

# Tema 13

**Ictericias hemolíticas del RN. Clínica, profilaxis y tratamiento.**



## Ictericia neonatal. Generalidades

---

- Coloración amarillenta de piel y mucosas por aumento de bilirrubina sérica (>5-7 mg/dl en el RN). Ocorre en 60-75% de RN.
  - Toxicidad de la bilirrubina en el SNC.
  - Desarrollo de medidas terapéuticas como la exanguinotransfusión y el uso de la globulina inmune anti Rh para prevenir la sensibilización materna .
  - Kernicterus (Ictericia nuclear) y encefalopatía bilirrubínica (clínica).
- 
- 

# Predisposición al kernicterus

## Alteración de la unión bilirrubina-albúmina

Menor fijación: Prematuridad  
Hipoalbuminemia  
Competencia: Fármacos (salicilatos, sulfonamidas, heparina)

Aumento: hipotermia

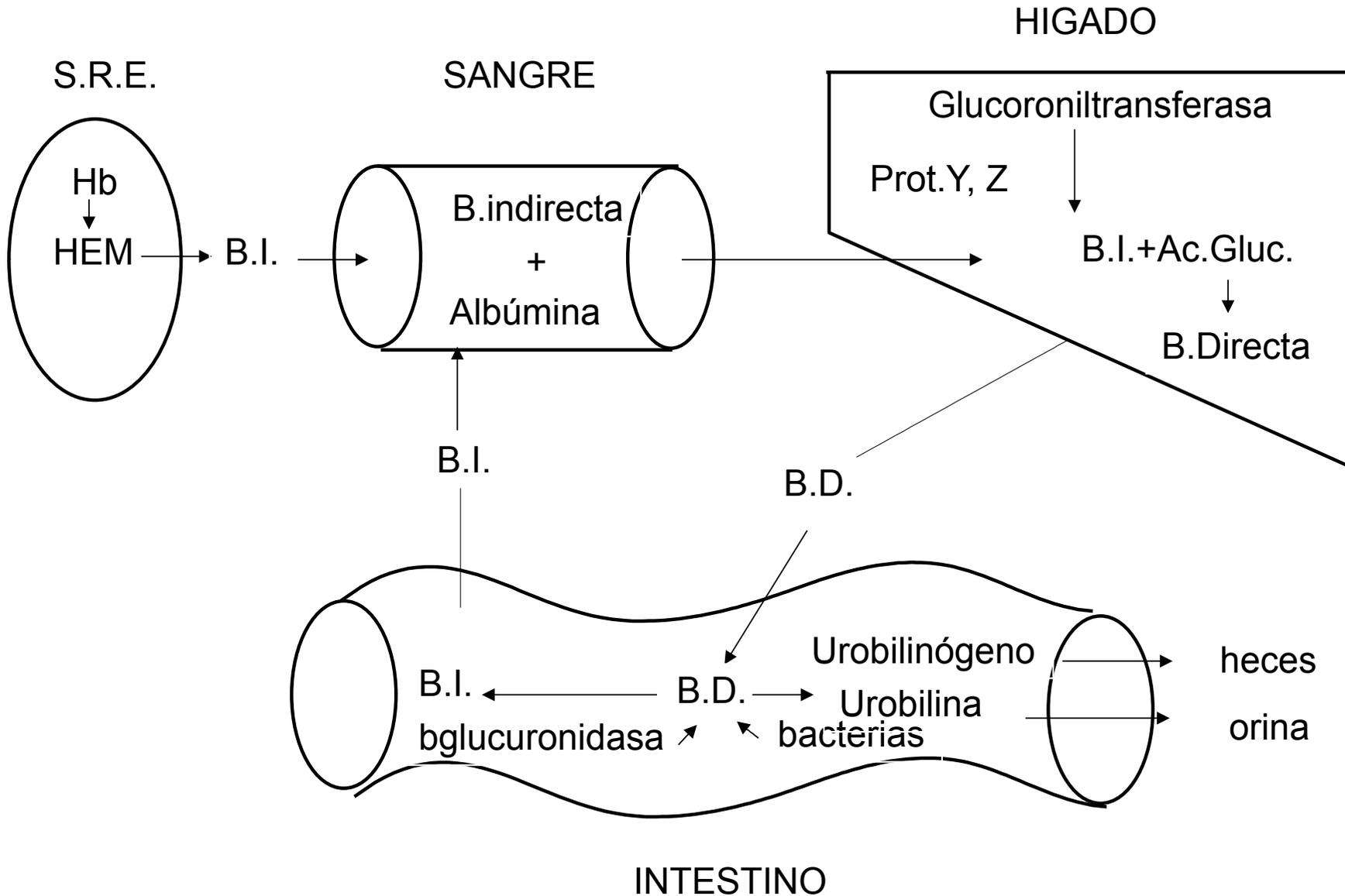
Ac.grasos libres      Acidosis  
                                 Hipoglucemia  
                                 Sepsis  
Hemólisis: Aumento del HEM

## Alteración de la barrera hemato-encefálica

Asfixia grave. Acidosis. Hipoxia  
Hipercapnia (aumento flujo cerebral)  
Hemorragia cerebral



# Metabolismo de la Bilirrubina



# Hiperbilirrubinemia neonatal

## Etiología

---

### SOBREPRODUCCION

- Hemólisis
    - Isoinmunización
    - Esferocitosis. Déficit de G-6-P-DH, etc
  - Sangre extravasada
    - Equímosis. Hematomas
    - Hemorragia interna
  - Policitemia
  - Circulación enteropática aumentada
    - Tapón de meconio
    - Obstrucción meconial.
    - Ayuno
- 



# Hiperbilirrubinemia neonatal

## Etiología

---

### DÉFICIT DE CONJUGACION O EXCRECIÓN

- Déficits congénitos (Crigler-Najjar, Gilbert)
- Alteraciones endocrinas
  - Galactosemia, Tirosinemia
  - Hipotiroidismo, algunas drogas
  - Hormonas, leche materna
- Prematuridad
- Obstructivas
  - Atresia de vías biliares
  - Quiste de colédoco, Fibrosis quística

### CAUSA MIXTA

- Infección intrauterina, sepsis
- Shock, hijo de madre diabética



## Etiología: según momento de aparición

---

### ▶ Primer día

Incompatibilidad sanguínea (AB0, Rh...)

Infección intrauterina

### ▶ 2º- 3 día

Fisiológica

Incompatibilidad AB0

Sepsis-Infección

Policitemia

Sangre extravasada

Hemólisis congénita o adquirida

---



## Etiología: según momento de aparición

---

### ▶ 4<sup>o</sup>-5 día

Lactancia materna

Sepsis-infección

Hijo de madre diabética

Crigler-Najjar y Gilbert

### ▶ Más de una semana

Estenosis hipertrófica de píloro

Hipotiroidismo, galactosemia, tirosinemia

Colestasis (atresia de vías biliares...)

Sepsis-Infección postnatal

Síndrome de Turner

Anemias hemolíticas congénitas

---

▶

# Etiología: según momento de aparición

---

## ▶ Más de un mes

Bilis espesa, colestasis

Infecciones congénitas

Crigler-Najjar

Galactosemia, hipotiroidismo

Hepatitis neonatal, EHP, nutrición parenteral

---



# Clasificación clínica: 1. Ictericia fisiológica

---

## PRODUCCIÓN AUMENTADA

- Vida media menor del hematíe (90 días)
- Mayor cantidad de hematíes
- Mayor producción de eritropoyesis defectuosa

## CAPTACIÓN Y TRANSPORTE DISMINUIDA

- Aumento ácidos grasos libres
- Hipoperfusión hepática
- Disminución de proteínas Y y Z

## CONJUGACIÓN DISMINUIDA

- Disminución de glucoroniltransferasa
- Disminución de ácido glucurónico

## CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

- Persistencia de  $\beta$ -glucuronidasa
  - Meconio rico en bilirrubina
  - Escasa colonización intestinal
  - Tránsito intestinal disminuido
- 
- 

# Límites de la ictericia fisiológica

---

- Antes de 24 horas
  - Bilirrubina superior a 13-15 mg%
  - Incremento mayor de 5 mg/día
  - Duración mayor de 8 días en RNT
  - Duración mayor de 15 días en prematuro
  - Bilirrubina directa  $> 1$  mg% o 20% de B.I.
- 
- 

## Clasificación clínica

### 2. Factores que acentúan la ictericia fisiológica

- **Intrínsecos**

Más precoz y duradera en algunas razas

Más intensa en varones

Historia familiar de hiperbilirrubinemia

- **Alimentación**

Ictericia por amamantamiento

En primeros días, por nutrición inadecuada (cantidad o técnica) y aumento de la circulación enteropática.

Ictericia por leche materna (en 2/3 de los amamantados)

Provocado por un factor no identificado de la leche (aumento de glucuronidasa, disminución ingesta calórica, sustancias inhibidoras, retraso evacuación meconio) que aumenta el nivel de bilirrubina



# Factores que acentúan la ictericia fisiológica

---

## Obstétricas

Traumatismos, retraso en el pinzamiento de cordón, transfusión feto-materna o feto-fetal, extravasación sanguínea, sangre deglutida, trabajo de parto prolongado, hipoxia fetal, retraso en la evacuación meconio, uso fármacos maternos.

## Médicas

Deshidratación, déficit de vitamina E, disfunción tiroidea materna.

## Otras

Prematuridad (aumenta la duración, precocidad e intensidad, por la inmadurez de la glucuroniltransferasa hepática), ayuno e hipotermia.

---



## Clasificación clínica

### 3. Ictericia no fisiológica (6-8%)

#### **Incompatibilidad AB0**

Es la causa más frecuente de EHN (4-5 veces más frecuente que anti D).

Aparece ya en el primer embarazo por anticuerpos naturales naturales y no empeora.

Por tranferencia placentaria de Ac preformados Anti A y/o Anti B de la madre, que pasan al feto (grupo A y/o B) al final del embarazo o del parto.

Es más frecuente en el caso de madre 0 por producirse microanticuerpos (anti Ay/o B) que pasan fácilmente la placenta. En cambio en caso de madre A y/B se producen macroanticuerpos que atraviesan con dificultad la placenta.

Para diagnóstico es necesario realizar Test de Coombs directo (frecuentemente negativo) y indirecto (frecuentemente positivo) al niño. No suele ser grave. Generalmente se controla con fototerapia



## Clasificación clínica

### 3. Ictericia no fisiológica (6-8%)

#### **Incompatibilidad Anti D**

- Menos frecuente si coexiste incompatibilidad AB0 por la destrucción de hematíes al pasar a la circulación materna por los Ac naturales.
- Produce ictericia grave, anemia congénita hemolítica, hepatoesplenomegalia e hidrops fetalis.
- Ocurre en madres Rh negativas sensibilizadas (parto, aborto, embarazo ectópico...) que producen Ac anti Rh tipo IGG, que pasan al feto Rh positivo.
- El diagnóstico es prenatal, mediante determinación de Ac en la madre y controles ecográficos y postnatal con Coombs directo e indirecto positivos en el niño.
- Actualmente poco frecuente gracias a la prevención con gammaglobulina antiD en mujeres no sensibilizadas (Coombs I negativo) prenatalmente y antes de las 72 horas postparto.



## Clasificación clínica

### 3. Ictericia no fisiológica (6-8%)

---

Isoinmunización por otros antígenos del sistema Rh

Coombs directo positivo en el niño

---



# DIAGNÓSTICO

Grupo Rh madre  
Grupo Rh y Coombs Directo RN

Coombs Directo

Positivo



Isoinmunización  
Identificar Ac.  
en la madre con C.I.

Negativo



Si incompatibilidad ABO,  
realizar C.I. en el RN  
frente A o B

## Clasificación clínica

### 4. Ictericia prolongada

---

Más de una o dos semanas en prematuros.  
Investigar una posible infección además de incompatibilidad de grupo.

#### Bilirrubina indirecta

Lo más frecuente es la lactancia materna. Descartar causa aguda previa (hemólisis), infección lenta o subaguda, enzimopatías, hipotiroidismo y galactosemia.

#### Bilirrubina conjugada

Acelerar el diagnóstico para posible corrección quirúrgica.  
Descartar hepatitis, infección congénita y déficit de alfa 1 antitripsina.



# Evaluación

## 1. Anamnesis

---

Historia obstétrica y postnatal.

Embarazo y complicaciones: CIR, bajo peso, madre diabética

Parto: Instrumental, inducido, test de Apagar, pinzamiento de cordón tardío, traumático.

Fracturas, cefalohematoma, hemorragia suprarrenal o cerebral

Retraso evacuación de meconio.

Lactancia (ayuno, mal amamantamiento).

Pérdida de peso (deshidratación).

Pruebas metabólicas.

Microcefalia (infección connatal).

Clínica asociada y características del comienzo e instauración del cuadro.

---



# Evaluación

## 1. Anamnesis

- Antecedentes familiares
- Enfermedades hemolíticas
- Abortos
- Ictericias/anemias (anemia hemolítica hereditaria)
- Hermano previo con ictericia (isoimmunización Rh o lactancia materna)
- Enfermedades hepáticas
- Sugerencia étnica de enfermedad hereditaria



## Evaluación 2. Clínica

### Ictericia

Puede detectarse blanqueando la piel con el dedo  
(conjuntiva el primer y último lugar de aparición)

Habitación bien iluminada

Varía según el tipo de piel (prematuro o posmaduro) y  
de estado pletórico

La progresión es cefalocaudal

Extensión  
(mg/dl)

Bilirrubina

Cara

<5

Cara y parte superior de tronco

5-10

Abdomen

10-15

Extremidades inferiores

>15

# Evaluación

## 2. Clínica

---

### Factores a considerar en un RN que sugiere patología

- Palidez (hemólisis hemorragia), hepatoesplenomegalia (hemólisis o infección congénita)
  - Rápido aumento de la bilirrubina después de 24-48 horas (considerar déficit de G-6P-DH)
  - Fracaso de la fototerapia para disminuir la bilirrubina
  - Clínica que sugiere sepsis-infección o galactosemia: vómitos, letargia, rechazo del alimento, hepatoesplenomegalia, pérdida excesiva de peso, apnea, inestabilidad térmica, petequias
  - Signos de colestasis (coluria, BD, acolia) y persistencia más de 3 semanas
  - Signos de hipotiroidismo
- 
- 

# Evaluación

## 3. Pruebas complementarias

---

En RN a término no se determina rutinariamente el nivel de bilirubina.  
Controles según la clínica.

Ictericia no fisiológica

- Grupo sanguíneo, Rh, Test de Coombs directo e indirecto si procede
  - Hemograma con fórmula manual (Índice NI/NT), valorar Htc (anemia o policitemia), iones, PCR
  - Hemocultivo y urocultivo.
  - Bilirrubina total y fraccionada con pruebas de función hepática (GOT/GPT, GGT, fosfatasa alcalina)
- 



# Evaluación

## 3. Pruebas complementarias

---

Según sospecha

- Ecografía abdominal o cerebral si parto traumático o sospecha de hemorragia.
  - T4 y TSH (hipotiroidismo).
  - IgM total y específicas de infección connatal y CMV en orina.
  - Otros cultivos, según clínica infecciosa.
  - pH, amonio, glucemia (errores innatos del metabolismo).
  - Frotis de sangre periférica y pruebas enzimáticas (si la historia sugiere enfermedad hemolítica).
  - Determinar respuesta a fenobarbital o actividad sistema glucuronil-transferasa.
- 



## Tratamiento

---

La AAP contraindica la interrupción de la lactancia materna en los RN sanos. Sin embargo queda a juicio clínico su interrupción temporal (48 horas) cuando se requieren fototerapia y se prevén aumentos de Bt > 20 mg/dl.

Evaluación según sea recién nacido a término, prematuro (inmaduro) y de riesgo elevado.

---



# Tratamiento. Fototerapia

---

Degradación de la bilirrubina por la acción de la luz

Luz azul o blanca

8 a 10 tubos

Menos de 2.000 horas

45 cm de distancia

Interponer incubadora

RN desnudo con protección ocular

Cambio de postura cada 2 a 4 horas

Vigilar T<sup>a</sup>, peso, deposición, etc

Desciende bilirrubina 1,5 mg en 12 horas

---



# Tratamiento. Fototerapia (efectos nocivos)

---

Exantemas

Fiebre

Blanqueamiento

Aumento de pérdidas insensibles

Aumento del número de deposiciones

Deposiciones verdes líquidas

Deshidratación

Daño ocular

"Niño bronceado"



# Tratamiento. Exanguinotransfusión

Su objetivo es retirar el mayor número de hematíes hemolizados y de anticuerpos.

Indicada fundamentalmente:

- ▶ Corrección rápida de la anemia en aquellos RN con eritroblastosis severa,
- ▶ Riesgo de toxicidad del SNC (valorar según peso y factores de riesgo asociados),
- ▶ Aparición de signos de kernicterus.

Sangre conservada con CPD, menos de tres días, parcialmente desplasmatazada, con filtro de leucocitos

En la I. Anti D grave con afectación fetal: preparada sangre 0 Rh negativa cruzada con suero materno. Si se indica postnatalmente será del grupo del RN compatible con el grupo de la madre y Rh negativo

Si I. AB0: usar sangre del grupo 0 y Rh del niño

Si no incompatibilidad: Grupo y Rh del niño.

Cruzar siempre con el suero de la madre



# Tratamiento. Exanguinotransfusión

---

Se utiliza vena umbilical en el sitio más distal que refluya  
Recambios de 5-10 ml/Kg. La duración media es de 1,5-2 horas  
Estudio de primera embolada: Hb, Hto, bilirrubina, PT, Ca,  
Mg, creatinina, BUN, glucosa.  
Otros: Bioquímica, TORCHS ....

Sangre empleada: doble de la volemia  
(RNT: 80 ml/kg; RNP: 90-110 ml/kg)

No utilizar más que una bolsa de sangre (410-430 ml)

Profilaxis antibiótica: cefazolina (30 min. antes y 9-12 horas después)

Monitorización continua: FC, FR, TA, T<sup>a</sup>

---



# Tratamiento farmacológico

---

## ✓ Fenobarbital

Inductor de enzimas microsomales y con capacidad de aumentar la conjugación y excreción de bilirrubina.

Dosis: 5-8 mg/kg/24 horas. Indicado en Criggler-Najjar tipo II y en aumento de BD por nutrición parenteral

## ✓ Inmunoglobulinas iv

Se usan en I. Rh, tanto durante el embarazo como en el RN (disminuyen la síntesis de anticuerpos y limita su paso transplacentario).

Primer día 1g/kg/día y luego 0,5 mg/kg/día 3 días

---



# Situaciones especiales

---

Prematuros

Isoinmunización Rh

Fototerapia inmediata e inmunoglobulina iv.

Está indicada la ET:

- ▶ Bilirrubina total está en zona de riesgo (gráficas de Allen y Diamond)
- ▶ Bilirrubina total de cordón  $>4,5$  mg/dl y Hb  $< 11$  mg/dl
- ▶ Velocidad de ascenso de BT  $>1$  mg/dl/hora a pesar de fototerapia o  $>0,5$  mg/dl/hora con Hb entre 11-13 mg/dl



# Situaciones especiales

---

Isoinmunización AB0

Fototerapia

BT >10 mg/dl en menos de 12 horas tras el parto

BT >12 mg/dl en <18 horas

BT >14 mg/dl en <24 horas

ET

BT en zona de riesgo de Allen y Diamond

---



# Elementos de la isoimmunización

---

## I. CARACTERÍSTICAS DEL ANTÍGENO

- Antígenos bien desarrollados en el feto.  
Sistemas Rh, Kell, Duffy, Kidd y MNSS
- Parcialmente desarrollados ABO

## II. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICUERPOS

- IgM: casi siempre anticuerpos naturales  
anti-A, anti-B, anti-H, anti-M, anti-P1, Lewis
- IgA: componen la mayor parte de anticuerpos  
inmunes
- IgG: son siempre anticuerpos inmunes  
anti-Rh, Kell, Kidd e inmunes ABO  
Pasan a través de la placenta

## III. FIJACIÓN DEL ANTICUERPO SOBRE EL ANTÍGENO

- Capacidad antigénica del antígeno
- 
- 

# Mecanismos de hemólisis en los hematíes sensibilizados

---

- Aparición de esferocitos
- Disminución de la utilización de glucosa
- Aumento de la fragilidad osmótica
- Aumento de la captación de fosfato
- Disminución de la actividad acetilcolinesterasa en incompatibilidad ABO
- Aumento de concentración de carboxihemoglobina
- Concentraciones inferiores a las normales de Hb fetal



# Hiperbilirrubinemia (diagnóstico)

---

## Antecedentes familiares

Parto: presentación, trauma, asfixia

Cordón: retraso de pinzamiento, circular

Líquido amniótico: sangre

Edad. Peso

Pérdida de peso. Alimentación

Eliminación de meconio

Vómitos. Tolerancia

Sangre extravasada

Infección. Anemia. Hepatoesplenomegalia

Grupo Rh. Coombs directo. Recuentos

---



# Mecanismos de isoimmunización

---

1. Transfusiones. Hemoterapia
2. Transplacentaria  
Abortos. Embarazo ectópico. Mola.  
Amniocentesis. Cordocentesis. B.corial  
Embarazo normal 1%  
Durante el parto
3. Durante la vida intrauterina  
"Teoría de la abuela"



# Causas de hiperbilirrubinemia

## SOBREPRODUCCION

- Hemólisis
  - Isoinmunización
  - Esferocitosis. Deficit de 6GPD,etc
- Sangre extravasada
  - Equimosis.Hematomas
  - Hemorragia interna
- Policitemia
- Circulación enteropática aumentada
  - Tapón de meconio
  - Obstrucción meconial.Ayuno

## DEFICIT DE CONJUGACION O EXCRECION

- Deficits congénitos (Crigler-Najjar, Gilbert)
- Alteraciones endocrinas
  - Galactosemia, Tirosinemia
  - Hipotiroidismo, algunas drogas
  - Hormonas leche materna
- Obstructivas
  - Atresia de vías biliares
  - Quiste de colédoco, Fibrosis quística

## CAUSA MIXTA

- Infección intrauterina, Sepsis
- Shock, Hijo de madre diabética

# Isoinmunización

---

Actitud individual

Cantidad de antígeno que penetra

Asociación con incompatibilidad ABO

Fijación Ac en placenta (en ABO)



# Isoinmunización

## Producción de anticuerpos

---

- **PRIMER ESTIMULO ANTIGÉNICO**  
Tras un periodo de latencia largo (meses)  
Producción alta de IgM  
Menor producción de IgG
- **SEGUNDO ESTIMULO ANTIGÉNICO**  
Tras un periodo de latencia corto (días)  
Producción alta de IgG  
Menor producción de IgM

IgM : Anticuerpo completo.No pasa la placenta.

IgG : Anticuerpo incompleto. Pasa la placenta.



# Isoinmunización

## Características del antígeno

---

- Capacidad antigénica del Ag (Rh-D)
- Cantidad de antígeno que penetra
- Asociación con incompatibilidad ABO
- Inmadurez fetal del Ag (A, B)
- Actitud individual

