

Guías Nacionales de Neonatología

Ministerio de Salud - Chile

2005

HIPERBILIRRUBINEMIA.

Entidad clínica caracterizada por aparición de ictericia en piel y mucosas provocada por aumento de bilirrubina sérica sobre los niveles considerados normales para la edad y peso del neonato. Es una de las patologías más frecuentes en el período neonatal.

Clasificación :

I.- Hiperbilirrubinemia de tipo indirecta :

- Las causas más comunes de hiperbilirrubinemia de tipo indirecta se pueden separar de acuerdo a su momento de aparición en:

1.-Aparición en la primera semana de vida:

- Ictericia fisiológica : la más frecuente.
- Incompatibilidad de grupo sanguíneo: Rh, ABO o subgrupos.
- Infección: TORCH, sífilis, protozoos, bacterias.
- Policitemia.
- Reabsorción de sangre extravascular: cefalohematoma, sangramiento intracraneal, hematoma subcapsular.
- Defectos intrínsecos del glóbulo rojo: defectos de la morfología o enzimáticos.
- Recordar que :
 - “La ictericia que aparece antes de las 24 horas es siempre patológica”

2.- Aparición en la segunda semana de vida:

- Hipotiroidismo.
- Infección, a menudo nosocomial en un prematuro.
- Quirúrgica: atresia de vía biliar, quiste del colédoco (directa). Puede presentarse más tardía que la 2ª semana.
- Galactosemia (directa).
- Ictericia por leche materna
- Síndrome de Crijler-Najjar.
- Ictericia “fisiológica” prolongada en el RN de muy bajo peso.

ESTUDIO BASICO DE RN CON HIPERBILIRRUBINEMIA :

- Revisar la historia familiar y prenatal y examinar al RN pensando en los diagnósticos diferenciales antes expuestos.
- Obtenga el grupo de sangre y coombs de la madre y del RN.
- En ictericia de inicio precoz o que no ceda rápido a terapia se debe pedir:
 - Frotis de la sangre del RN para ver morfología y presencia de células en cantidad adecuadas. Se acepta como cifra máxima normal de microesferocitos un 5%, por sobre esa cifra sospechar una microesferocitosis congénita.
 - Recuento de reticulocitos y glóbulos rojos. Se acepta como cifra máxima de reticulocitos un 6%, sobre ese nivel sospechar hemólisis. Además hay 0 a 24 eritroblastos (glóbulos rojos inmaduros) por cada 100 glóbulos blancos con un promedio de 7,3 en el RN de término y 21 en el prematuro.
- Evaluar VDRL de la madre y del RN.
- Bilirrubinemia por micrométodo, hematocrito.
- Bilirrubina total, directa e indirecta solo cuando clínicamente se requiera o en riesgo de recambio.
- La frecuencia de seguimiento dependerá de la edad, riesgo real de recambio, nivel sensibilización y condición clínica.
- Si se sospecha otra etiología actuar en consecuencia.

CRITERIOS PARA DESCARTAR ICTERICIA FISIOLÓGICA :

- Ictericia clínica evidente en las primeras 24 horas de vida.
- Aumento de la concentración de bilirrubina total más de 5 mg/dl por día.
- Bilirrubina total sérica que excede los 14 mg/dl en un RN de término o de 10 mg/dl en un prematuro.
- Bilirrubina directa sérica que excede los 2 mg/dl.
- Ictericia clínica persistente por más de 1 semana en un RN de término o más de 2 semanas en un prematuro.

Area del cuerpo	Rango de Bilirrubina sérica total (mg/dl)
Cabeza y cuello	4 - 9
Tronco superior	5 - 12
Tronco inferior y muslos	8 - 14
Brazos y piernas	11 - 15
Palmas y plantas	15 - 20

RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL MANEJO DE LA ICTERICIA NO HEMOLÍTICA DEL NIÑO A TÉRMINO O CERCANO A TÉRMINO SANO.

En el manejo de la hiperbilirubinemia del RN de 35 semanas ó más de gestación, se introduce el concepto de riesgo predictivo de desarrollar ictericia al momento del alta y necesidad posterior de fototerapia basado en los valores de bilirrubina sérica. (AAP . Management of hiperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation . Pediatrics 2004; 114 : 297 - 316).

Los valores de bilirrubina sérica para decidir la fototerapia son diferentes, son menos exigentes a los expresados en revisiones previas.

Se clasifican a los RN de 35 ó más semanas, de acuerdo a factores de riesgo de desarrollar hiperbilirubinemia severa y/o requerir recambio en 3 grupos:

- **Riesgo alto:**
 - Niveles de bilirrubina antes del alta en la zona de alto riesgo (Fig. 1)
 - Ictericia observada en las primeras 24 horas de vida
 - Enfermedad hemolítica con Coombs directo (+) u otro tipo de enfermedad hemolítica.
 - Edad gestacional entre 35-36 semanas .
 - Hermano anterior que requirió fototerapia
 - Cefalohematoma
 - Lactancia materna inadecuada y el RN ha perdido peso en exceso.
- **Riesgo intermedio:**
 - Niveles de bilirrubina al alta en la zona de riesgo intermedio-alto.
 - Edad gestacional entre 37-38 semanas
 - Hermano anterior con ictericia.
 - Hijo de madre diabética.
- **Riesgo bajo :**
 - Niveles de bilirrubina al alta en la zona de riesgo bajo.
 - Edad gestacional \geq 39 semanas

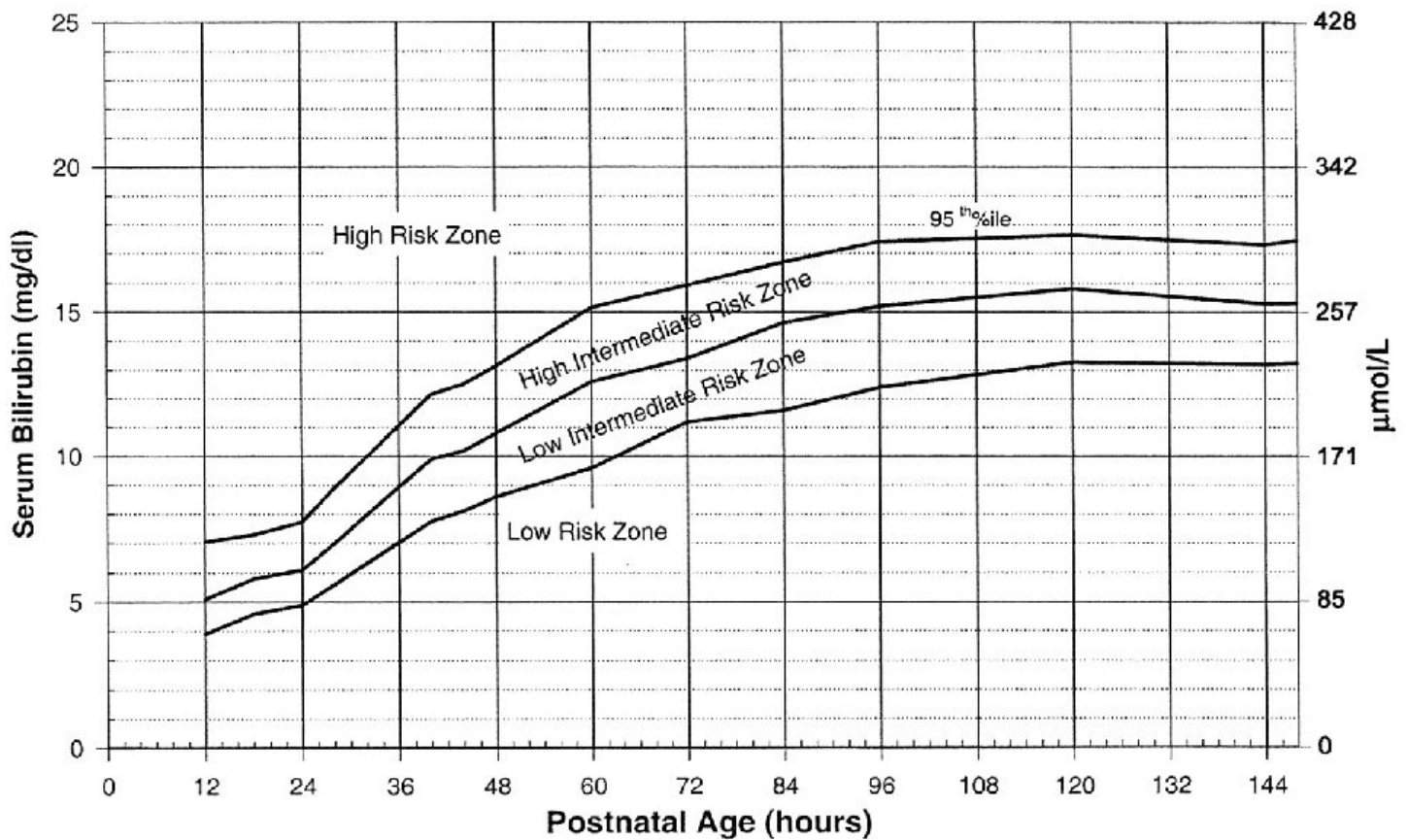


Figura 1. Factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos de 35 o más semanas de gestación

El siguiente gráfico permite indicar fototerapia según valores y grupo de riesgo:

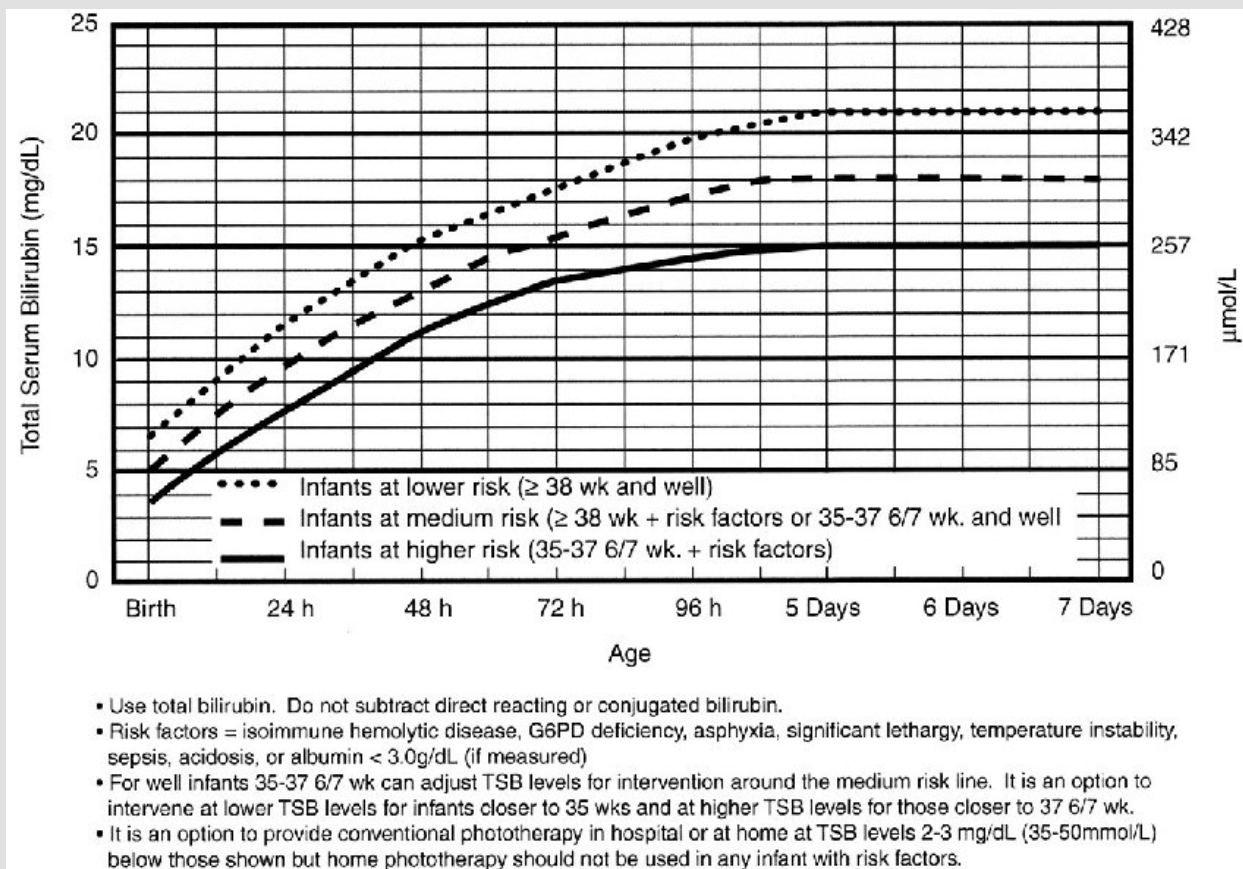


Fig. 2. Guía de uso de fototerapia en recién nacidos hospitalizados de 35 o mas semanas de gestación.

Notas de Pediatrics 2004; 114 : 297 - 316) :

- These guidelines are based on limited evidence and the levels shown are approximations. The guidelines refer to the use of intensive phototherapy which should be used when the TSB exceeds the line indicated for each category. Infants are designated as "higher risk" because of the potential negative effects of the conditions listed on albumin binding of bilirubin,⁴⁵⁻⁴⁷ the blood-brain barrier,⁴⁸ and the susceptibility of the brain cells to damage by bilirubin.⁴⁸
- "Intensive phototherapy" implies irradiance in the blue-green spectrum (wavelengths of approximately 430–490 nm) of at least 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ per nm (measured at the infant's skin directly below the center of the phototherapy unit) and delivered to as much of the infant's surface area as possible. Note that irradiance measured below the center of the light source is much greater than that measured at the periphery. Measurements should be made with a radiometer specified by the manufacturer of the phototherapy system.
- See Appendix 2 for additional information on measuring the dose of phototherapy, a description of intensive phototherapy, and of light sources used.
- If total serum bilirubin levels approach or exceed the exchange transfusion line (Fig 4), the sides of the bassinet, incubator, or warmer should be lined with aluminum foil or white material.⁵⁰ This will increase the surface area of the infant exposed and increase the efficacy of phototherapy.⁵¹ If the total serum bilirubin does not decrease or continues to rise in an infant who is receiving intensive phototherapy, this strongly suggests the presence of hemolysis.
- Infants who receive phototherapy and have an elevated direct-reacting or conjugated bilirubin level (cholestatic jaundice) may develop the bronze-baby syndrome. See Appendix 2 for the use of phototherapy in these infants.

En relación a que en los últimos años se ha apreciado un aumento del número de RN con encefalopatía por hiperbilirrubina y kernicterus, se recomiendan los siguientes valores para exsangüineotransfusión expresados en el siguiente gráfico de la revisión de la AAP:

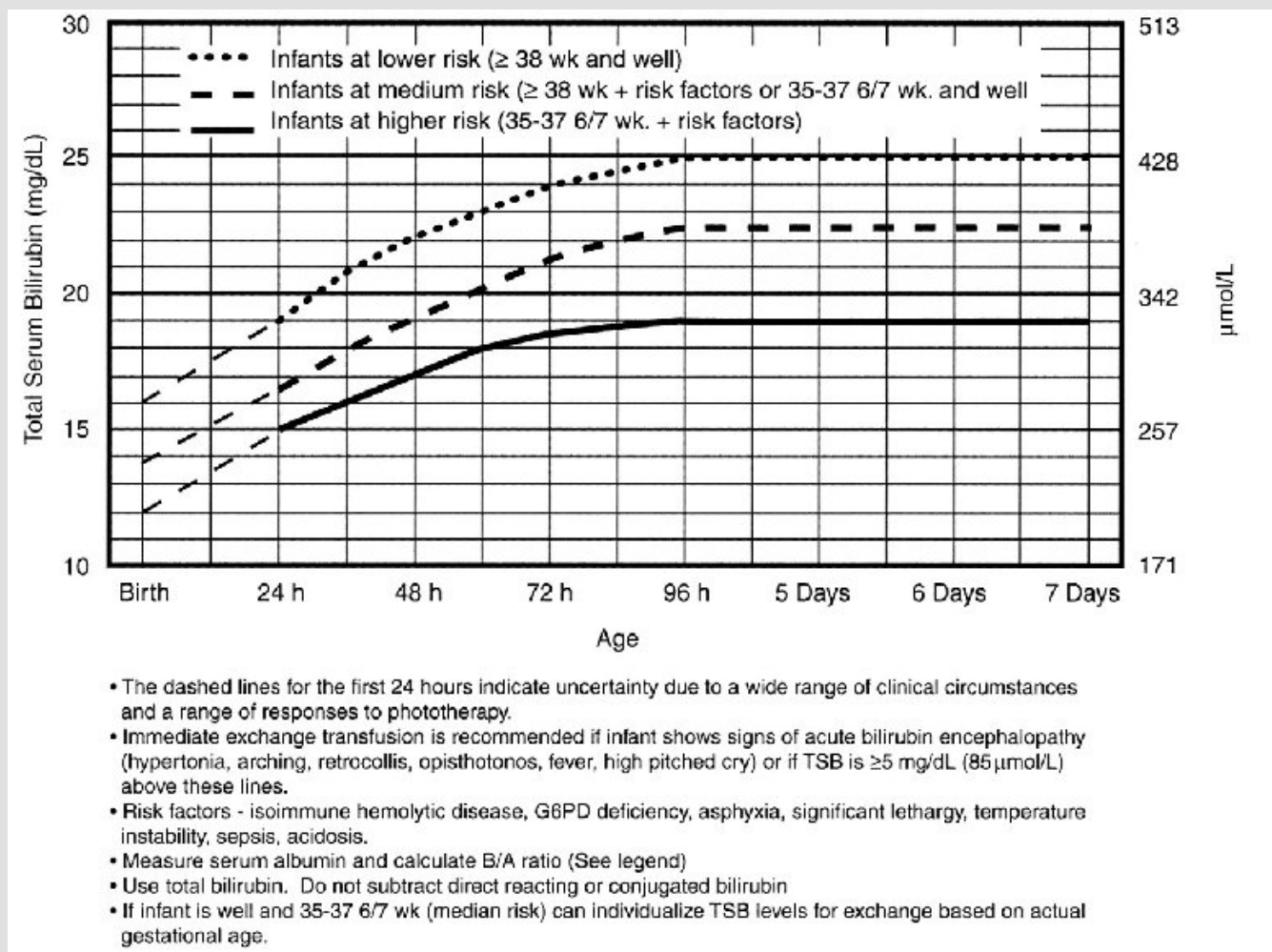


Figura 3.- Guías para Exsangüineotransfusión en niños de 35 ó más semanas de gestación.

Notas de Pediatrics 2004; 114 : 297 - 316) :

Note that these suggested levels represent a consensus of most of the committee but are based on limited evidence, and the levels shown are approximations. See ref. 3 for risks and complications of exchange transfusion. During birth hospitalization, exchange transfusion is recommended if the TSB rises to these levels despite intensive phototherapy. For readmitted infants, if the TSB level is above the exchange level, repeat TSB measurement every 2 to 3 hours and consider exchange if the TSB remains above the levels indicated after intensive phototherapy for 6 hours. The following B/A ratios can be used together with but in not in lieu of the TSB level as an additional factor in determining the need for exchange transfusion⁵² :

Risk Category	B/A Ratio at Which Exchange Transfusion Should be Considered	
	TSB mg/dL/Alb, g/dL	TSB μ mol/L/Alb, μ mol/L
Infants \geq 38 0/7 wk	8.0	0.94
Infants 35 0/7–36 6/7 wk and well or \geq 38 0/7 wk if higher risk or isoimmune hemolytic disease or G6PD deficiency	7.2	0.84
Infants 35 0/7–37 6/7 wk if higher risk or isoimmune hemolytic disease or G6PD deficiency	6.8	0.80

If the TSB is at or approaching the exchange level, send blood for immediate type and crossmatch. Blood for exchange transfusion is modified whole blood (red cells and plasma) crossmatched against the mother and compatible with the infant.

CRITERIOS DE MANEJO EN PREMATUROS

Se sugieren los siguientes niveles de bilirrubinemia para iniciar la fototerapia y decidir exsanguineotransfusión en prematuros:

Peso al nacer (gm)	BST mg/dl	
	Nivel de fototerapia	Exsanguineotransfusión
> 2500 y prematuro	15	20-24
2251 – 2500	13	18-20
2001 – 2250	12	17-20
1751 – 2000	11	16-20
1501 – 1750	10	15-18
1251 – 1500	9	14-17
1001 – 1250	8	13-15
< 1000	7	12-14

COMPLICACIONES DE LA FOTOTERAPIA :

- Pérdida aumentada de agua en deposiciones.
- Alergias a la piel.
- La ictericia clínica se emmascara por la luz.
- Sobre calentamiento 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.

Los siguientes factores incrementan la efectividad de la fototerapia :

- Energía (irradiancia) de la luz empleada
- Distancia del RN a la fuente de luz: coloque la lampara 45 – 60 cm arriba del RN.
- El espectro de luz administrada preferentemente debe ser por la combinación de tubos azul y blanco.
- Superficie expuesta: incremente superficie expuesta manteniendo el RN solo con pañales, eventualmente rasurar.

CONSIDERACIONES PARA EXSANGUINEOTRANSFUSIÓN:

- Se usa como criterio el nivel de bilirrubinemia indirecta que sería la causante del daño del SNC (kernicterus), por su paso de la barrera hematoencefálica.
- Se usa para remover las células sensibilizadas, tanto en la incompatibilidad Rh como en la ABO.
- Se usa para corregir la anemia hemolítica secundaria.
- En RN expuestos a sustancias tóxicas, tanto transplacentarias como neonatales, se usa para remover la sustancia tóxica, ej: amonio, complejos Ag-Ac ó hiperkalemia severa.
- En el caso de la sensibilización Rh, no se usa el nivel de Hb ni bilirrubina en el cordón. Se debe evaluar con bilirrubina y microhematocrito seriados en las horas posteriores.
- Ascenso de la bilirrubinemia indirecta de 1 mg/dl por hora o más que se mantiene por 4 horas a pesar de estar en fototerapia es indicación de recambio.
- Las indicaciones para un segundo recambio son las mismas que para el primero.
- La decisión de recambio debe ser estrictamente ponderada.
- En la enfermedad por ABO al igual que en la enfermedad Rh, el nivel de bilirrubina de cordón y la velocidad de ascenso, no son predictores de recambio inminente y se debe esperar la acción de la fototerapia para tomar la decisión.

RECOMENDACIONES PARA LA EXSANGUINEOTRANSFUSIÓN:

A.- Sitio del catéter:

- Vena umbilical: La punta del catéter debe documentarse por una Rx abdominal lateral, para que esté sobre el diafragma.
- Arteria umbilical: La punta del catéter debe documentarse por una Rx abdominal lateral, para que esté entre L3-L5 (posición baja) o sobre el diafragma L10-L12 (posición alta).
- Vena umbilical superficial: La longitud total de la porción subcutánea del catéter debiera ser de 3-4 cm desde la pared abdominal para que la punta del catéter esté en la vecindad del seno portal.
- Vena femoral: Debe ser cateterización percutánea.

B.- Selección de la sangre:

- Tipo:
 - Si se selecciona antes de nacer, debe ser O-IV, Rh negativo, compatible con el suero materno.
 - Si se selecciona después del nacimiento, debe ser compatible tanto con el suero del RN como el de la madre.
 - En enfermedad ABO debe ser glóbulos rojos O-IV, plasma A o B según el caso y Rh de acuerdo al RN y a la madre.
 - En enfermedad Rh, siempre debe ser sangre Rh negativo.
- Edad de la sangre:
 - Debe ser lo mas fresca posible con el fin de minimizar la pérdida de factores de coagulación así como la salida de K⁺ por daño celular.
 - Se usan glóbulos rojos reconstituídos con plasma fresco.

C.- Volumen a recambiar:

- Se hace en general un recambio con el doble del volumen sanguíneo, esto es ==> 2 x 80 ml/kg = 160 ml/kg.
- En general basta con una bolsa de sangre, incluso para los RN grandes ya que la fototerapia concurrente obvia el uso de más de 1 unidad (1 bolsa) disminuyendo los riesgos de más donantes.

D.- Procedimiento:

- El procedimiento se aprende por participación pero hay algunas reglas que hay que tomar en cuenta.
- El recambio debiera de tomar como mínimo 1 hora y como máximo 1 y media a 2 horas.
- El volumen a extraer e infundir se basa en el peso del RN:
 - < 1500 g → 5-10 ml.
 - 1500-3000 → 10-15 ml.
 - > 3000 g → 15-20 ml.
 - Si no son tolerados estos volúmenes, deben disminuirse.
 - Considere procedimiento isovolumétrico en el menor de 1000 g, extrayendo por catéter arterial e infundiendo en catéter venoso concomitante.
 - Dado que el citrato fosfato dextrosa contenido en en la bolsa de sangre usado como anticoagulante quela iones de calcio, puede haber necesidad de infundir gluconato de calcio al 10 % 1 ml por cada 100 ml de sangre recambiada , ésto principalmente en el menor de 1.500 grs.
 - En caso de ser requerida una exsanguíneotransfusión en menores de 1.000 grs , realizarla con técnica isovolumétrica , a través de catéter umbilical arterial y venoso, extrayendo por arteria e infundiendo por la vena.
- El recambio debe interrumpirse si:
 - El RN desatura en forma importante.
 - Hay alteración grave en la frecuencia cardíaca.
 - Hay dificultad respiratoria, apnea o cianosis.
 - El RN presenta alteración de la perfusión de extremidades ó caída de la presión arterial.

Uso de gamaglobulina 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 exsanguineotransfusión 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.

II.- Hiperbilirrubinemia de tipo conjugada:**Definición:**

- Se considera como tal a una hiperbilirrubinemia con más de 2 mg/dl de fracción directa o más de un 15% de la bilirrubina total como directa.
- La hiperbilirrubinemia de tipo directa es siempre patológica y debe estudiarse ya que algunas causas tienen tratamientos específicos de tipo médico o quirúrgico.

Síndrome de hepatitis neonatal:

- **Infeciosa:**
 - Bacteriana: listeria, sífilis, E.coli, etc.
 - Toxoplasmosis.
 - Viral:
 - Citomegalovirus: RNPEG, con microcefalia, meningoencefalitis, calcificaciones intracraneales, púrpura trombocitopénico neonatal, esplenomegalia, retinitis y sordera.
 - Rubéola: Son RNPEG, con cataratas, retinitis, cardiopatías congénitas, microftalmia, edema corneal, miocarditis, púrpura trombocitopénico neonatal, esplenomegalia, osteopatía y linfadenopatías.
 - Hepatitis B: No está descrito.
 - Herpes simple: Esplenomegalia, insuficiencia cardíaca, neumonitis, vesículas de la piel, meningoencefalitis.
 - Coxsackie: Miocarditis, meningoencefalitis, neumonitis.
 - Varicela zoster: Infección diseminada como en el herpes simple, lesiones de la piel.
 - Adenovirus: lesiones de la piel.
 - Eco: lesiones de la piel.
- **Metabólica:**

- **Intolerancia congénita a la fructuosa.**
- **Galactosemia.**
- **Tirosinemia hereditaria.**
- **Deficiencia de la alfa-1-antitripsina.**
- **Fibrosis quística.**
- **Enf.de Niemann Pick.**
- **Enf. de Gaucher.**
- **Enf. de Wolman.**
- **Alteración de la síntesis del ac. Cólico.**
- **S. de Dubin-Johnson.**
- **Cromosómico:**
 - **Trisomía 13 y 18.**
 - **Trisomía 21.**
- **Estructural:**
 - **Enfermedad de Caroli.**
 - **Enfermedad poliquistica del hígado y riñón.**
 - **Angiomatosis hepática.**
- **Síndromes familiares:**
 - **Ictericia colestásica con linfoedema congénito.**
 - **Displasia arteriohepática.**
 - **Colestasia familiar intrahepática progresiva.**
 - **Ictericia familiar con esteatosis.**
 - **Colestasia benigna recurrente.**
- **Síndrome del espesamiento biliar.**
- **Ictericia asociada con alimentación parenteral.**
- **Idiopática.**
- **Todas las causas enumeradas anteriormente se consideran “Síndrome de hepatitis neonatal”, debido a que en la 1ª semana de vida son indistinguibles en la biopsia.**
 - **ésta muestra estasia biliar, inflamación periportal y células gigantes.**
 - **Los cambios típicos no aparecen hasta algunos meses después.**

Causas estructurales de hiperbilirrubinemia conjugada:

- **Perforación espontánea del conducto hepático común. Esto ocurre más frecuentemente en la unión del cístico con el hepático común.**
- **Quiste del colédoco.**
- **Atresia biliar extrahepática:**
 - **Corregible.**
 - **No corregible.**

Consecuencias de la colestasia prolongada:

- **Insuficiencia hepatocelular: se manifiesta con hipoprotrombinemia, no respuesta a la vit. K, hipoalbuminemia, retención de líquido y encefalopatía.**
- **Disminución de la excreción de sales biliares: se manifiesta con prurito y mala absorción.**
- **Retención de colesterol: xantelasma.**
- **Malabsorción general y específica:**
 - **Deficit e vit K: hipoprotrombinemia que se corrige con vit K parenteral.**
 - **Deficit de vit D: raquitismo.**
 - **Deficit de vit A: ceguera.**
 - **Deficit de vit E: anemia hemolítica.**
- **Cirrosis: esplenomegalia, hipoalbuminemia, eritema palmar y telangectasias.**
- **Hipertensión portal: várices esofágicas.**
- **Aumento de la susceptibilidad a las infecciones.**

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Gottstein R, Cooke RWI. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED. 2003;88:F6-F10.**
 2. **Hansen TW. Mechanism of bilirubin toxicity: Clinical implications. Clin Perinat 2002;29:765-778**
 3. **AAP Provisional Committee for Quality improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics 1994;94:558-65**
 4. **Demery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Eng J Med 2001;344:581-90**
 5. **AAP . Manegement of hiperbilirrubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation . Pediatrics 2004; 114 : 297 - 316).**
 6. **Bhutani Vinod K, Johnson Lois and Sivieri Emidio M; Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirrubin for subsecuent significant hiperbilirrubinemia in healthy term and near-term newborns . Pediatrics 1999 ; 103 : 6-14.**
-