



HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA

Docente: Dr. Gerardo Flores

Interna: Nicol Vásquez

31 Diciembre 2020

CASO CLÍNICO

- ❖ Inducción de TP por PE; profilaxis ATB SGB (+); PV asistido
- ❖ RNT femenina 38+6 semanas AEG
- ❖ Apgar 4-7; PN 3150 g
- ❖ Dificultad respiratoria al nacer, se maneja con PP, resolviéndose a los 20 min de vida.
- ❖ Madre y RN sangre O Rh+; detección Ac (-)
- ❖ Bilirrubina total:
 - 25 h **9,1 mg/dL**
 - 31 h **11,5 mg/dL**
- ❖ Inicia fototerapia a las 31 h, durante 18 horas, BT control 10,4 mg/dl, se detiene fototerapia y se da de alta.
- ❖ Reingresa a las 78 h con BT **18,9 mg/dL** y Bili directa **0,63 mg/dL**, baja de peso 11,7%, se reinicia fototerapia.
- ❖ Anamnesis: LM frecuente, diuresis (+), sin antecedentes familiares de enf. hematológica.
- ❖ Examen físico: dormido aunque alerta, **ictericia desde cara hasta muslos**, ex. neurológico normal, sin hepatoesplenomegalia, cefalohematoma ni equimosis.

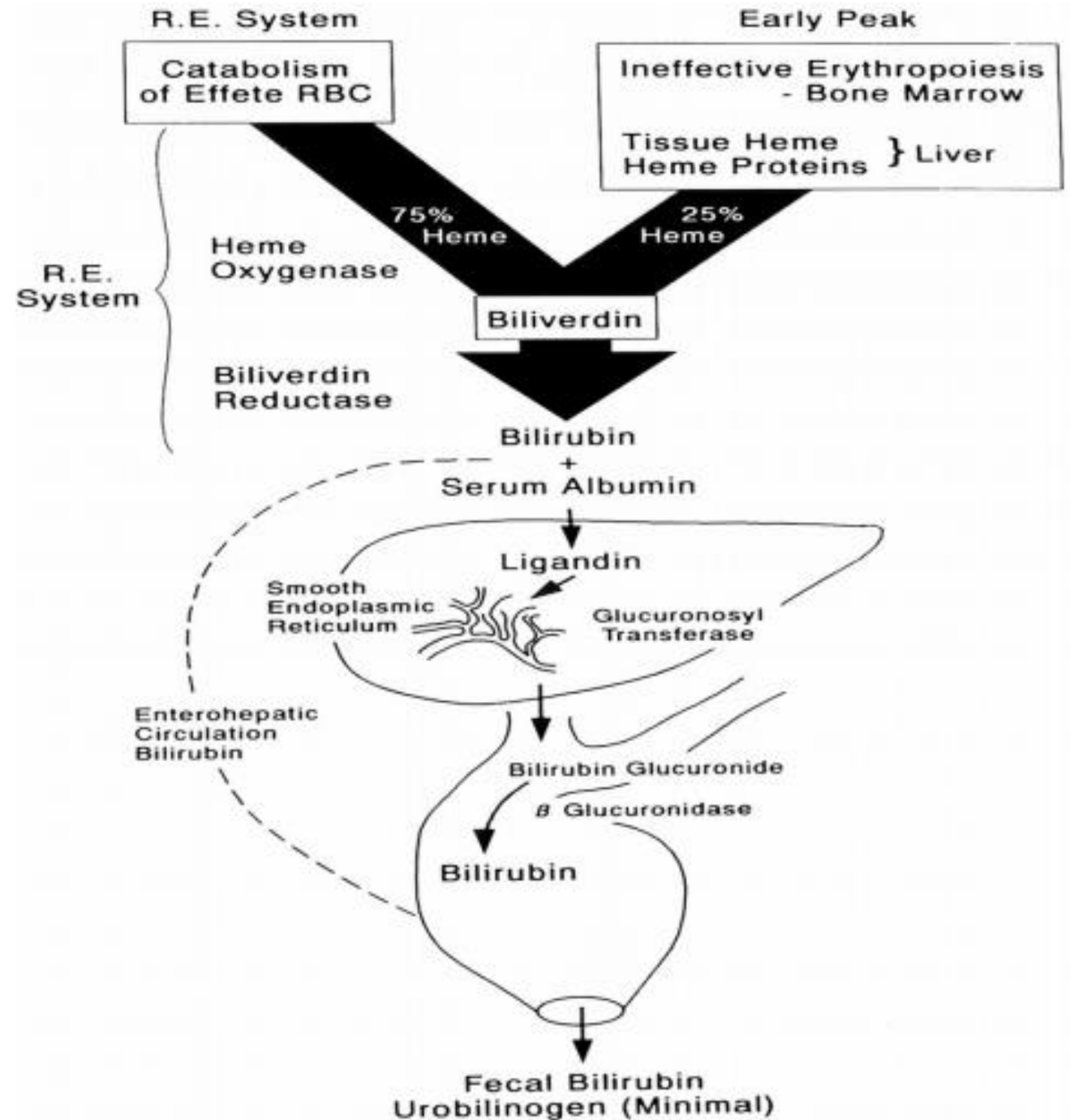
METABOLISMO DE BILIRRUBINA

- Bilirrubina es producto del catabolismo del grupo Hemo en el sistema retículo endotelial.

- RN son poliglobúlicos, por tanto, mayor destrucción de GR por el SRE.

- RN presentan eritropoyesis inefectiva, por tanto, mayor conversión de biliverdina a bilirrubina.

- Bilirrubina → Biliverdina → Bilirrubina no conjugada → unión a albúmina → hígado → conjugación por UGT1A1 → Bilirrubina conjugada → excretada vía biliar a intestino → β glucuronidasa → desconjugación → circulación enterohepática.





HIPERBILIRRUBINEMIA

- ❖ Entidad clínica caracterizada por aparición de **ictericia** en piel y mucosas provocada por aumento de bilirrubina total sérica sobre los niveles normales para edad y peso del neonato.
- ❖ Causa frecuente de hospitalización neonatal.
- ❖ Suele ser benigna.
- ❖ Principal problema es de la **hiperbilirrubinemia indirecta** por el riesgo de Kernicterus.

¿CÓMO EVALUAR LA ICTERICIA?

Recordar que no existe correlación clínica entre la evaluación visual con el valor real de Bilirrubina total.

- Ictericia presenta distribución **céfalo caudal**.

- Realizar **presión digital**, se observará el blanqueamiento de la piel revelando el color subyacente de la piel y el tejido celular subcutáneo.

- Realizar en una habitación bien iluminada, preferiblemente, a la luz día de una ventana. **Luz blanca idealmente**.



CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

NO PATOLÓGICA

FISIOLÓGICA DEL RN

PRECOZ POR LM

TARDÍA POR LM

PATOLÓGICA

ENFERMEDAD
HEMOLÍTICA

ALTERACIÓN
CONJUCACIÓN B_b

DISMINUCIÓN
EXCRECIÓN B_b

OTROS

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

AUTOINMUNE

Incompatibilidad ABO

Incompatibilidad RH

NO AUTOINMUNE

Defectos enzimáticos

Hemoglobinopatías

Defectos estructurales

Otros: trauma del parto, policitemia

COMPLICACIONES HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA

**Disfunción neurológica
inducida por bilirrubina**

ENCEFALOPATÍA AGUDA

**ENCEFALOPATÍA CRÓNICA O
KERNICTERUS**

MANEJO

- ❖ Prevención: fomentar LME y hemoclasificación en todas las mujeres embarazadas y RN
- ❖ Antecedentes familiares y perinatales.
- ❖ Examen físico a RN pensando en dg diferenciales
- ❖ Estudio básico: grupo y Rh, test de coombs de madre y RN, hemograma completo, recuento de reticulocitos y GR, Bilirrubina total y diferenciada, VDRL madre y RN.
- ❖ Exámenes complementarios según orientación diagnóstica.
- ❖ Seguimiento dependerá de edad, grupo de riesgo y condición clínica.

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

Fuente: adaptado de American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004;114(1):297-316.

Factores de riesgo Mayor

- Niveles de BST o BcT pre-egreso en zona de alto riesgo.
- Ictericia en las primeras 24hrs,
- Incompatibilidad de Grupo con CD positivo u otra enfermedad
- Edad gestacional entre 35-36ss
- Hermano previo que recibió fototerapia
- Cefalohematoma o contusiones significativas
- Alimentación exclusiva con leche materna, particularmente si el amamantamiento no esta siendo bien llevado y la perdida de peso es excesiva
- Raza del este asiático

Factores de riesgo menor

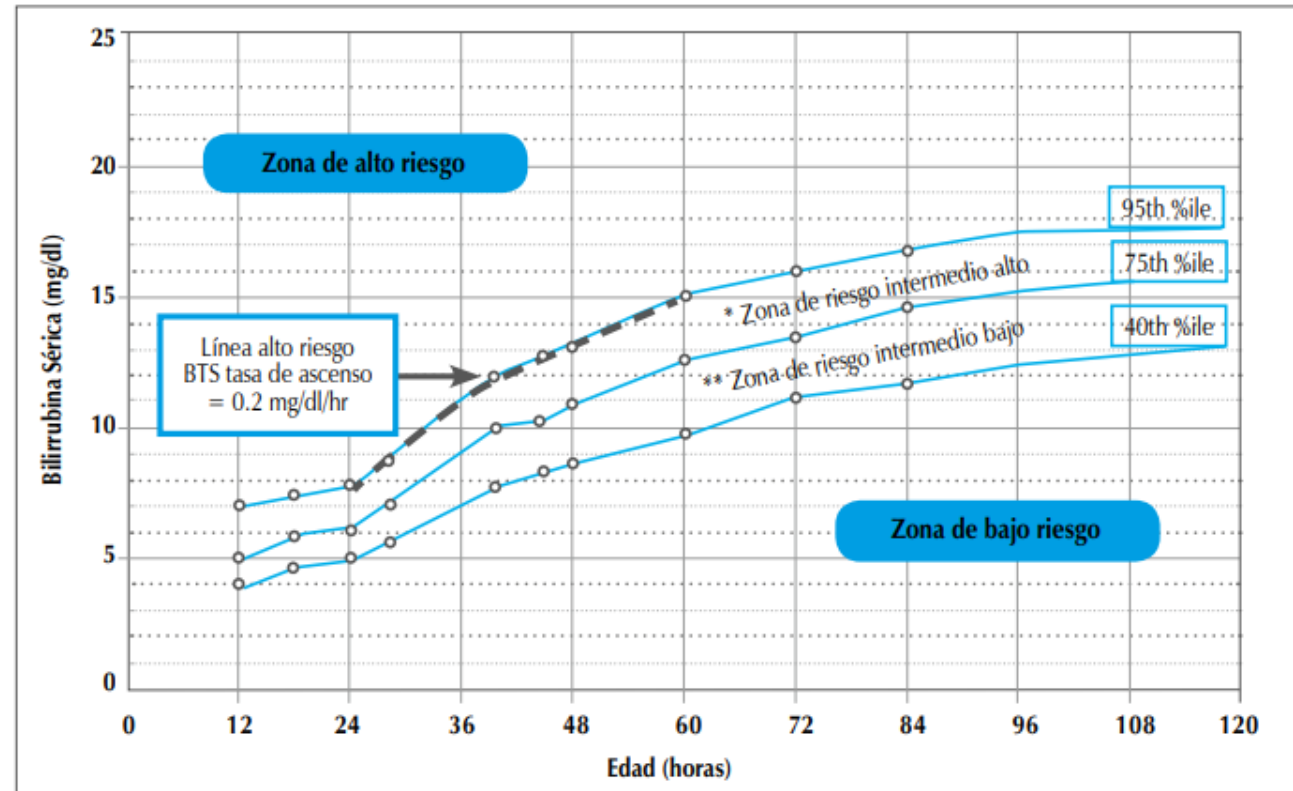
- Niveles de BST o BcT en zona intermedia alta.
- Edad gestacional entre 37-38ss
- Ictericia observada previo al egreso
- Hermano previo con ictericia
- Macrosómico o Hijo de Madre Diabético
- Edad materna ≥ 25 años
- Sexo Masculino

Riesgo disminuido (Asociados con bajo riesgo de ictericia significativa, anotadas en orden decreciente de importancia)

- Niveles de TSB o TcB en la zona de bajo riesgo.
- Edad gestacional ≥ 41 ss
- Alimentación exclusiva con formula
- Raza negra
- Egreso hos pitalario después de las 72hs

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

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



Fuente: Bhutani VK, Jonson L, Sivieri EM. Pediatrics 1999;103(1):6-14.

FOTOTERAPIA

Es la base del tratamiento.

Principalmente 3 mecanismos de acción:

1. Isomerización configuracional
2. Isomerización estructural
3. Fotooxidación

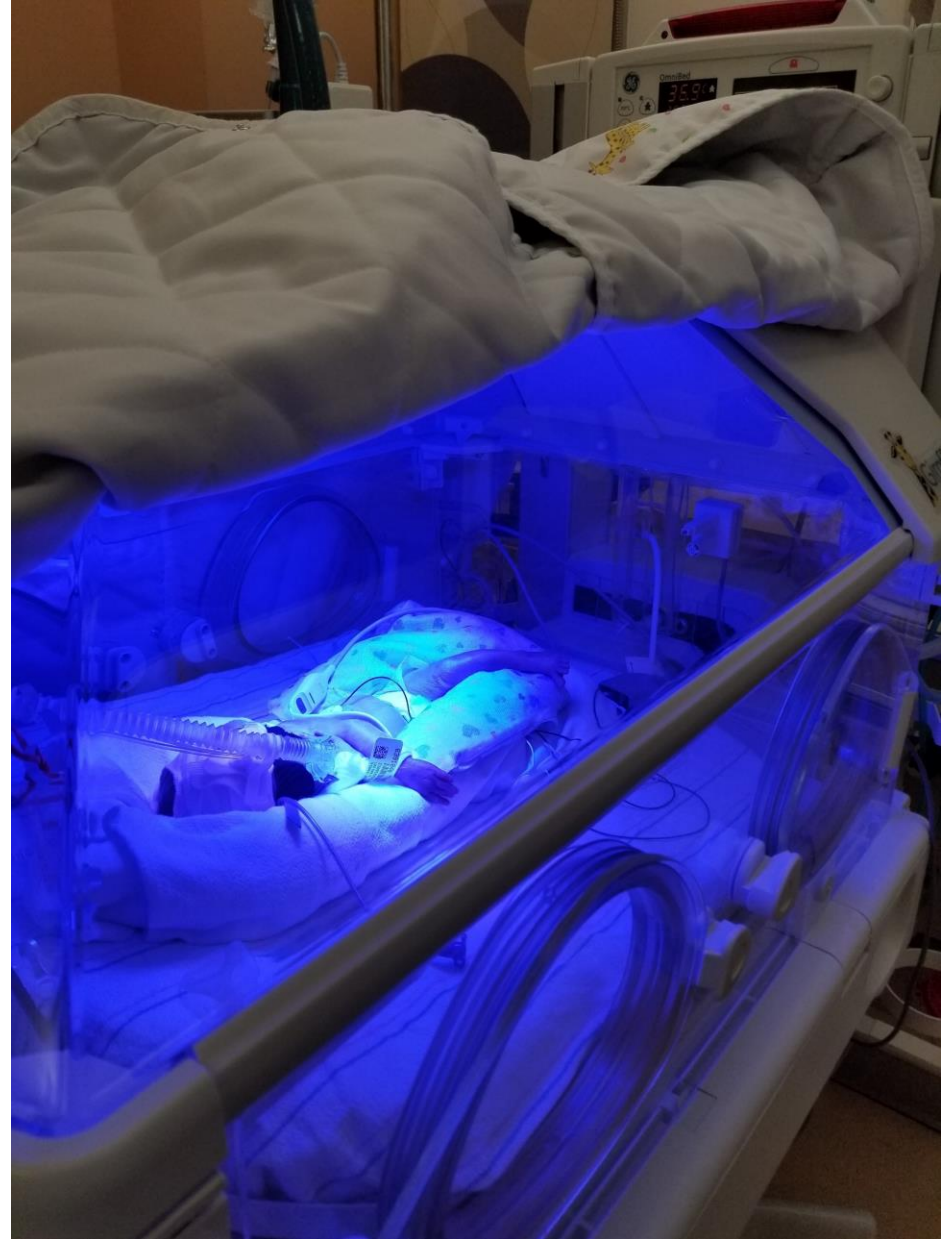
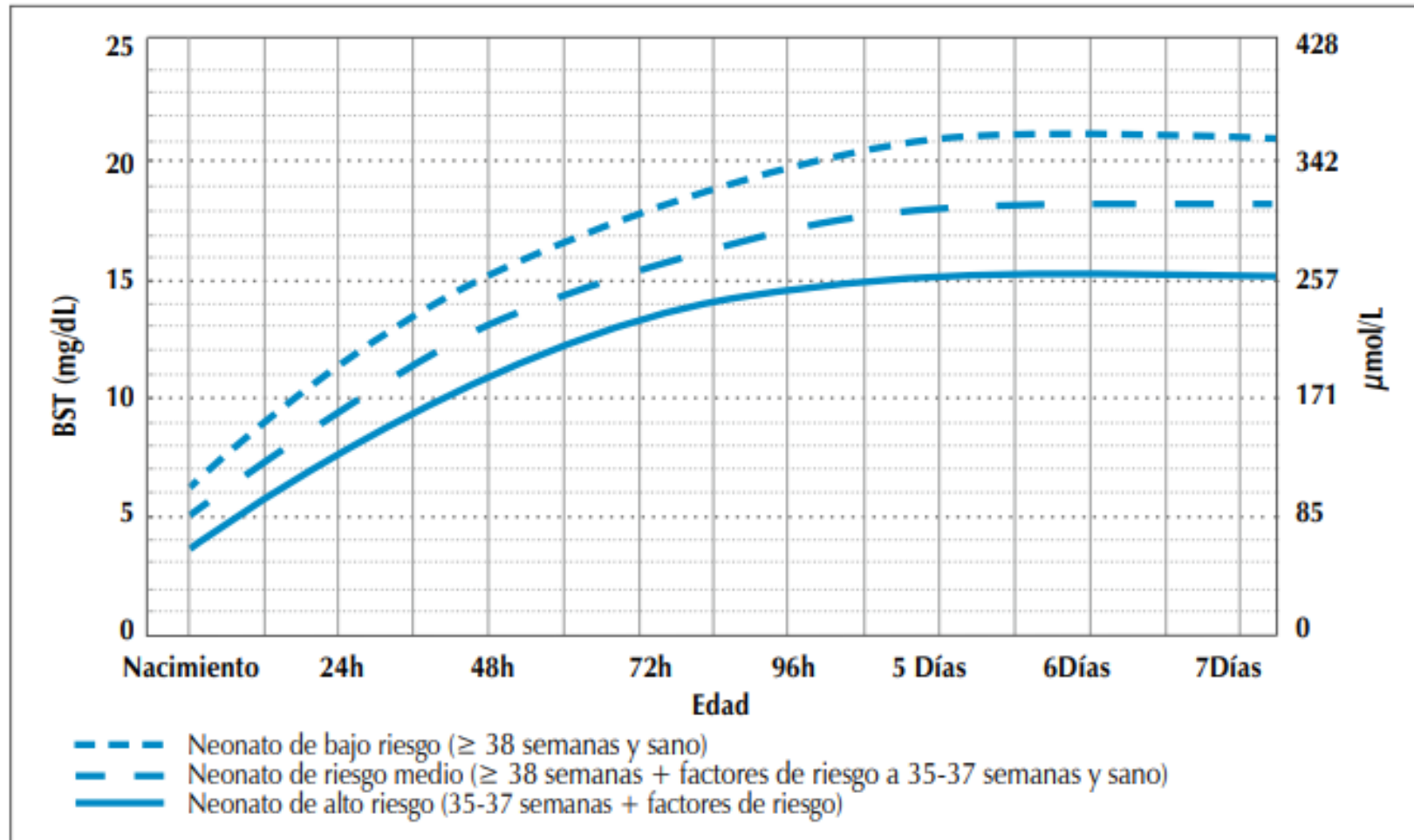


Figura 3. Guía para fototerapia en neonatos hospitalizados ≥ 35 semanas de gestación



**FIGURA 3.
MANEJO PARA
NEONATOS
MAYOR O IGUAL
A 35 SEMANAS**

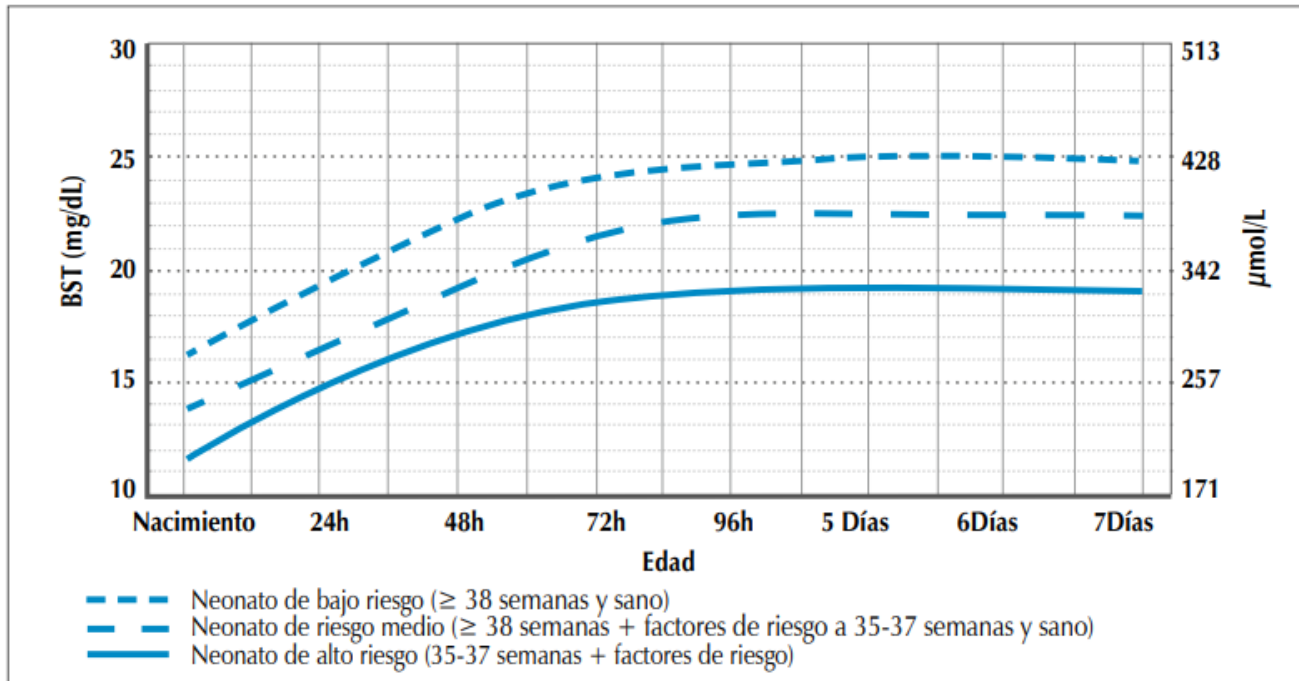
- Use bilirrubina total. No sustraiga la BD.
- Factores de riesgo: enfermedad hemolítica isoimmune, déficit de G6PD, asfixia, letargia significativa, temperatura inestable, sepsis, acidosis o albúmina < 3 g/dl.
- Para los neonatos entre 35-37 $\frac{6}{7}$ semanas y que están bien, pueden ajustarse los niveles de BST para intervención alrededor de la línea de riesgo mediano. Es una opción intervenir a niveles más bajos de BST para los neonatos cercanos a las 35 semanas y a mayores niveles de BST para los neonatos cercanos a las 37 $\frac{6}{7}$ semanas.

- Es una opción proveer fototerapia convencional en el hospital o casa con niveles de BST 2-3 mg/dl por debajo de aquellos mostrados, pero la fototerapia en casa no puede ser usada en aquellos con factores de riesgo.
- La fototerapia máxima es considerada cuando la BST excede la línea indicada para cada categoría.

Fuente: AAP. Management of hiperbilirrubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114(1):297-316.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN

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



- Las líneas punteadas en las primeras 24 h indican incertidumbre debido a un amplio rango de circunstancias clínicas y rango de respuesta a la fototerapia.
- Exanguinotransfusión inmediata es recomendada en neonatos que muestran signos de encefalopatía aguda o si BST está ≥ 5 mg/dl por encima de estas líneas.
- Use bilirrubina total. No sustraiga la BD.
- Factores de riesgo: enfermedad hemolítica isoimmune, déficit de G6PD, asfixia, letargia significativa, temperatura inestable, sepsis, acidosis.
- Mida albúmina sérica y calcule la relación B/A.
- Para los neonatos entre 35-37 6/7 semanas y que están bien (riesgo mediano), pueden individualizarse los niveles de BST para el intercambio basados en la

edad gestacional actual.

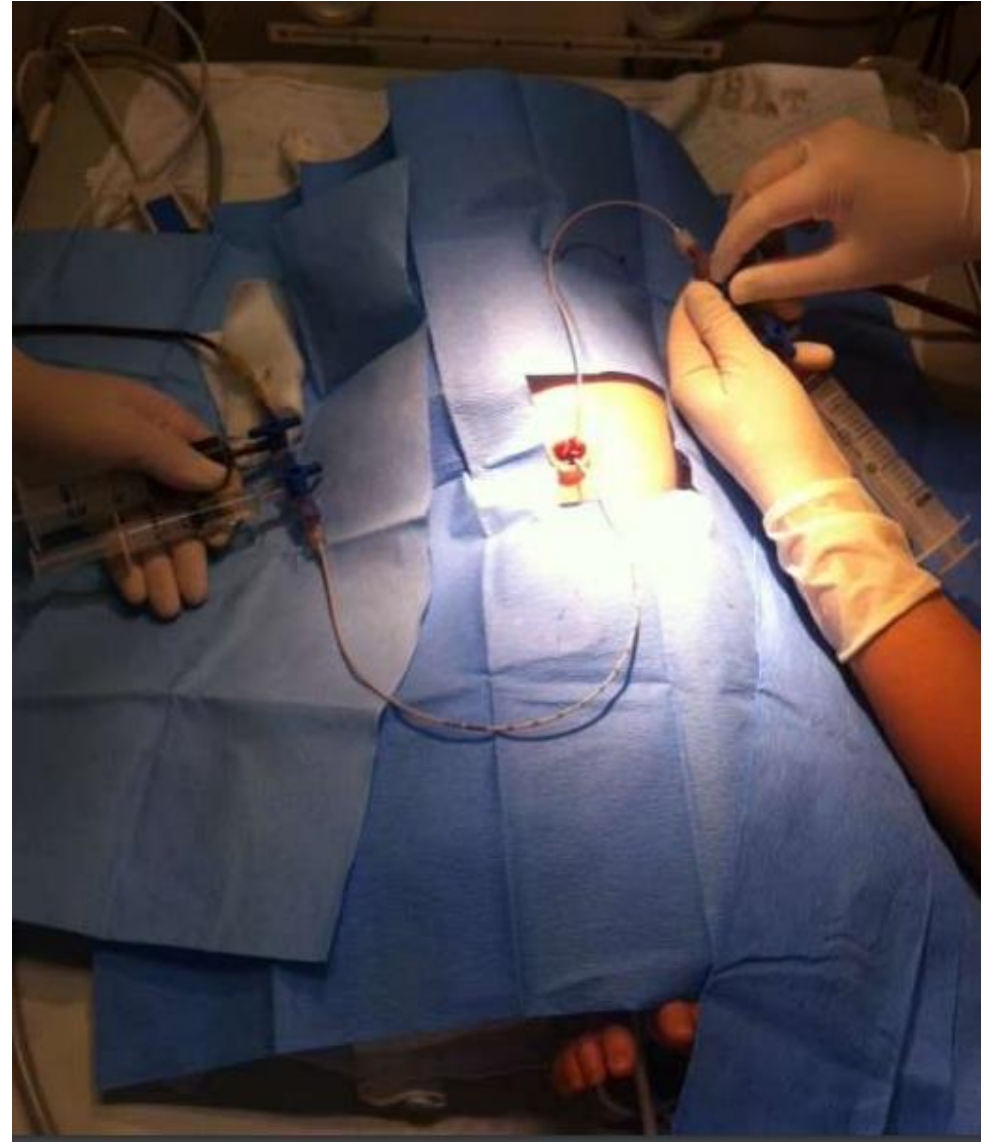
- Durante la hospitalización al nacimiento, la exanguinotransfusión está recomendada si la BST aumenta a estos niveles a pesar de fototerapia intensiva.
- Para neonatos readmitidos, la exanguinotransfusión es aconsejada si la BST está por encima del nivel de exanguino, repita medición de BST cada 2-3 h y considere exanguino si los niveles de BST permanecen por encima de los niveles indicados luego de 6 h de fototerapia intensiva.

Fuente: AAP. Management of hiperbilirrubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114(1):297-316.

INDICACIONES:

1. Exanguinotransfusión precoz (antes de las 12 h de vida) en hidrops fetal inmune.
2. Neonatos que muestren signos de encefalopatía aguda o si BT está ≥ 5 mg/dl por encima de las líneas de riesgo y no disminuye con fototerapia intensiva.

FIGURA 4. MANEJO PARA NEONATOS MAYOR O IGUAL A 35 SEMANAS



¿ES EL MISMO MANEJO EN NEONATOS < 35 SEMANAS?

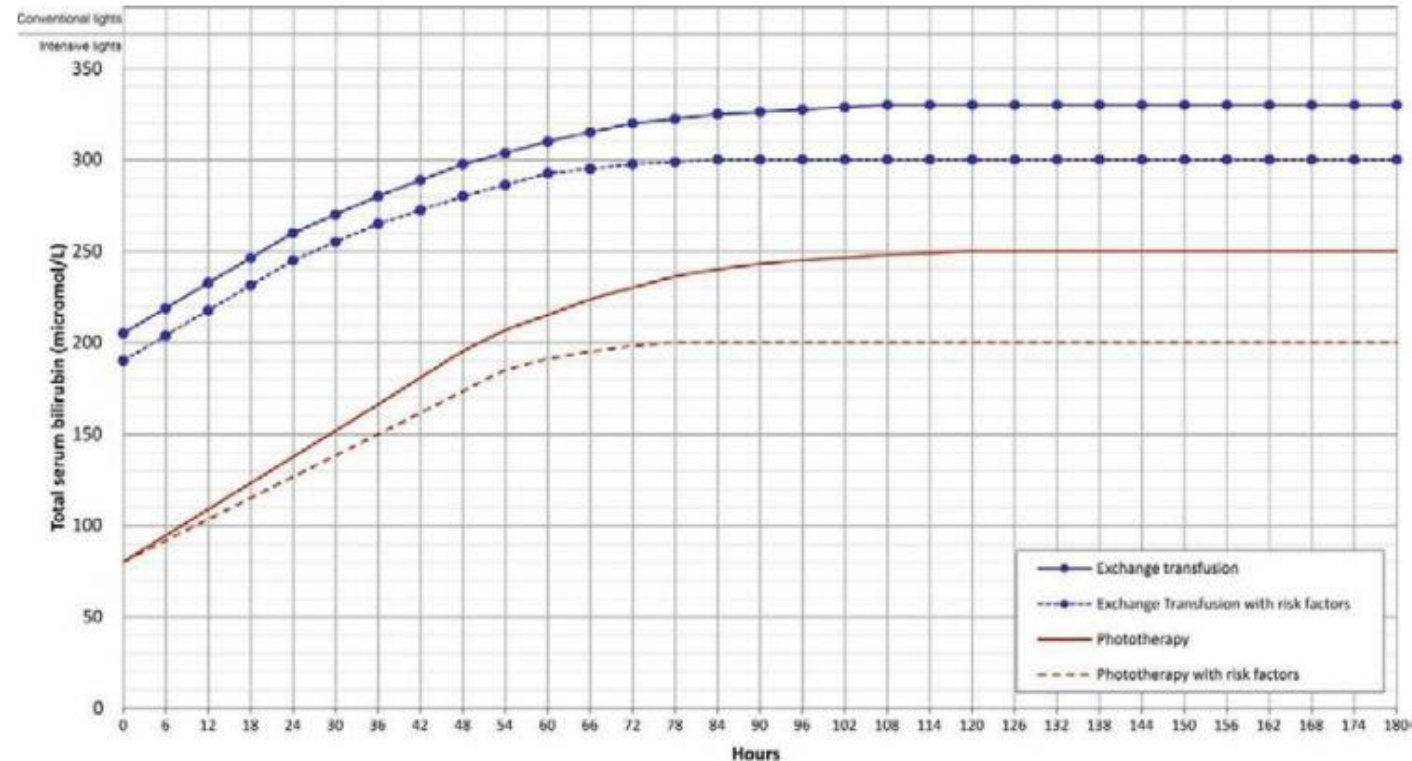
Existen nomogramas específicos para neonatos bajo las 35 semanas, dividiéndose según el peso al nacimiento.

Nomogramas de Queensland

Nomograma para <35 semanas con peso al nacimiento > 1999 g

Appendix C Nomogram: Jaundice management for baby less than 35 weeks gestation, greater than 1999 g birth weight

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



Date and time	Total Serum Bilirubin

Baby less than 35 weeks gestation, greater than 1999 g birth weight

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

FOTOTERAPIA

Complicación	Causa
Pérdidas insensibles	Por aumento de flujo sanguíneo en piel.
Diarrea secretora	Por incremento de bilirrubina y ácidos biliares.
Eritema cutáneo	Fotosensibilidad de mastocitos: histamina.
Posible daño retiniano	Disminución de conos y bastones. Se evita con la oclusión ocular.
Hipocalcemia	Fotoestimulación pineal: aumenta melatonina, disminuye calcio.
Quemaduras de piel	Exposición a ondas cortas en fototerapia.
Apneas	Obstrucción nasal, compresión ocular por gafas.
Bebé bronceado	Disminución de excreción hepática de fotoproductos de bilirrubina.

Fuente: Hoyos A. Guías neonatales de práctica clínica basadas en la evidencia, hiperbilirrubinemia indirecta e hidrops fetal. 2007.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN

Complicaciones	Causas
Infecciosas	Bacteriemia: estafilococo, CMV, HIV, HB, malaria
Vasculares	Embolismo aéreo, trombos, infarto intestinal y de otros órganos, hipertención portal, enterocolitis necrotizante.
Cardiacas	Arritmias, EPA, paro cardiaco por disminución de Calcio, aumento de alcalosis metabólica, hipoglucemia.
Mecánicas	Perforación umbilical, necrosis hepática
Hematológicas	Trombocitopenia, Anticoagulación por heparina o disminución de factores de coagulación.

Fuente: Hoyos A. Guías neonatales de práctica clínica basadas en la evidencia, hiperbilirrubinemia indirecta e hidrops fetal. 2007.

CONTINUANDO CON EL CASO INICIAL...

❖ Exámenes a las 82 h: **BT 20,2 mg/dl**;
Bili directa 0,63 mg/dl

❖ Se aumenta fototerapia a quintuple, post 22 h **BT 10,0 mg/dl**, se suspende fototerapia. Se da de alta nuevamente con **BT 11,8 mg/dl**.

❖ Al día siguiente durante control presenta **BT 16,3 mg/dl**. Se inicia fórmula como suplemento.

❖ Al día siguiente **BT 19,7 mg/dl**, reingresando para fototerapia triple.

❖ Se solicita IC a hematología y se toman nuevos exámenes. Destacando:

-**Hb 9.7 g/dL** **Hcto 27.3%** **CHCM 35.5 g/dL**

-**Recuento de plaquetas 731000**

-**Recuento de reticulocitos 10.2%**

-**Lactato deshidrogenasa 824 U/L**

-**Haptoglobina <8 mg/dl**

-**Frotis de sangre periférica: esferocitos y policromasia**

-**Test de unión a eosina-5-maleimida (EMA) 28,47%**

CONTINUANDO CON EL CASO INICIAL...

- ❖ Se mantiene en fototerapia triple durante 40 h, posteriormente mantiene BT en niveles estables sin fototerapia.
- ❖ Se inicia tto con Hierro y ácido fólico, y se da de alta con control Hematología para rescatar otros exámenes:
 - Test de defectos enzimáticos del eritrocito sin anomalías**
 - Prueba de fragilidad osmótica aumentada**
- ❖ Todos estos exámenes apoyan el diagnóstico de **esferocitosis hereditaria**.

- ❖ Entonces, en un recién nacido con **hiperbilirrubinemia indirecta, anemia y reticulocitosis**, el diagnóstico más probable es la **enfermedad hemolítica del recién nacido**.
- ❖ La mayoría de las veces se trata de hemólisis autoinmune por incompatibilidad ABO, pero en este caso, la **prueba de Coombs fue negativa**.
- ❖ Por lo tanto se debe enfocar el diagnóstico en las causas de **enfermedad hemolítica no autoinmune**, ya mencionadas.

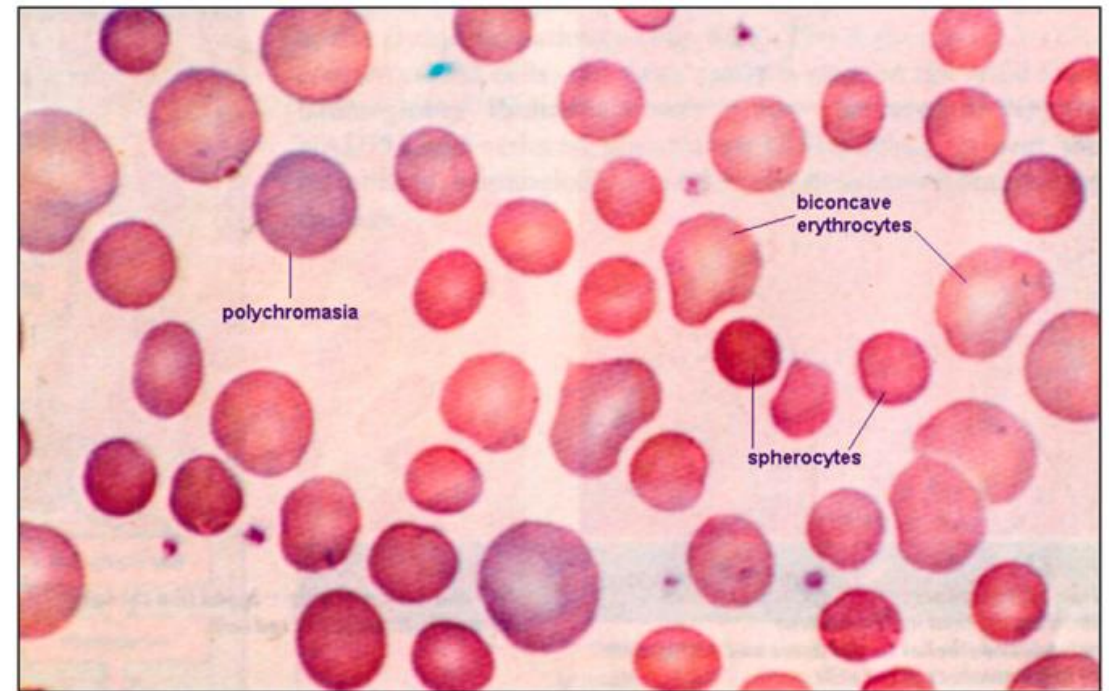
ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

- ❖ **Defecto estructural de membrana de eritrocitos más común.**
- ❖ **Causa anemia hemolítica no autoinmune, llevando a ictericia neonatal leve a grave.**
- ❖ **Condición genética: 75% autosómica dominante y 25% autosómica recesiva o de novo.**
- ❖ **Fisiopatología: defectos en la proteína de membrana causan inestabilidad de la membrana, lo que aumenta la fragilidad de los eritrocitos, por tanto, desarrollan una forma esférica anormal, lo que conduce al secuestro esplénico y a mayor hemólisis.**
- ❖ **La ictericia es la presentación más común en neonatos.**

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

❖ Claves diagnósticas:

- **Hiperbilirrubinemia indirecta significativa, anemia, trombocitosis reactiva**
- **Recuento de reticulocitos elevado y CHCM elevada**
- **Lactato deshidrogenasa elevada y haptoglobina baja**
- **Esferocitos en frotis de sangre periférica**
- **Test de unión a EMA anormal**
- **Prueba de fragilidad osmótica aumentada**
- **Esplenomegalia a largo plazo**



A MODO DE RESUMEN...

- ❖ Siempre evaluar factores de riesgo en todo RN antes del alta.
- ❖ **Ictericia antes de las 24 horas NUNCA es fisiológica y siempre debe evaluarse.**
- ❖ NO existe correlación entre evaluación visual y nivel de BT.
- ❖ Siempre pedir bilirrubinemia ante la duda.
- ❖ Siempre asegurar seguimiento, aunque sean de bajo riesgo.
- ❖ Dentro de las causas, siempre tener presente a la **enfermedad hemolítica del recién nacido**, tanto autoinmune como no autoinmune, y pedir los exámenes pertinentes.
- ❖ Considerar a la **esferocitosis hereditaria** en el diagnóstico diferencial de ictericia neonatal, especialmente, si presenta las claves diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA

- ❖ Tise, C. G., Joshi, N. S., Erice-Taganas, A. D., & Blecharczyk, E. M. (2020). Case 1: Rapidly Rising Bilirubin Level in a 3-day-old Term Infant. *NeoReviews*, 21(10), e687–e690. <https://doi.org/10.1542/neo.21-10-e687>
- ❖ Martínez de la Barrera Ll. Ictericia neonatal Hiperbilirrubinemia indirecta. *Precop SCP* [Internet]. 2012;12(2):38–45.
- ❖ Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program, Neonatal jaundice, November 2012. Pages: 2-34
- ❖ American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114(1):297-316