligadura del cordón umbilical, transfusión feto-fetal, etc.

Aumento de la circulación entero-hepática: ayuno, ingesta oral deficiente, obstrucción *intestinal*, ictericia por leche materna, etc.

2. Disminución en la captación y conjugación hepática

Ictericia fisiológica

Síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Lucey - Driscoll.

Hipotiroidismo e hipopituitarismo.

Ictericia por leche materna

3. Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina

Infecciones: sepsis, infección de vía urinaria, infecciones peri natales, etc.

Ostrucción biliar: hepatitis neonatal, atresia biliar, quiste del colédoco, etc.

Problemas metabólicos: enfermedad fibroquística, galactosemia, hipotiroidismo, etc.

Anomalías cromosómicas: síndrome de Turner, síndrome de Down.

Drogas: acetaminofen, alcohol, rifampicina, eritromicina, corticosteroides, etc.

Causas.

Dg. Diferenciales de Ictericia

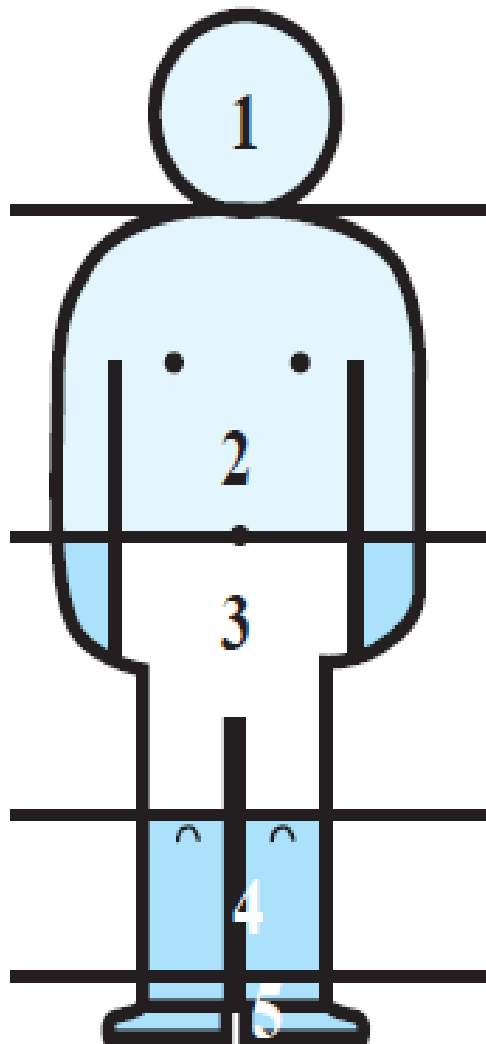
Ictericia Fisiológica:

- Aparece despues de las 36 hrs. de vida de intensidad leve a moderada.
- Incremento < 5 mg/dl/día.
- Disminución de alrededor de 5-7 días.
- Hiperbilirrubina de predominio indirecta.
- Sin signos de hemolisis.
- Sin compromiso del estado general del RN.

Ictericia Patológica:

- Inicio en las primeras 24 hrs de vida o despues de los 15 días con intensidad aumentada.
- Incremento de bilirrubina > 5 mg/dl/día
- Habitualmente se prolonga por mas de 10 días.
- Hiperbilirrubina directa, indirecta o mixta.
- Con signos de hemolisis.
- Puede haber compromiso del estado general del RN.

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

Presentación Clínica.

La bilirrubina es visible con niveles séricos superiores a 4-5mg/dL.

La ictericia neonatal progresa en sentido céfalo-caudal y se puede estimar en forma aprox. y práctica aunque no siempre exacta, los niveles de séricos de bilirrubina según las zonas corporales comprometidas siguiendo la escala de Kramer.

Existen dos patrones clínicos de presentación de la ictericia neonatal, sin considerar la etiología y como base para el manejo:

Hiperbilirrubinemia severa temprana

- Generalmente por problemas hemolíticos.
- Presente antes de las 72 horas de vida.
- Alto riesgo para el RN.

Hiperbilirrubinemia severa tardía

- Generalmente por eliminación disminuida.
- Puede o no asociarse a incremento de su producción.
- Presente luego de las 72 horas de vida.
- Generalmente se debe a problemas de lactancia o leche materna, estreñimiento, mayor circulación entero hepática, etc.

Complicaciones

```
graph LR; A[Complicaciones] --- B[Cuando la cantidad de bilirrubina libre no conjugada sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina, cruza la barrera hematoencefálica y cuando ésta, está dañada, complejos de bilirrubina unida a la albúmina también pasan libremente al cerebro.]; B --- C[Encefalopatía bilirrubínica aguda]; B --- D[Encefalopatía crónica o Kernicterus];
```

Cuando la cantidad de bilirrubina libre no conjugada sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina, cruza la barrera hematoencefálica y cuando ésta, está dañada, complejos de bilirrubina unida a la albúmina también pasan libremente al cerebro.

Encefalopatía bilirrubínica aguda

Fase temprana: letárgia, hipotonía, succión débil.

Fase intermedia: irritabilidad, ligero estupor, hipertonia.

Fase tardía: opistotonos, retrocolis, llanto débil, no succión, apnea, fiebre, coma, convulsiones, muerte.

Encefalopatía crónica o Kernicterus

Parálisis atetoide cerebral, pérdida de audición, displasia del esmalte dentario, parálisis de la mirada, grado variable de retardo mental.

Cuadro # 6. Evaluación de la hiperbilirrubinemia en neonatos de 35 o más semanas de gestación*

- 1. Ictericia en las primeras 24 horas:** determinación del nivel de bilirrubina sérica
- 2. Ictericia excesiva para la edad del paciente:** determinación del nivel de bilirrubina sérica
- 3. Neonato en fototerapia o con ascenso rápido de la bilirrubina:** grupo y Rh, prueba de Coombs, hemograma, frotis sanguíneo, bilirrubina total y fracciones, recuento de reticulocitos, determinación seriada del nivel de bilirrubina dependiendo de la edad, en forma opcional G6PD.
- 4. Nivel de bilirrubina cercana a recambio sanguíneo:** recuento de reticulocitos, G6PD, albuminemia.
- 5. Hiperbilirrubinemia directa:** examen de orina y urocultivo, evaluación para sepsis.
- 6. Ictericia prolongada:** nivel de bilirrubina total y fracciones, función tiroidea y descartar galactosemia. Evaluación de causas de colestasis en caso de hiperbilirrubinemia directa.

BiliCheck como método de medición de bilirrubina en RN.

Bilirrubinómetro transcutáneo.

La sensibilidad y la especificidad de la BiliCheck[®] en el valor de corte más fiable (15 mg / dl) fueron 96,6 % y 99 % , respectivamente.

Para el manejo se debe considerar los factores de riesgo:

Factores de riesgo mayores.

- Nivel de bilirrubina sérica total en la zona de riesgo alto del nomograma al alta.
- Ictericia en las primeras 24 horas de vida
- Incompatibilidad sanguínea con prueba de Coombs positiva
- Edad gestacional menor a 37 semanas
- Hermanos que recibieron fototerapia u otro tratamiento
- Céfalohematoma u otras hemorragias importantes
- Lactancia materna exclusiva
- Mala técnica alimentaria
- Raza asiática
- Infecciones perinatales
- Policitemia

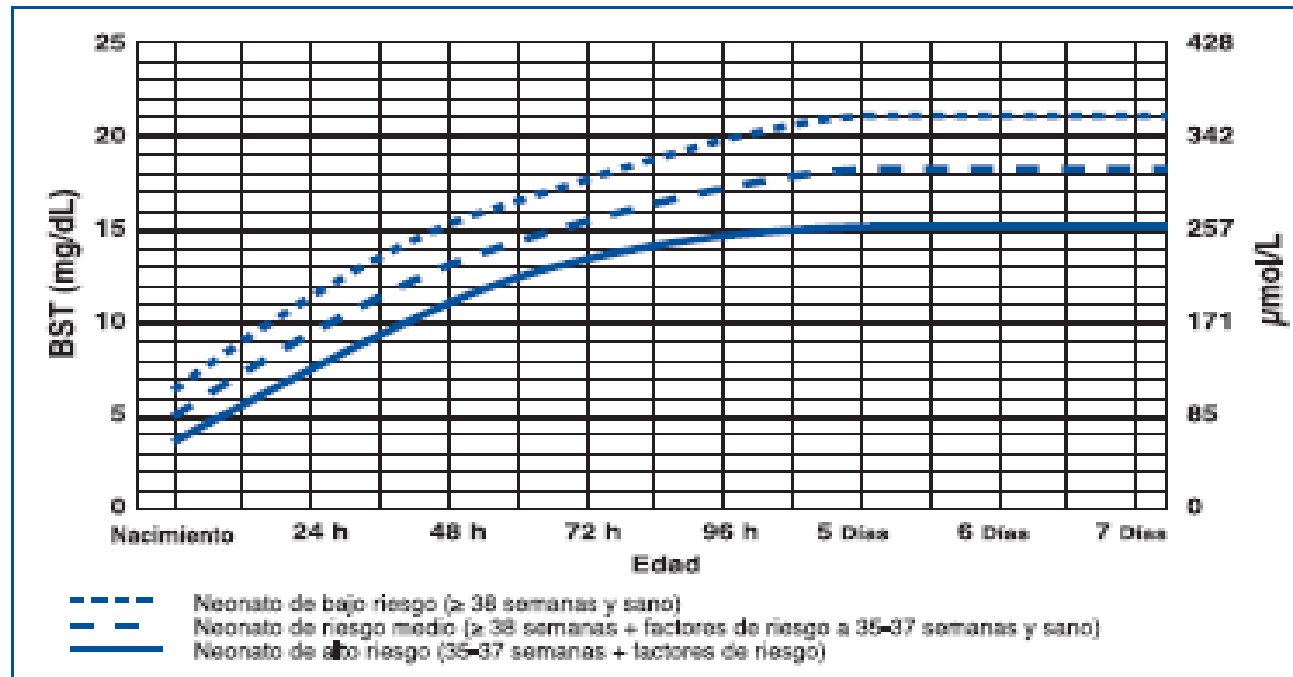
Factores de riesgo menores.

- Nivel de bilirrubina sérica total en la zona intermedia del nomograma al alta.
- Edad gestacional entre 37-38 semanas
- Ictericia visible al alta
- Historia de hermanos con ictericia
- Macrosomía o neonato de madre diabética
- Edad materna mayor a 25 años
- Sexo masculino
- Pre eclampsia materna
- Administración de ocitocina durante el parto
- Administración de drogas (cloranfenicol, sulfas, etc.)
- Ayuno, estreñimiento

Tratamiento.

Indicaciones de fototerapia:

RNT sano icterico: utilizar curvas de Bilirrubina para RNT sanos.



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

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

Prematuro > de 1500 grs : Utilizar la siguiente tabla :

Peso nacimiento.	0 - 24 horas	24 - 48 horas	48 - 72 horas.
1500 a 2000 gr.	5 - 7 mg./dl.	8-10 mg/dl.	12 o mayor.
2000 a 3000 gr.	8 - 10	10-12	14 o mayor.

COMPLICACIONES DE LA FOTOTERAPIA:

- Pérdida aumentada de agua en deposiciones.
- Alergias a la piel.
- La ictericia clínica se enmascara por la luz.
- Sobrecalentamiento o enfriamiento.
- Aumento de las pérdidas insensibles.
- Síndrome del RN “bronceado”.
- Alteración del ciclo circadiano (teórico).
- Daño potencial de los ojos si no se protegen.
- Hipocalcemia por alteración de la PTH.



Indicaciones de exsanguíneotransfusión:

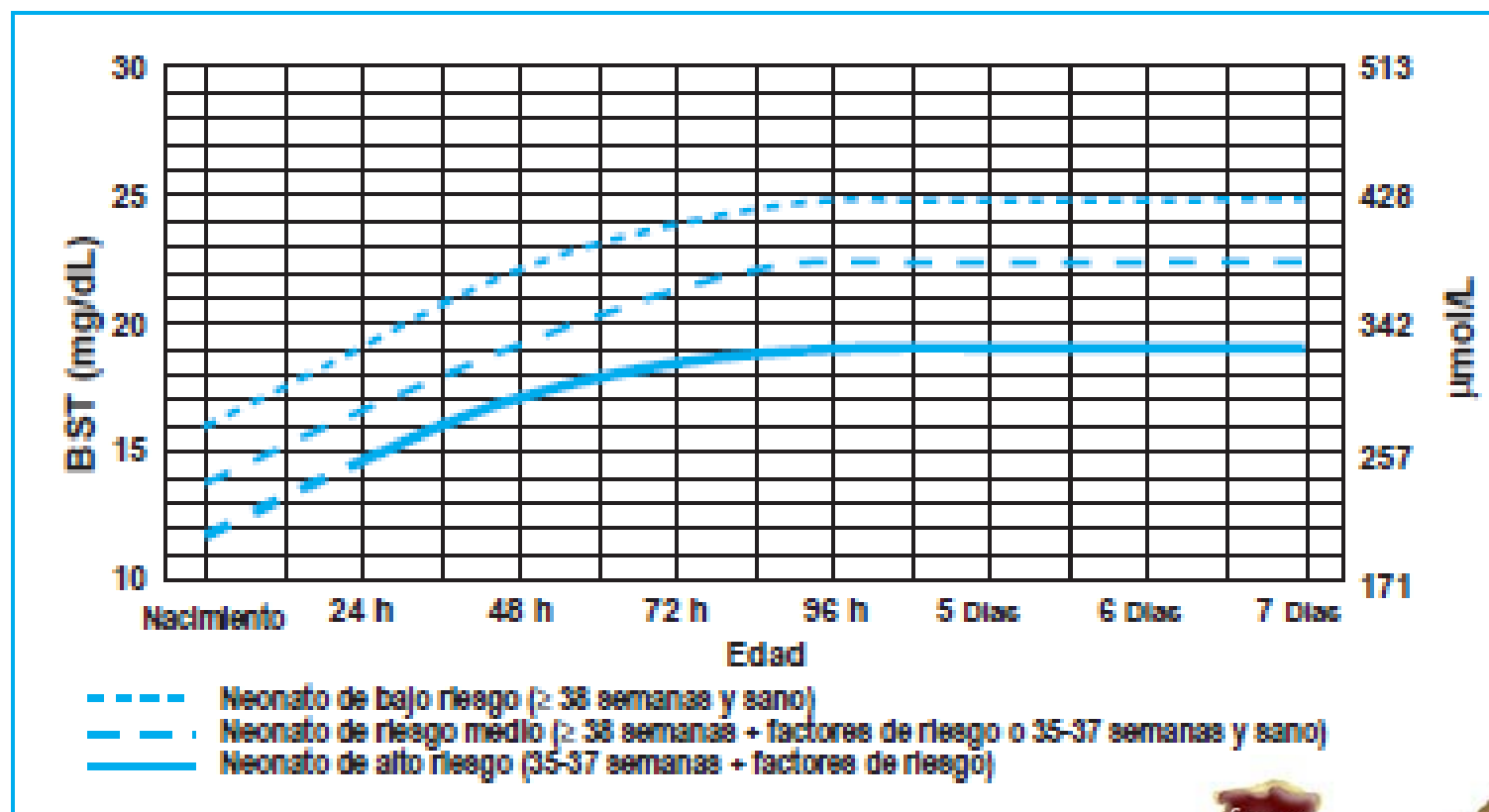
- RNT menor de 1500 grs : Peso de nacimiento en gramos dividido por 100 .
- RN entre 1500 a 2000 gr : cifras superiores a 15 mg a las 48 horas son en general indicaciones de exsanguíneotransfusión . Debe observarse los valores en un período de 4 a 12 horas.
- RNT sano : con valores entre 25 a 29 . Cuando hay hemólisis considerar valores entre 17.5 y 23. El límite inferior si hay hemólisis severa y el límite superior para cuadros mas equívocos como lactancia materna con incompatibilidad ABO y coomb + pero sin anemia.
- La concentración de seroalbúmina y la relación Bilirrubinemia / Albuminemia puede ser utilizada como criterio para exsanguíneotransfusión en los casos dudosos :

Bilirrubina Total y Relación Bili / Albúmina como criterio de Exsanguíneotransfusión

	< 1250	1250-1499	1500-1999	2000-2499	>2500
Riesgo estándar	13	15	17	18	25-29
o Relación B/A	5.2	6	6.8	7.2	8
Alto riesgo *	10	13	15	17	18.
o Relación B/A	4	5.2	6	6,8	7.2

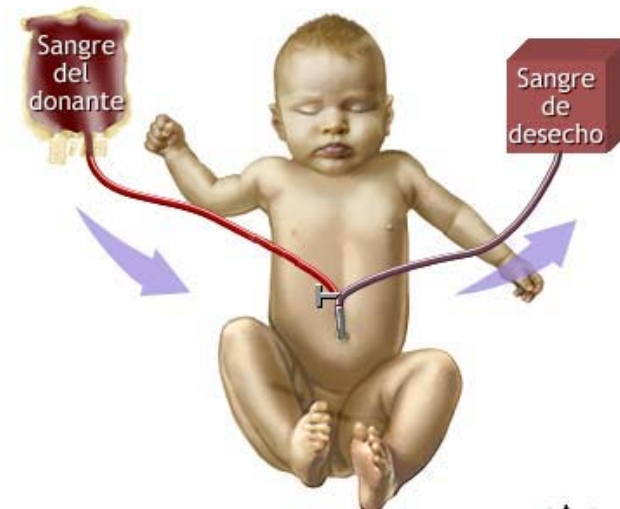
-Un valor mayor que los expuestos en tabla indica una gran cantidad de bilirrubina libre y riesgos de Kernicterus. La exsanguíneotransfusión debe realizarse con el primer valor que se alcance ya sea de Bilirrubinemia máxima o de la relación Bi / Alb.

Figura # 5. Guía para el recambio sanguíneo 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



Uso de gammaglobulina endovenosa:

- Uso excepcional en caso de enfermedad hemolítica por Rh, grupo clásico o por subgrupo el uso precoz de gammaglobulina permite reducir la necesidad de fototerapia y exsanguíneotransfusión por hiperbilirrubinemia, pero no disminuye el riesgo de anemia tardía y la eventual necesidad de transfusión.
- Se recomienda una dosis de 0,5 g/kg el primer día. Si la bilirrubinemia está alta se puede repetir la dosis a las 48 horas.

Cuadro # 15. Tratamiento de la hiperbilirrubinemia y su mecanismo de acción

1. Luminoterapia: fotoisomerización, oxidación de bilirrubina e intramolecular
2. Recambio sanguíneo: remoción de bilirrubina extracorpórea
3. Protoporfirinas: bloquea la hemo-oxigenasa
4. Fenobarbital: acelera conjugación y excreción de bilirrubina
5. Agar y carbón: disminuyen la circulación entero hepática
6. Inmunogammaglobulina IV: inhibe hemólisis
7. Albúmina: mejorar la unión de bilirrubina

After 10 days of age or prolonged

- Usually breastfeeding related
- Requires investigation due to risk of serious disease
- Routine:
 - Total and conjugated bilirubin
 - Full blood count + blood film
 - Reticulocyte count
 - Blood group
 - DAT
 - Thyroid function tests
 - Review NBST results
- Investigate the cause and/or seek expert advice if indicated, for example:
 - Conjugated bilirubin > 25 micromol/L
 - Pale stools, dark urine
- Additional investigations may be required [refer to Guideline]

All babies

- Assess risk factors for significant hyperbilirubinaemia:
 - Gestational age < 38 weeks
 - Sibling with neonatal jaundice who required phototherapy
 - Mother's intention to breastfeed exclusively
 - Visible jaundice in the first 24 hours following birth
- Early visual inspection for jaundice
- Educate and encourage parents to observe for signs of adequate hydration, feeding and jaundice

Risk factors identified?

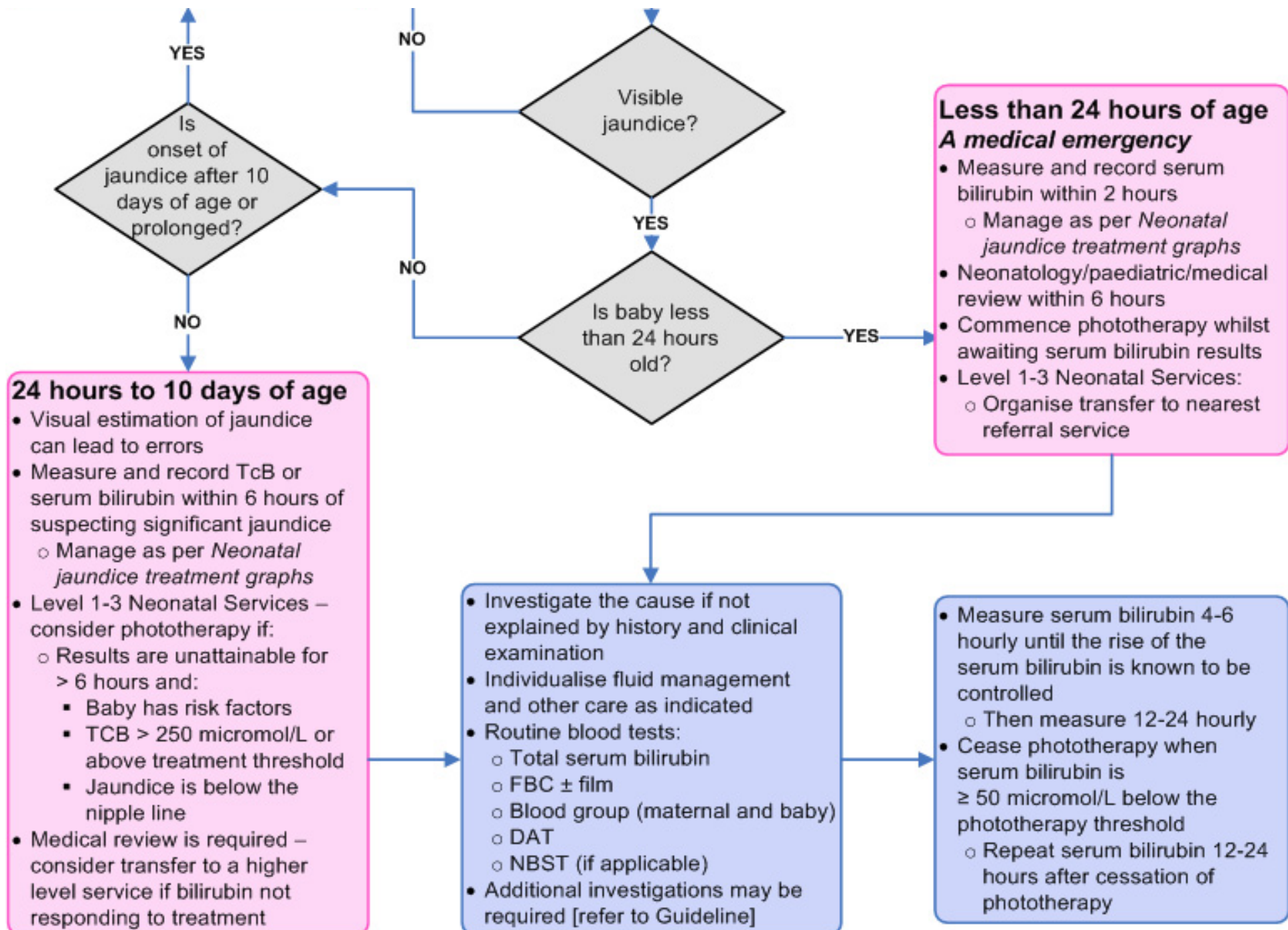
YES

- An additional inspection by a healthcare professional within 48 hours
- Offer adequate support to women who intend to breastfeed

NO

All babies

- Examine for jaundice at every opportunity especially in the first 72 hours



Bibliografía.

- Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program, Neonatal jaundice, November 2012. Pages: 2-34
- Guías Nacionales de Neonatología, 2005. 281-291
- Hemmati F, Kiyani Rad N. The Value of Bilicheck® as a Screening Tool for Neonatal Jaundice in the South of Iran. Iran J Med Sci. 2013;38(2): 122-128.

¡Gracias!

