

Hiperbilirrubinemia en RN > 35 semanas. Tratamiento

Dra. Ana Belén Guevara Aguirre
Pediatra- Neonatóloga

La fototerapia y la exanguineotransfusión (ET) son los pilares del tratamiento de la hiperbilirrubinemia severa en el RN. La fototerapia es generalmente muy efectiva y capaz de controlar los niveles de bilirrubina en la mayoría de pacientes, con la excepción de los pacientes con hemólisis severa o aquellos cuyo abordaje ocurre de forma tardía.

Fototerapia

La absorción de la luz por la bilirrubina depositada en la dermis y en el tejido subcutáneo genera estereoisómeros (fotoisomerización) de bilirrubina que tienen menor peso molecular y son menos lipofílicos, por lo que pueden excretarse en la orina o la bilis sin necesidad de conjugación.

La bilirrubina absorbe mejor la luz del espectro azul, con longitud de onda entre 460-490 nm. Sólo las longitudes de onda que penetran los tejidos y son absorbidas por la bilirrubina tienen efecto fototerapéutico.

En pacientes hospitalizados con niveles de bilirrubina cercanos al nivel de ET se puede incrementar el área de superficie expuesta a la fototerapia, lo cual mejora la eficacia (fototerapia intensiva), esto puede lograrse con el uso de colchón lumínico tipo LED (biliblanket). Con aplicación apropiada de fototerapia se producirá disminución de los niveles de bilirrubina del 30 al 40% en 24 horas, el mayor descenso ocurre en las primeras 4 a 6 horas.

a. Uso adecuado de fototerapia:

- Exponer la mayor área de superficie corporal posible
- Posicionar al paciente en supino
- Garantizar ambiente térmico neutro
- Garantizar protección ocular
- Vigilar estado de hidratación
- Estimular lactancia materna y contacto piel a piel en períodos de máximo 30 minutos, excepto en fototerapia intensiva.

b. Fototerapia intensiva, indicaciones:

- Aumento rápido de la BTs (0,5 mg/dL por hora)
- BTs 3 mg/dL debajo del umbral de exanguineotransfusión
- BTs sigue en aumento o no disminuye después de 6 horas de iniciar fototerapia
- Una vez que los niveles de BTs se hayan estabilizado reducir la intensidad de fototerapia

Exanguineotransfusión (ET)

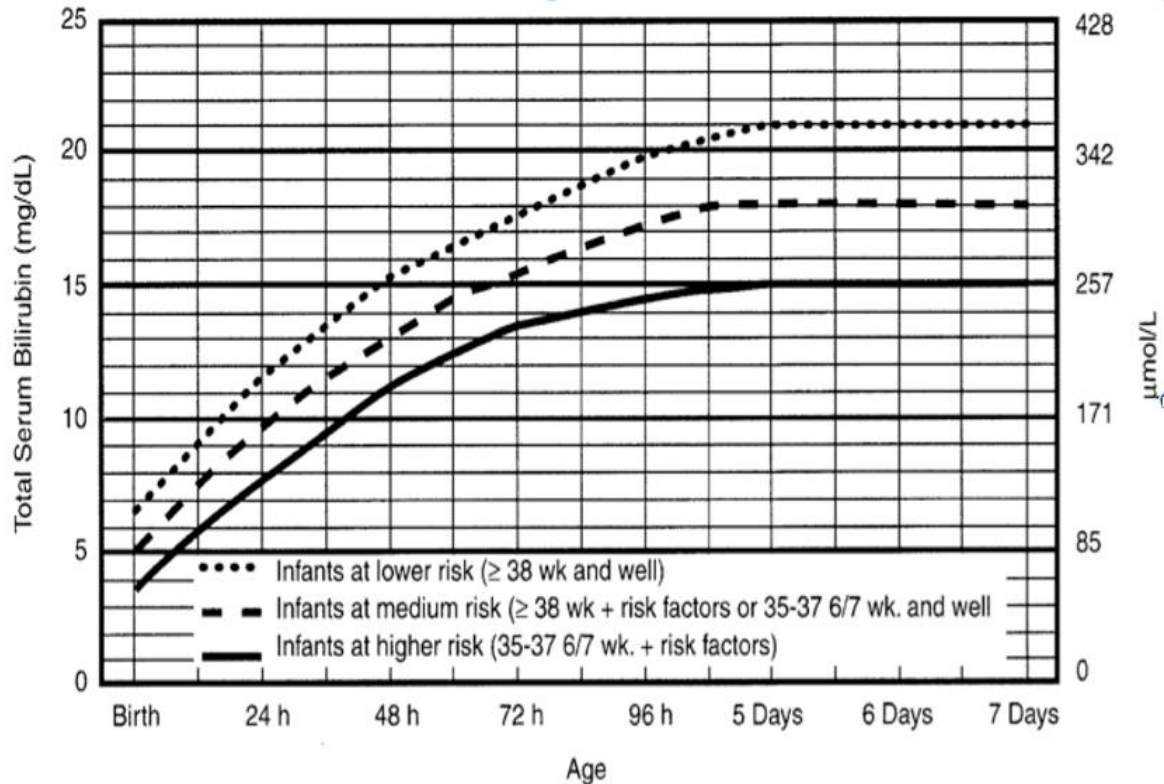
Los objetivos de la ET en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia severa por enfermedad hemolítica son: disminución rápida de los niveles de bilirrubina para disminuir riesgo de toxicidad neuronal, eliminar los complejos antígeno-anticuerpo circulantes (frenar hemólisis) y corregir la anemia.

Se realiza con sangre total reconstituida, filtrada e irradiada.

Utilizar el mismo tipo de sangre del paciente y hacer pruebas de compatibilidad. En pacientes con incompatibilidad de subgrupos se debe hacer además control cruzado de compatibilidad de la sangre donante con la sangre materna para descartar que esté presente el antígeno que originó la hemólisis

Se requiere del doble de la volemia del neonato. Una volemia es aproximadamente 80 mL/Kg en RNT y 100 mL/Kg en RNP. La ET de un volumen, reemplaza el 63% de la sangre del RN, mientras que la de doble volumen reemplaza el 86% de la sangre del RN.

Tabla 1. Guía para fototerapia en RN > 35 semanas de gestación



- Utilizar bilirrubina total (no restar el valor de bilirrubina conjugada)
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PH, asfixia, letargo, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis, albumina < 3 g/dL.
- En RN que lucen bien de 35-36 6/7 sem. Se puede ajustar el valor de BTs en la línea de mediano riesgo. Para RN cerca de las 35 semanas se puede intervenir a niveles más bajos de BTs.
- Es una opción proporcionar fototerapia domiciliar u hospitalaria con niveles de BTS 2-3 mg/dL. por debajo de los señalado. NO usar fototerapia domiciliar en RN con factores de riesgo.

Indicaciones de Exanguineotransfusión:

- Niveles de BTs en rango ET según riesgo y edad del paciente
- BTs > 25 mg/dL. en cualquier momento
- Signos de encefalopatía aguda

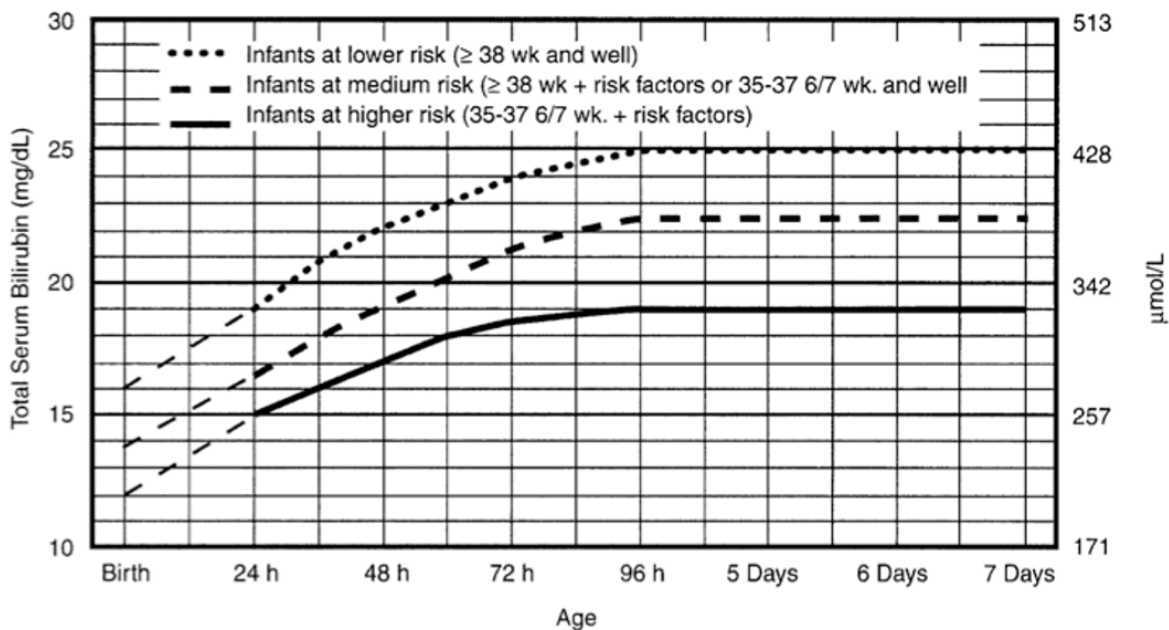
Procedimiento:

- Debe colocarse al RN en una fuente de calor radiante
- Tomar muestra para hemoglobina/hematocrito, bilirrubinas séricas, glicemia, electrolitos, calcio y gases sanguíneos para tener valores basales previos al procedimiento.
- Utilizar estrictas medidas de esterilidad
- Monitoreo continuo de signos vitales incluyendo frecuencia cardíaca, oximetría y presión arterial

*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

- Insertar CVC umbilical y en posición central. Si no es posible que el catéter umbilical pase el conducto venoso, se puede dejar periférico introduciendo máximo 5-6 cm el catéter hasta donde se logre que devuelva sangre al aspirarlo
- Si no es posible colocar un catéter venoso umbilical, se puede utilizar otro acceso venoso con catéter de calibre adecuado (ejemplo: femoral).
- La velocidad de remoción de la sangre debe ser de aproximadamente 5mL/Kg por cada recambio. Se puede iniciar con un volumen menor y aumentando según tolerancia. La velocidad de infusión de la sangre debe ser más lenta en pacientes críticos. Pacientes prematuros requieren extracciones de alícuotas más pequeñas.
- Continuar fototerapia después de terminar el procedimiento
- Controlar BTs 2 horas después de terminar el procedimiento
- No administrar albúmina de rutina
- No administrar calcio de rutina

Tabla 2. Guía para exanguineotransfusión en RN > 35 semanas



- Se recomienda realizar ET de inmediato en RN con signos de encefalopatía aguda (hipertoniía, retrocolis, opistotonos, fiebre, llanto agudo) o si la BTs es > 5 mg/dl de los niveles señalados).
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PH, asfixia, letargo, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis
- En RN que lucen bien de 35-36 6/7 sem. (mediano riesgo) se puede individualizar el valor de BTs para ET basado en la edad gestacional corregida
- Utilizar bilirrubina total (no restar el valor de bilirrubina conjugada)

Complicaciones reportadas

- Apnea, bradicardia, cianosis, vasoespasmo, trombosis, enterocolitis aguda necrotizante.
- Otros autores reportan trombocitopenia en 44%, hipocalcemia en 29% y acidosis metabólica en 24%. Así como trastornos hidroelectrolíticos, distensión abdominal, dificultades en la alimentación y anemia a los 3 meses.

*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

- Muerte en 3 de cada 1000 procedimientos, el riesgo en pacientes >35 semanas de EG es menor.
- Enfermedad injerto contra huésped

Otros tratamientos

Fluidoterapia

Un meta análisis publicado en el 2017 no encontró evidencia que demuestre que la administración de fluidos intravenosos o por vía oral mejore el pronóstico neurológico de los RN que no están deshidratados y que requieren fototerapia.

Gammaglobulina intravenosa (IGIV):

Existe evidencia indirecta de que el uso de IGIV reduce la hemólisis en enfermedad hemolítica aloimmune del RN, sin embargo no hay evidencia robusta para su uso. Un análisis publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews no encontró suficiente evidencia para concluir que la IGIV reduce el riesgo de ET. Tampoco hay estudios suficientes en cuanto a resultados en neurodesarrollo a largo plazo comparando IGIV + fototerapia vs fototerapia sola.

La evidencia disponible sugiere que su uso podría tener valor limitado en circunstancias especiales como cuando no es posible hacer una ET o cuando el riesgo de la misma es muy alto. Por otro lado, se han descrito efectos adversos poco comunes pero potencialmente graves con su uso (Enterocolitis Aguda Necrotizante).

Otro metaanálisis realizado en Franciasí encontró que la IGIV redujo la necesidad de ET y la duración de fototerapia en neonatos con enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO, con buena tolerancia por lo que sí recomiendan la terapia adyuvante de fototerapia + IGIV en la hiperbilirrubinemia severa secundaria a hemólisis por incompatibilidad ABO. Esta indicación no esta autorizada por la FDA.

Si se decide administrar IGIV, debe hacerse con monitoreo adecuado del paciente a una dosis de 0,5-1 g/kg en 4 horas si el nivel de BTs sigue aumentando más de 0,5 mg/dL por hora a pesar de fototerapia intensiva y la ET no es posible en ese momento.

Fenobarbital

Al ser un inductor enzimático, puede mejorar la conjugación hepática al estimular la actividad de la UGT-1A1, además de aumentar el flujo biliar. Sin embargo se requieren de 3-4 días para obtener efecto terapéutico.

Metaloporfirinas

Se han estudiado drogas que inhiben la beta-glucuronidasa disminuyendo la recirculación enterohepática. Actualmente están en experimentación otros tratamientos farmacológicos como las metaloporfirinas que actúan inhibiendo la heme oxigenasa y por tanto, reduciendo la producción de bilirrubina. Estas drogas aún no han sido aprobadas para su uso fuera de ensayos clínicos.

Luz Solar

No se recomienda la luz solar como tratamiento de fototerapia ya que, aunque la luz del sol tiene ondas dentro del espectro terapéutico de fototerapia, el espectro de rayos ultravioleta (que no están dentro del rango terapéutico para ictericia), aumentan el riesgo de cáncer a largo plazo. Además, la cantidad de exposición necesaria para obtener el beneficio de disminución de la bilirrubina implica un riesgo aumentado de quemaduras

solares que no justifica el posible beneficio. La exposición a la luz solar podría interferir con las lecturas de BTc.

Monitoreo de función cerebral en ictericia neonatal

Muchas publicaciones apoyan el rol del monitoreo temprano con electroencefalografía integrada por amplitud (aEEG) para evaluar el pronóstico auditivo y neurológico en neonatos con hiperbilirrubinemia severa y encefalopatía aguda por bilirrubina. Se han descrito alteraciones en el patrón de fondo (trazos discontinuos o Brote Supresión), ciclos de sueño-vigilia (SWC) inmaduros o ausentes y convulsiones eléctricas (aisladas, repetidas y status epiléptico). En combinación con la evaluación de los potenciales auditivos evocados la presencia de trazos anormales podría predecir alteraciones del neurodesarrollo en estos pacientes.

Un estudio conducido en China reportó 10 pacientes con Encefalopatía Aguda por Bilirrubina encontrando en todos aEEG anormales (trazos de fondo anormales – discontinuo o brote supresión-, alteración de los ciclos de sueño-vigilia y/o convulsiones eléctricas). Así como estudios de seguimiento anormales, como potenciales auditivos evocados pero también algunos con alteraciones en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y test de neurodesarrollo en el seguimiento a mediano plazo.

Zhang L et al observaron que la ocurrencia de SWC y los niveles de BTs tienen una correlación negativa. Es decir, a mayor nivel de BTs, los SWC disminuyen y se vuelven anormales hasta desaparecer. Este hallazgo es notable a partir de valores de BTs >18mg/dL.

Otro estudio conducido por Hongwei W et al reclutó 56 RNT con hiperbilirrubinemia severa (>20 mg/dL), a todos se les inició aEEG desde el ingreso. Se asignaron a 2 grupos: aEEG normal y aEEG anormal. Se les dio tratamiento específico según la condición de cada paciente. Al egreso se evaluaron con los siguientes estudios diagnósticos: potenciales auditivos evocados, RMN y evaluación del neurodesarrollo a los 4-17 días, además de seguimiento del neurodesarrollo a los 3, 6, 12 y 18 meses. La presencia de estudios diagnósticos anormales en los primeros días, así como alteraciones del neurodesarrollo a mediano y largo plazo fue mayor en el grupo de pacientes con aEEG anormal por lo que se sugiere que el monitoreo con aEEG podría ayudar a predecir alteraciones neurológicas y de audición en los RN con hiperbilirrubinemia severa.

Recomendaciones para el seguimiento

- Evaluar con potenciales auditivos evocados antes del mes de edad
- Referir a consulta especializada de Neurodesarrollo a los RN que hayan tenido niveles de bilirrubina muy elevados, exanguineotransfusión, datos de encefalopatía o aEEG alterado (aunque haya recuperado).

Bibliografía

- 1) Maisels MJ, McDonagh A. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med* 2008; 358: 920-8
- 2) Watson R. Hyperbilirrubinemia. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2009; 21: 97-120
- 3) 35. Falciglia H, Greenwood C. Double Volume Exchange Transfusion: A Review of the “Ins and Outs”. *Neoreviews* 2013; 14: e513.
- 4) American Academy of Pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.

- 5) Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD003313.
- 6) Cortey A, Elzaabi M, Waegemans T, Roch B, Aujard Y. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins in the management of neonatal hyperbilirubinemia due to ABO incompatibility: A meta-analysis. *Archives de Pédiatrie* 2014; 21: 976-83
- 7) Maisels J. Neonatal Jaundice. *Pediatrics in Review* 2006; 27 (12): 443-454
- 8) Hongwei W, Zhenguang L, Jinfeng L, et al. Clinical Study on Amplitude Integrated Electroencephalogram in Cerebral Injury Caused by Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Minerva Pediatr* 2018; 70: 539-44.
- 9) Hendrik J, ter Horst Arend F, et al. Moderate Unconjugated Hyperbilirubinemia Causes a Transient but Delayed Suppression of Amplitud-Integrated Electroencephalographic Activity in Preterm Infants. *Neonatology* 2012;102:120–25
- 10) Fang L, Hui-Jia L, Yu B, et al. Amplitude-integrated electroencephalographic changes in neonates with acute bilirubin encephalopathy. *Chin J Pediatr* 2013; 51: 221-26.