

HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA



Dra. Ana María Rognone

DEFINICIÓN

-**Ictericia** es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina.

-**Hiperbilirrubinemia** es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad. Clínicamente se traduce en ictericia en el recién nacido (RN) cuando la bilirrubinemia sobrepasa la cifra de 5 mg/dL

La **ICTERICIA DEL RECIÉN NACIDO** es un la mayor parte de las veces es un hecho fisiológico (60% en RNT y hasta 80% RNPT), causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto secundario a inmadurez hepática e hiperproducción de bilirrubina, cuadro benigno y autolimitado, que desaparece generalmente antes del mes de edad.

El diagnóstico diferencial más importante que debe realizar el pediatra es entre este evento y la ictericia patológica

Una ictericia será **patológica** (6% de recién nacidos) cuando se inicie en las primeras 24 horas, se acompañe de otros síntomas, la bilirrubina aumente más de 5 mg/dL diarios, sobrepase los límites definidos para ictericia fisiológica, la fracción directa sea superior a 2 mg/dL o dure más de una semana en el RN a término (excepto si recibe lactancia materna, en cuyo caso puede durar tres semanas o más) o más de dos semanas en el pretérmino.

Se define una ictericia PROLONGADA cuando persiste más de 3 semanas en un RN de término o 14 días en un RNpT

BREVE REPASO DEL METABOLISMO

**DESTRUCCIÓN
ERITROCITOS**

Mayor
número de
eritrocitos
Menor vida
media

S.R.E (HIGADO,
BAZO , MÉDULA
OSEA)

HEM

HEMOOXIGENASA

BILIVERDINA

ALBUMINA

HIGADO

**SANGRE
BILLIRRUBINA
+ ALBÚMINA**

BILIVERDINA REDUCTASA

**BILIRRUBINA NO
CONJUGADA
(INDIRECTA)**

BILIRRUBINA

Inmadurez
hepática

CICLO
ENTEROHEPÁ
TICO

CEH
aumentado
y lentitud
flujo biliar

URIDIL DIFOSFATO
GLUCURONIL TRANSFERASA
(UDP-GT)

**BILIRRUBINA
CONJUGADA (DIRECTA)**

DUODENO
(BILIS)

B-GLUCURONIDASA

COLON

UROBILINOGENO

ORINA

ESTERCOBILINOGENO

MATERIA FECAL

GUÍAS DE MANEJO HIPERBILIRRUBINEMIA

2004: AAP

2007: Canadian Paediatric Society

2009: Actualización AAP

○ Recomendaciones en base al nivel de evidencia

○ Prevención

○ Factores de riesgo

○ Nomograma

Box 1. American Academy of Pediatrics guideline on management of hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks of gestation: the 10 key elements

1. Promote and support successful breastfeeding
2. Establish nursery protocols for identifying jaundice and include circumstances in which nurses can order a serum bilirubin
3. Measure total serum bilirubin or transcutaneous bilirubin on infants jaundiced in the first 24 h
4. Visual estimation of jaundice can lead to errors, particularly in darkly pigmented infants
5. Interpret all bilirubin levels according to the infant's age in hours
6. Infants < 38 weeks, particularly if breastfed, are high risk
7. Perform risk assessment on all infants prior to discharge
8. Give parents written and oral information about jaundice
9. Provide appropriate follow-up based on time of discharge and risk assessment
10. Treat newborns, when indicated, with phototherapy or exchange transfusion

Factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa en infantes de 35 o más semanas de gestación (en aproximado orden de importancia)

Factores de riesgo mayores:

- Bilirrubina previa al alta en zona de alto riesgo (Fig. 2)^{25, 31}
- Ictericia observada en las primeras 24hs de vida³⁰
- Incompatibilidad sanguínea con prueba de Coombs positiva, otras enfermedades hemolíticas conocidas (como G6PD), elevación del ETCOc
- Edad gestacional entre 35 y 36 semanas^{39, 40}
- Hermano anterior que requirió fototerapia^{40, 41}
- Lactancia materna exclusiva, en especial si el amamantamiento no se adecua bien o el bebé es de alto peso (elevados niveles de betaglucoronidasa en LM, menor concentración enzimas intestinales y aumento circulación enterohepática)
- Etnias del este asiático (*)³⁹

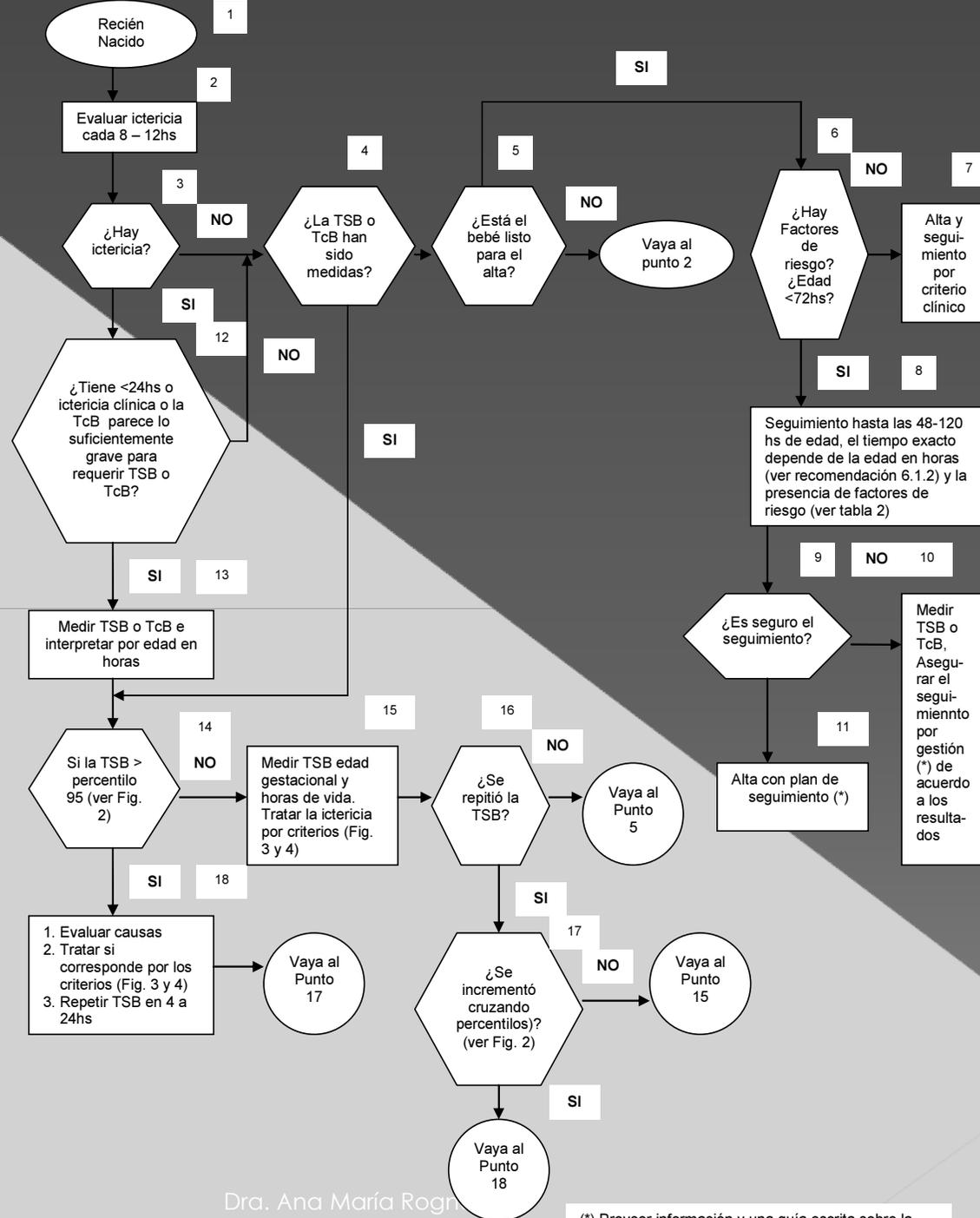
Factores de riesgo menores:

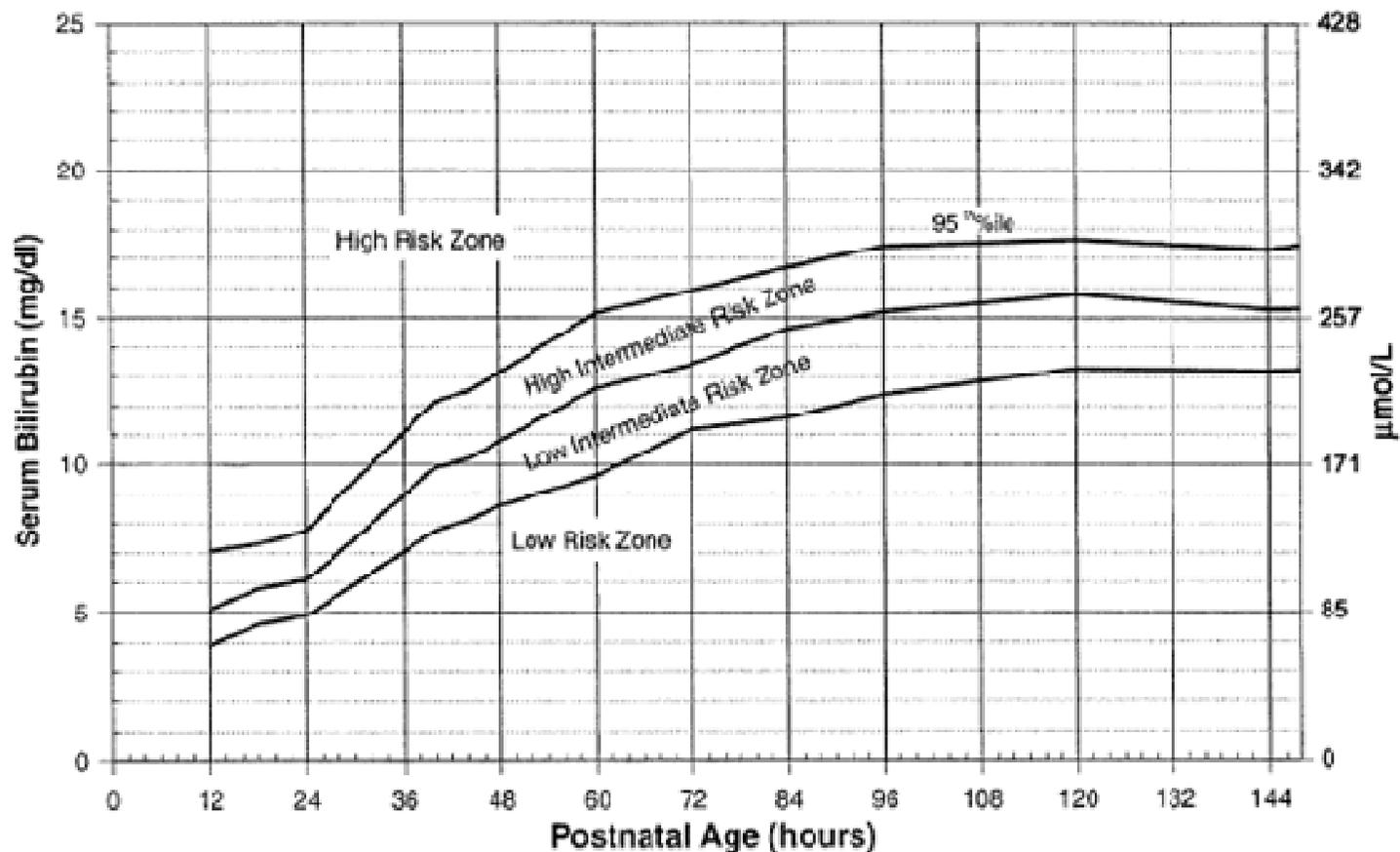
- Bilirrubina previa al alta en zona de mediano riesgo (Fig. 2)^{25,31}
- Edad gestacional entre 37 y 38 semanas^{39, 40}
- Ictericia observada después del alta⁴⁰
- Hermano anterior con ictericia^{40, 41}
- Macrosomía en hijo de madre diabética^{42, 43}
- Edad materna ≥ 25 años³⁹.
- Sexo masculino^{39, 40}

Riesgo bajo (estos factores están asociados con un riesgo decreciente de ictericia significativa, listados por orden decreciente de importancia:

- TSB o TcB en zona de bajo riesgo (Fig. 2)^{25, 31}
- Edad gestacional ≥ 41 años³⁹
- Alimentación exclusiva con fórmula^{39, 40}
- Raza negra (*)³⁸

Fig. 1: Algoritmo para el manejo de la ictericia en el RN





Nomograma para la determinación del riesgo en 2840 recién nacidos a la edad de **36 o más semanas de gestación, con peso al nacer de 2000gr más, o 35 o más semanas de edad gestacional y peso al nacer de 2500gr o más**, basada en los valores de bilirrubina sérica por hora específica. El nivel de bilirrubina se obtuvo antes del alta, y la zona en la que el valor cayó predijo la probabilidad de que los niveles de bilirrubina posteriores superaran el percentil 95 (zona de alto riesgo). Como se muestra en el Apéndice 1, **Tabla 4**. Usado con permiso de Bhutani et al³¹. Véase el Apéndice 1 para obtener información adicional acerca de este nomograma, que no debe ser usado para representar la historia natural de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Dra. Ana María Rognone

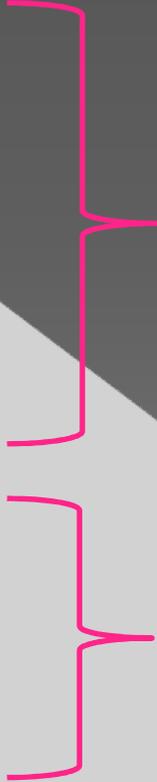
A diferencia de las descripciones originales de los casos, la mayor parte los lactantes que ahora desarrollan kernicterus no son aquellos con enfermedad de Rh y con frecuencia no tienen evidencia documentada de enfermedad hemolítica. Más bien son recién nacidos **a término y prematuros tardíos** que han sido dados de alta como "recién nacidos sanos" y han reingresado con hiperbilirrubinemia, desarrollando luego los hallazgos clásicos del neurodesarrollo asociados con el kernicterus. Además, hay un grupo más pequeño de niños, más difícil de identificar, que sufren un aumento imprevisto y precipitado de la bilirrubina sérica mientras permanece en el hospital o poco después del alta

Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation - M. Jeffrey Maisels. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 15 (2010) 121

HIPERBILI PROLONGADA: Definida en base al tiempo.
Etiología diversa

Podemos definirla de acuerdo al **tipo de bilirrubina predominante y a su vez por el mecanismo de producción**

- Aumento de la producción (hemólisis)
- Aumento de los niveles sanguíneos sin hemólisis: por reabsorción o por trastornos en la conjugación (trastornos enzimáticos)
- Aumento de los niveles sanguíneos por incremento del ciclo enterohepático y/o enlentecimiento del flujo biliar
- Alteración hepatocelular
- Trastornos en la eliminación intra o extra hepática



NO CONJUGADA O INDIRECTA

CONJUGADA DIRECTA

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA A PREDOMINIO DE LA INDIRECTA

- **AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN:** ANEMIAS HEMOLÍTICAS: esferocitosis, déficit glucosa 6-fosfatasa, hemoglobinopatías (talasemia)
- **AUMENTO DE NIVELES SANGUÍNEOS SIN HEMÓLISIS:**
 - REABSORCIÓN: cefalohematoma
 - DEFECTOS EN LA CONJUGACIÓN: Crigler Najjar II (deficit glucuronil transferasa), Gilbert (reducción de la actividad de la enzima hepática uridina-difosfoglucuronosiltransferasa), galactosemia
- **AUMENTO DE LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA:** Lactancia, obstrucción gastrointestinal (píloro, íleo meconial), endocrinopatías: hipotiroidismo (disminución flujo biliar), hijo de madre diabética (policitemia)
- **OTRAS:** sepsis, infecciones urinarias (disminución del flujo biliar)

HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA POR LACTANCIA MATERNA

-El 13% de los neonatos alimentados con leche materna alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 12 mg% y el 2% alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 15 mg%

-“Depuración” hepática disminuida por menor conjugación? (no se ha podido comprobar que la LM tenga factores inhibidores de la conjugación pero tampoco se ha podido descartar)

-Reporte de casos de déficit de UDP-GT1 y Sind. Gilbert empeorados por LM (Pediatrics, 2000 Nov;106(5):E59)

-**Aumento de circulación enterohepática** por disminución de la formación de estercobilinógeno (intestino estéril) y mayor “oferta” de bilirrubina conjugada como sustrato para la beta-glucuronidasa para ser hidrolizada y reabsorbida; y mayor actividad de la beta-glucuronidasa en la LM

-Se suma la ingesta pobre, deshidratación

-Duración 14 días o más

-Benigna y autolimitada. No se conocen casos de kernicterus aun con cifras >25 (Descriptos 2 lactantes alimentados con LM exclusiva en 175 casos de kernicterus, presentaban otros factores de riesgo)

ABORDAJE:

-Conservador hasta valores de 20 (76% no requiere tratamiento)

-**Valorar pérdida de peso y deshidratación. Valorar alimentación suplementaria**

-Reforzar técnicas de alimentación

->20: fototerapia. **No** suspender lactancia

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA A PREDOMINIO DE LA DIRECTA

CONJUGADA
(>20% de la BT)



**SIEMPRE
PATOLÓGICA**

AFECCIÓN HEPATOCELULAR: vírica (TORCH), hipoxia, hepatitis idiopática, trastornos metabólicos, **nutrición parenteral** (disminución del estímulo enteral, toxicidad hepática de los componentes), tóxica (drogas), autoinmune, metabólica (Wilson, déficit de alfa 1 antitripsina, fibrosis quística)

OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA BILIAR INTRA O EXTRAHEPÁTICA: atresia de vías biliares (**cirugía antes del mes de vida**), quistes

OTRAS: Dubin Johnson, Rotor, Byler

Infecciones urinarias

ABORDAJE

ANTECEDENTES: Familiares (esferocitosis), parto (cefalohematoma), alimentación (lactancia), nutrición parenteral

CLÍNICA: Peso y estado de hidratación. Letargo, irritabilidad. Vómitos.

LABORATORIO: Inicial: Dosaje de bilirrubina, grupo y factor, coombs, frotis. Verificar serología materna.

Según clínica: orina, urocultivo, hemocultivo, medio interno (ionograma y glucemia), estado ácido base, estudios metabólicos. Serología (CMV)

Screening neonatal

A predominio directo: Drogas hepatotóxicas (paracetamol, fluconazol, clindamicina, fenobarbital, fenitoína), función hepática

ECOGRAFÍA (sind. Pilórico y atresia), biopsia hepática

TRATAMIENTO

De la etiología si lo tiene

Soporte nutricional en patologías crónicas

Fototerapia según nomograma

Apoyo a la madre en la ictericia
prolongada por lactancia materna

GRACIAS



Dra. Ana María Rognone