



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

Manejo de la encefalopatía por kernicterus en el recién nacido

**Trabajo de Investigación previo a la obtención del título de**

**MÉDICO GENERAL**

**Autores:**

Joel Francisco Chicaiza Montero

Janina Alexandra Medina León

**Tutor:**

Luis Ricardo Costales Vallejo

**Riobamba, Ecuador. 2023**

## DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotros, Joel Francisco Chicaiza Montero, con cédula de ciudadanía 060452569-1 y Janina Alexandra Medina León, con cédula de ciudadanía 171998848-5, autores del trabajo de investigación titulado: **Manejo de la encefalopatía por kernicterus en el recién nacido**, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 29 de junio de 2023.



Joel Francisco Chicaiza Montero

C.I: 060452569-1



Janina Alexandra Medina León

C.I: 171998848-5

## **CERTIFICADO TUTOR**

Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo, docente de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, en la Universidad Nacional de Chimborazo.

## **CERTIFICO**

Haber revisado y asesorado el informe final del proyecto de investigación titulado: **Manejo de la encefalopatía por kernicterus en el recién nacido**, presentado por Joel Francisco Chicaiza Montero, con cédula de identidad número 060452569-1 y Janina Alexandra Medina León, con cédula de identidad número 171998848-5, egresados de la carrera de Medicina, el mismo que se cumple con los requisitos establecidos por la institución y méritos para ser sometidos a la presentación pública y evaluación por parte del tribunal designado.



Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo

**TUTOR**

## DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **Manejo de la encefalopatía por kernicterus en el recién nacido**, presentado por Joel Francisco Chicaiza Montero, con cédula de identidad número 0604525691 y Janina Alexandra Medina León, con cédula de identidad número 1719988485, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de sus autoras; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 29 de Junio del 2023.

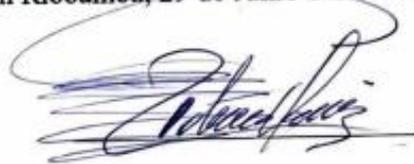
Dr. Patricio Vásconez Andrade	
<b>PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO</b>	
Dra. Rosa Del Pilar Berrones Paguay	
<b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO</b>	
Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema	
<b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO</b>	
Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo	
<b>TUTOR</b>	

## **CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL**

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **Manejo de la encefalopatía por kernicterus en el recién nacido**, presentado por Joel Francisco Chicaiza Montero, con cédula de identidad número 0604525691 y Janina Alexandra Medina León, con cédula de identidad número 1719988485, bajo la tutoría del Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, 29 de Junio del 2023.

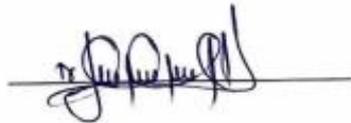
Dr. Patricio Vásconez Andrade  
**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Dra. Rosa Del Pilar Berrones Paguay  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo  
**TUTOR**



## CERTIFICADO ANTIPLAGIO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID  
Ext. 1133

Riobamba 05 de julio del 2023  
Oficio N° 68-2023-1S-URKUND-CID-2023

**Dr. Patricio Vásquez**  
**DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**UNACH**  
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Luis Costales**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0383-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0583-D-FCS-03-07-2023	Manejo de la encefalopatía por Kernicterus en el recién nacido	Joel Francisco Chicaiza Montero Janina Alexandra Medina León	1	x	

Atentamente,

0603371907 GINA  
ALEXANDRA  
PILCO  
GUADALUPE  
Firmado digitalmente  
por 0603371907 GINA  
ALEXANDRA PILCO  
GUADALUPE  
Fecha: 2023.07.05  
11:08:17 -05'00'

PhD. Alexandra Pilco Guadalupe  
Delegado Programa URKUND  
FCS / UNACH  
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

## AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la capacidad para poder lograr mis metas profesionales guiándome y fortaleciéndome cada día. Agradezco infinitamente a mis padres y mi abuelita, quienes sin importar la circunstancia han sabido darme el soporte y apoyo necesario para que pueda salir adelante. Agradezco también a la Universidad Nacional de Chimborazo y al Hospital General Riobamba por brindarme las herramientas necesarias para poder culminar mi formación profesional y personal.

*Joel Francisco Chicaiza Montero*

Agradezco en primer lugar a Dios, por llenarme de bendiciones todos los días y darme la fuerza y sabiduría necesaria para seguir adelante y día a día luchar por cumplir mis metas, porque ha puesto personas maravillosas y grandes oportunidades en mi camino, y tengo mucha fe en él y sé que todo es posible por medio de una oración. A mis padres, mi abuelita y mi familia por su apoyo incondicional, por el amor, el cariño, la paciencia y la educación que me han brindado durante todo este tiempo porque son los protagonistas de mis logros y mis triunfos. A todos aquellos buenos docentes que han contribuido en mi formación académica tanto en las aulas como en el hospital. Y finalmente pero no menos importantes a las personas quienes me permitieron acompañarlos durante su enfermedad.

*Janina Alexandra Medina León*

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mi familia puesto que sin su apoyo no hubiera sido posible, ellos de manera solidaria me ayudaron a enfrentar problemas económicos y sociales dándome también la seguridad para poder cumplir mi meta educativa, representando orgullosamente el éxito de un futuro mejor.

*Joel Francisco Chicaiza Montero*

Dedico este trabajo en primer lugar a mi hijo porque me ha brindado la fuerza y el impulso para salir adelante, a Dios por darme la vida, la inteligencia y la sabiduría necesaria para forjarme cómo persona y profesional. A las personas que más amo que son mi familia por ser mi guía en este proceso tan importante de mi carrera por estar siempre pendientes de mí, brindarme su confianza y su apoyo incondicional en cada paso que he dado hasta ahora, por ser el pilar fundamental en mis alegrías y tristezas, en mis triunfos y mis derrotas.

*Janina Alexandra Medina León*

# ÍNDICE GENERAL

Pag.

DERECHOS DE AUTORÍA

CERTIFICADO TUTOR

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

RESUMEN

ABSTRACT

1.	CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....	14
2.	CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	22
2.1	Metodología .....	22
2.1.1	<i>Tipo y diseño de estudio</i> .....	22
2.1.2	<i>Universo y muestra</i> .....	23
2.1.3	<i>Técnicas de procesamiento de la información</i> .....	25
2.1.4	<i>Procesamiento estadístico:</i> .....	25
2.1.5	<i>Selección de descriptores o palabras clave:</i> .....	26
2.1.6	<i>Algoritmo de búsqueda</i> .....	26
2.1.7	<i>Clasificación de los niveles de evidencia según la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i> .....	27
3.	CAPÍTULO III. DESARROLLO .....	42
3.1	Características clínicas que permiten identificar la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.....	42

<b>3.2</b>	<b>Causas y mecanismos etiopatogénicos que favorecen la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Diagnóstico de la Encefalopatía por Kernicterus .....</b>	<b>50</b>
<b>3.4</b>	<b>Manejo y Tratamiento de la Encefalopatía por Kernicterus en recién nacidos .....</b>	<b>52</b>
3.4.1	Manejo Inicial .....	52
3.4.2	Dieta.....	53
3.4.3	Uso de Fármacos .....	53
3.4.4	Fototerapia .....	54
3.4.5	Inmunoglobulinas Intravenosas.....	54
3.4.6	Exanguinotransfusión .....	55
3.4.7	Apoyo Respiratorio.....	55
3.4.8	Manejo de Convulsiones.....	55
<b>3.5</b>	<b>Complicaciones que genera la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.....</b>	<b>56</b>
	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>58</b>
	<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>60</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>61</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descriptores de búsqueda.....	26
Tabla 2: Algoritmo de búsqueda.....	27
Tabla 3: Resumen de documentos revisados.....	29
Tabla 4. Fases de la encefalopatía aguda neonatal por bilirrubina.....	42
Tabla 5. Factores de riesgo de aparición de encefalopatía por kernícterus en recién nacidos .....	47
Tabla 6. Causas de aparición de encefalopatía por kernícterus en recién nacidos.....	47
Tabla 7. Escala BIND modificada.....	51

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos.....	24
Figura 2. Componente de interrelación entre los objetivos de la revisión bibliográfica	42
Figura 3. Representación de algoritmo diagnóstico por ictericia clínica en RN.....	44

## RESUMEN

La hiperbilirrubinemia es una afección que puede presentar en hasta el 80% de los recién nacidos. Generalmente su evolución es favorable; sin embargo, en algunos casos las cifras de bilirrubina en sangre aumentan considerablemente y genera una enfermedad denominada encefalopatía por kernícterus. Su presencia aumenta el riesgo de complicaciones graves, secuelas irreversibles y hasta la muerte del paciente. La sospecha clínica, el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento constituyen los elementos fundamentales del manejo de esta afección. El objetivo de esta investigación fue actualizar la información científica sobre el manejo más adecuado de la encefalopatía por kernícterus en recién nacidos. Para esto se realizó una investigación básica, descriptiva y transversal consistente en una revisión bibliográfica de documentos publicados en los últimos 5 años. Se identificaron 42 documentos que fueron utilizados en el estudio. La información se obtuvo de bases de datos regionales (Latindex, Lilacs, Scielo y Redalyc) y de alto impacto (Scopus, Medline, PubMed e Ice Web of Science). Como principales resultados destacan la descripción de las manifestaciones clínicas, causas, mecanismos etiopatogénicos y complicaciones de la enfermedad. Se concluye que a pesar de no ser la encefalopatía por kernícterus una enfermedad frecuente, atendiendo a las complicaciones que genera, resulta necesario mantener una actualización permanente sobre las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad.

**Palabras clave:** Recién nacido; Hiperbilirrubinemia; Kernicterus; Manejo clínico

## **Abstract**

Hyperbilirubinemia is a disease that may occur in 80% of newborn babies. Generally, its evolution is favorable; however, in some cases, the levels of bilirubin in the blood increase considerably and generate a disease called kernicterus encephalopathy. It increases the risk of serious complications, irreversible sequelae and even death of the patient. Clinical suspicion, early diagnosis and appropriate treatment are fundamental to managing this condition. The goal of this research was to update scientific information on the most appropriate management of kernicterus encephalopathy in neonates. For this, a basic, descriptive and transversal research was carried out, consisting of a bibliographical review of the documents published during the last five years. Forty-two documents were found to have been used in this study. The information was derived from regional (Latindex, Lilacs, Scielo and Redalyc) and high impact (Scopus, Medline, PubMed and Ice Web of Science) databases. The main findings relate to the description of clinical manifestations, causes, etiopathogenous mechanisms and complications of the disease. It is concluded that despite the fact that kernicterus encephalopathy is not a frequent disease, considering the complications it generates, it is necessary to maintain a permanent update on the clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of the disease.

**Keywords:** Newborn; hyperbilirubinemia; Kernicterus; Clinical management



Reviewed by:

Mgs. Hugo Solis Viteri

**ENGLISH PROFESSOR**

C.C. 0603450438

## 1. CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El parto y periparto son considerados como uno de los periodos más significados de la terminación de la gestación. La morbilidad en ellos puede ser intensa y variada; la mayoría de las veces condicionada por factores que se presentan antes de concebir la gestación o durante la misma. Estos factores pueden ser determinantes a la hora de predecir posibles complicaciones maternas o fetales en estos periodos. <sup>(1)</sup>

Una de las complicaciones que con mayor frecuencia se observan en los recién nacidos (RN), es la coloración amarilla de piel y mucosas, conocida científicamente con el nombre de ictericia, y que suele presentarse en hasta el 80% de los neonatos. Su presencia es causada por la acumulación en tejidos de la bilirrubina, la cual es un producto del catabolismo de la hemoglobina. <sup>(1,2)</sup>

La bilirrubina se caracteriza por su alta solubilidad, lo que le permite una fácil difusión en membranas lipídicas dentro de las que se destaca la barrera hematoencefálica. La acumulación sérica de más 20 mg/dL, en recién nacidos a término o cerca del término, es considerado como neurotoxicidad; dando origen a la aparición de una patología neurológica crónica que se conoce con el nombre de kernícterus. <sup>(2)</sup>

Esta complicación era relativamente frecuente a principios del siglo pasado. Se describe que en los años 60 su principal causa de presentación era la isoimmunización Rh. Sin embargo, algunas medidas tomadas como fueron la incorporación de la exanguinotransfusión, uso de inmunoglobulina anti Rh y toma de medidas preventivas como la fototerapia permitieron que prácticamente desaparecieran el kernícterus en neonatos a término o cerca del término.

En la actualidad el kernícterus es considerado como un evento poco frecuente; aunque en los últimos años se ha reportado un aumento de la incidencia de esta enfermedad. Datos estadísticos reportan que en Europa y Estados Unidos la incidencia de la enfermedad oscila entre 1:50.000 a 1:100.000. <sup>(2,3)</sup>

Se describe como principales causas para su aparición la rapidez por dar el alta hospitalaria, la inestabilidad en la asistencia a controles de salud y la no advertencia a los padres sobre el riesgo de la hiperbilirrubinemia son las causas que con mayor frecuencia se describen en la actualidad. De ahí la importancia de realizar un adecuado monitoreo y

comunicación con los padres y familiares de los recién nacidos durante las primeras horas de vida.<sup>(2,4)</sup>

El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del kernícterus constituye una prioridad para minimizar el riesgo de complicaciones neurológicas que suelen presentarse en esta enfermedad. La prevención y adecuado manejo continúan siendo los pilares de atención de salud de la encefalopatía por kernícterus, orientadas hacia la disminución de la mortalidad por la enfermedad o de la reducción de la tasa de presencia de complicaciones o secuelas.<sup>(3,5)</sup>

Un recorrido a los referentes históricos de esta enfermedad permite señalar que el término kernícterus se introduce por primera vez en el año 1900 para identificar la coloración amarillenta en los ganglios basales presente en RN; en ocasiones también se utiliza el nombre de encefalopatía bilirrubínica crónica para referirse a la enfermedad.

Entre los años 1950 y 1970 existe un incremento de casos con esta afección y se incrementa también la incidencia de enfermedades hemolíticas y los cuadros de kernícterus. Esta situación llama la atención de los profesionales de la salud y es cuando se experimenta un aumento del interés por investigar los elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la encefalopatía por kernícterus. Sin embargo, no es hasta mediados de los años 90 de siglo XX, que se evidencia un despliegue de investigaciones sobre el tema.<sup>(6)</sup>

Los estudios previos sobre el tema sirven de punto de partida para el análisis de la teoría que sustenta la presente investigación. En este sentido existen investigaciones que pueden subclasificarse como antecedentes de este estudio en el marco internacional, nacional y locales.

En el contexto internacional es importante destacar la investigación realizada por Campbell Wagemann y Mena Nannig en el año 2019 en Chile,<sup>(7)</sup> (2019). El estudio, titulado "Hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas", tuvo como objetivo describir la incidencia de presentación de la enfermedad, así como sus posibles factores asociados, en pacientes hospitalizados con hiperbilirrubinemia mayor de 20 mg/dl.

Los autores realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con hiperbilirrubinemia severa, entre los años 2013 y 2016. Evaluaron factores de riesgo y estratificaron por nivel de bilirrubina, edad de ingreso y edad gestacional. Para comprobar los datos usaron

medidas estadísticas como fueron el test exacto de Fisher, chisquadrado y riesgo relativo (RR) con un error alfa de un  $p < 0.05$ . Los datos fueron obtenidos a través de la epicrisis electrónica y de la ficha de control a nivel secundarios.

Como resultados obtuvieron que de 25.288 recién nacidos vivos, 593 presentaron hiperbilirrubinemia mayor de 20 mg/dl; es decir 1 RN por cada 42; de ellos un total de 59 presentaron cifras de bilirrubinemia mayor a 25 mg/dl, estableciéndose una proporción de 1 caso por cada 428 pacientes.

La hiperbilirrubinemia fue más frecuente en varones, con RR de poseer la afectación, para el sexo masculinos, de 1,22 en relación al sexo femenino (IC 95% 1,04-1,44). En el caso de los RN pretérminos tardíos, se identificó un RR de hiperbilirrubinemia de 2,39 (IC 95% 1,96-2,93) comparado con RN de término. También fueron identificado 3 pacientes por cada de 10 casos con encefalopatía aguda y con compromiso neurológico, lo que representó 11,8 pacientes por cada 100.000 nacidos vivos.

Estos resultados condujeron a que los autores concluyeran que los principales factores que condicionan el aumento del riesgo de aparición de la hiperbilirrubinemia severa en RN fueran la prematuridad, disminución de peso excesivo, incompatibilidad de grupo clásico y ser del sexo masculino.<sup>(7)</sup>

Si bien es cierto que el estudio incluyó una población amplia es importante destacar que no se describe en esta investigación, los elementos que fueron utilizados para comprobar la veracidad de la información; lo que pudiera significar posibles sesgos de investigación. Adicionalmente, si bien es cierto que el objetivo era determinar la incidencia de hiperbilirrubinemia severa, entonces la población de estudio debería haber estado compuesta por los RN con hiperbilirrubinemia, no por la totalidad de los RN.

Por último, a pesar de que se hace referencia en algunos pasajes del estudio al seguimiento de los niños, no se incluyen resultados relacionados con el tratamiento y seguimiento de estos niños; lo que demuestra que existen lagunas de conocimiento en torno a elementos importantes de la enfermedad como son el esquema terapéutico a utilizar y de seguimiento que deben tener los RN con esta afección.

En el contexto nacional ecuatoriano la investigación realizada por Pico Franco, Alarcón Cantos y Alvarado García en el año (2019),<sup>(8)</sup> aporta elementos importantes. Este estudio, titulado "Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017", incluye dentro de sus aportes el reconocimiento de la ictericia neonatal como una de las primeras causas de morbilidad en unidades de cuidados intensivos neonatales; esta afirmación evidencia la incidencia de la enfermedad.

Además, dentro de la justificación para realizar el estudio enfatizan la descripción de elementos generales, individuales y específicos del Kernicterus y sus secuelas neurológicas; con énfasis en el retraso mental y, en casos más severos, parálisis cerebral infantil. El objetivo de la investigación fue identificar los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de esta patología en el mencionado hospital.

La metodología empleada fue descriptiva, explicativa y de campo. Se identificaron un total de 16 RN hospitalizados en el periodo estudiado con signos y síntomas de hiperbilirrubinemia. Los autores procesaron información recogida en historias clínicas y datos estadísticos del hospital que permitieron identificar los factores de riesgo. Como conclusiones del estudio propusieron que la prematuridad y el aumento de la edad materna fueron los factores que con mayor frecuencia se identificaron en lo RN incluidos en el estudio.

Si bien es cierto que el estudio incluyó un bajo número de casos es importante señalar que la encefalopatía por Kernicterus no es una enfermedad frecuente; es necesario describir que esta es una de las principales investigaciones realizadas en este tema en el país, abordando elementos importantes de la enfermedad y aportando factores que pueden ser utilizados como método de identificación precoz mediante sospecha clínica o de prevención de la enfermedad.

En la provincia de Chimborazo se pueden encontrar investigaciones relacionadas con la ictericia neonatal, hiperbilirrubinemia conjugada, pero no se identificaron estudios sobre kernicterus específicamente. Tricerri Moya (2020),<sup>(9)</sup> en su estudio: "Correspondencia diagnóstica entre criterios NICE vs AAP en hiperbilirrubinemia de neonatos de 35 - 36 semanas. Riobamba, 2019", se propuso como objetivo establecer el mejor criterio diagnóstico para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos prematuros de 35 a 36 semanas del Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) de la ciudad de Riobamba en el periodo 2017 – 2019.

Es una investigación tipo mixto, basado en una revisión documental, con una población de estudio de 42 recién nacidos prematuros de 35 a 36 semanas. Los datos obtenidos corresponden a los años 2017, 2018 y 2019; se identificó una población de 42 RN pretérminos, se trabajó con la totalidad de la población, por lo que no se determinó muestra de estudio. Como resultado se constata que los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido tienen mayor

objetividad diagnóstica para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal en estas edades gestacional.

A pesar de no ser una investigación que trató directamente el tema del kernícterus; si aporta un elemento importante para identificar a los RN con hiperbilirrubinemia; abre un camino de investigación a la realización de otros estudios que permite identificar precozmente; sin la utilización de medios de laboratorio, la presencia de elevación de cifras de bilirrubina en los RN. Este aspecto resulta fundamental en la sospecha clínica de la enfermedad, su tratamiento precoz y la disminución del riesgo de aparición de complicaciones.

En base a estos elementos, y analizado el problema que motiva esta investigación, se puede plantear que la salud materna infantil constituye una prioridad para los servicios de salud a nivel internacional y en Ecuador. Múltiples son las afecciones que pueden presentarse en los recién nacidos durante el parto o en las primeras horas o días de vida. Muchas de ellas suelen ser transitorias y no causar daños importantes al estado de salud; sin embargo, otras como la encefalopatía por kernícterus, de no ser advertidas precozmente y tratadas oportunamente, pueden condicionar secuelas permanentes que afecten el desarrollo psicomotor, conductual e intelectual de los niños en su crecimiento futuro.

A pesar de ser considerada la encefalopatía por kernícterus como una afección poco frecuente, el daño neurológico irreversible que se presenta si no se advierte precozmente la enfermedad marcará el desarrollo posterior del niño y puede llegar a producirse la muerte del mismo; por lo tanto, es necesario mantener un pesquizaje permanente en todos los recién nacidos, especialmente en aquellos que presentan algún factor de riesgo o elemento que active la sospecha clínica de la enfermedad.

Una vez que se identifique valores elevados de bilirrubina en sangre, debe de realizarse un manejo adecuado para minimizar el riesgo de aparición de la enfermedad o de expresión de sus manifestaciones clínicas y complicaciones. En este sentido urge la necesidad de aumentar el conocimiento previo sobre los elementos clínicos, diagnóstico y terapéuticos de la enfermedad entre los profesionales de la salud que atienden a pacientes con esta afección; sobre todo conocimientos actualizados en este sentido.

Por lo tanto, la problemática expuesta anteriormente permite formular la siguiente pregunta o problema de investigación. ¿Es necesario obtener información actualizada sobre el manejo de la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos?

Es por eso, que teniendo en cuenta la afectación al estado de salud general de los recién nacidos que provoca la encefalopatía por kernicterus; las complicaciones neurológicas irreversibles que puede generar la enfermedad, la afectación a la capacidad funcional y calidad de vida de los niños y sus familiares y la necesidad de mantener un manejo adecuado de esta enfermedad; se decide realizar esta investigación con el objetivo de realizar una revisión bibliográfica para obtener información actualizada sobre el manejo de la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.

Varios son los elementos que justifican la realización de esta investigación. El estudio de las afecciones que generan morbimortalidad en los RN constituye una prioridad educativa, científica y profesional en el Ecuador. Se prioriza la realización de estudios que contribuyan de manera significativa a mejorar los métodos actuales de diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades, con la finalidad de disminuir la afectación a la población, tanto desde el punto de vista de calidad de vida como de capacidad funcional.

Dentro de los procesos mórbidos que con mayor frecuencia se presentan en los RN se describe la hiperbilirrubinemia; que en ocasiones alcanza valores superiores a los 20 mg/dl y entonces adquiere la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y generar una complicación grave denominada kernicterus.

La encefalopatía por kernicterus presenta una elevada mortalidad y en los casos que sobreviven a la enfermedad existe un elevado riesgo de presencia de secuelas permanentes, principalmente de tipo neurológico. De esta forma, los resultados de toda investigación que se oriente hacia la actualización de elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la encefalopatía por kernicterus puede llegar a constituir una herramienta docente y terapéutica orientada a la identificación precoz de la enfermedad y el mejoramiento, en base a información científica actualizada, del manejo clínico y terapéutico de la enfermedad.

Desde el punto de vista teórico el estudio tuvo su justificación en la posibilidad que tuvieron los estudiantes y docentes miembros del equipo de investigación de acceder a información actualizada sobre el manejo más adecuado de la encefalopatía por kernicterus. La revisión bibliográfica realizada se centró en la actualización de

conocimientos relacionadas con los elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad.

Desde el punto de vista práctico este estudio estuvo justificado por la posibilidad obtenida de poner en práctica conocimientos adquiridos durante el proceso de formación profesional relacionados con las herramientas metodológicas necesarias para aumentar y optimizar los resultados de la búsqueda de información científica. En este sentido es necesario destacar que la utilización de operadores booleanos y descriptores de salud fueron un elemento justificativo práctico considerado en este estudio.

La justificación metodológica se centró en el cumplimiento de los elementos referenciales de la metodología de la investigación aplicada a las Ciencias de la Salud y del método científico. La investigación se inicia por la identificación de un problema de salud puntual, sustentado por una revisión bibliográfica sobre investigaciones referenciales previas. A partir de esto se definen objetivos y esquemas metodológicos sobre elementos importantes de la investigación.

La investigación se lleva a cabo cumpliendo con todos los elementos metodológicos definidos previamente. Se realiza la revisión bibliográfica, se obtiene información relevante sobre el tema de investigación identificado; se analiza y se discute los resultados de investigación y se procede a formular conclusiones relacionadas con el problema de investigación que se plantea.

Por último, es necesario referirse a la justificación social de la investigación. En este sentido se justifica el estudio por las ventajas que ofrece a varios actores sociales. Estos pueden ser divididos en dos grandes grupos, los beneficiarios directos e indirectos de la investigación.

Dentro de los beneficiarios directos se incluyen los profesionales de la salud (personal médico, de enfermería y otros) que tiene la responsabilidad de atender RN, por lo que son ellos los que se beneficiaran de los resultados del estudio ya que tendrán un documento resumen, con elevada calidad científica y nivel de actualización, que puede ser utilizado para optimizar el manejo clínico de la encefalopatía por kernícterus; de esta forma se reducirá el riesgo de aparición de complicaciones en los RN y se aumentará la calidad de la atención de salud brindada.

Dentro del grupo de beneficiarios indirectos del estudio se incluyen RN con diagnóstico de la enfermedad, familiares de los RN y autoridades de salud local, zonal y nacional. Para los RN que adquieran esta afección y sus familiares, las ventajas incluyen al acceso a un manejo médico especializado que se centra en la medicina basada en evidencia como principal factor orientado a la excelencia de la calidad de la atención médica brindada.

En el caso de los directivos de salud, independientemente de la instancia jerárquica, la investigación ofrece un resumen actualizado de los elementos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la encefalopatía por kernicterus. La información, con elevado nivel de actualización científica, puede ser utilizada como una herramienta metodológica que contribuya a actualizar y homogenizar los protocolos de manejo de esta enfermedad.

Cabe destacar que en el país no existe un documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la encefalopatía por kernicterus; son escasos los estudios sobre esta afección, por lo que este estudio puede abrir el camino a la realización de otras investigaciones que culminen con la información necesaria para diseñar una guía de atención de manejo diagnóstico y terapéutica de la enfermedad a implementar en el país.

El objetivo general de esta investigación realizar una revisión bibliográfica sobre el manejo de la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos, para esto se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Describir las características clínicas que permiten identificar la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.
- Determinar las causas y mecanismos etiopatogénicos que favorecen la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.
- Analizar las complicaciones que genera la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.
- Identificar el adecuado manejo y tratamiento de la Encefalopatía por Kernicterus en recién nacidos

## 2. CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

### 2.1 Metodología

#### 2.1.1 Tipo y diseño de estudio

El estudio realizado fue una investigación considerada como básica, perteneciente al nivel descriptivo, que incluyó un diseño de tipo no experimental con secuencia transversal y cronología retrospectiva. La investigación consistió en la realización de una revisión bibliográfica no sistemática que posibilitó obtener información actualizada sobre el manejo más adecuado de la encefalopatía por kernicterus.

La investigación presentó un alcance descriptivo, basado en la descripción de las características clínicas que permiten identificar la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos. También se determinaron las causas y mecanismos etiopatogénicos que favorecen la aparición de encefalopatía por kernicterus y se procedió analizar las posibles complicaciones que genera la enfermedad en los recién nacidos.

La utilización de métodos, técnicas e instrumentos de tipo cualitativos, unido a tipo y diseño de investigación, determinaron el enfoque cualitativo de la investigación.

Para la realización del estudio fue necesario utilizar distintos métodos de investigación que aportaron ventajas y facilidades en el desarrollo de la investigación. Fueron utilizados los métodos histórico lógico, analítico sintético e inductivo deductivo:

- Histórico lógico: su aplicación facilitó el acceso a información actualizada e histórica relacionada con la hiperbilirrubinemia y con la encefalopatía por kernicterus. De esta forma los miembros del equipo de investigación pueden identificar aspectos históricos y actuales relacionados con esta enfermedad para comprender su evolución histórica.
- Inductivo deductivo: permitió que basado en elementos inductivos de la enfermedad, como son sus mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos, se pudiera deducir otros componentes como manifestaciones clínicas y complicaciones. De esta forma se hace un recorrido desde el componente inductivo al deductivo, facilitando la comprensión del problema de investigación planteado.
- Analítico sintético: posibilitó que se accediera al análisis individual de cada una de las características de la encefalopatía por kernicterus; posteriormente,

partiendo de las características individuales, se pudo analizar la enfermedad en su conjunto para poder tener una visión universal de la enfermedad. El resultado final fue la formulación de conclusiones y recomendaciones relacionadas con una posible solución de la situación problema.

### ***2.1.2 Universo y muestra***

La revisión bibliográfica tuvo como universo la totalidad de la información publicada en los últimos 5 años relacionada con el manejo diagnóstico y terapéutico de la encefalopatía por kernícterus. Considerándose necesario obtener un volumen de información suficiente para poder dar cumplimiento a los objetivos específicos planteados para realizar el estudio.

Como tipos de documentos fueron incluidos, tanto en el universo como en la muestra de investigación libros de texto, tesis de grado, posgrado, protocolos de actuación, preprints, monografías, artículos publicados y guías terapéuticas. Todos ellos obtenidos de las fuentes primarias y secundarias de obtención de información utilizadas.

Se considera necesario explicar que también fueron incluidos otros tipos de documentos cuyo tema se relacionaba con el problema de investigación y que contara con información relevante sobre este. Estos documentos, a pesar de no estar disponibles en la web, fueron incluidos como fuentes de información terciaria y citados y referenciados según las normas de referencia designadas para la investigación.

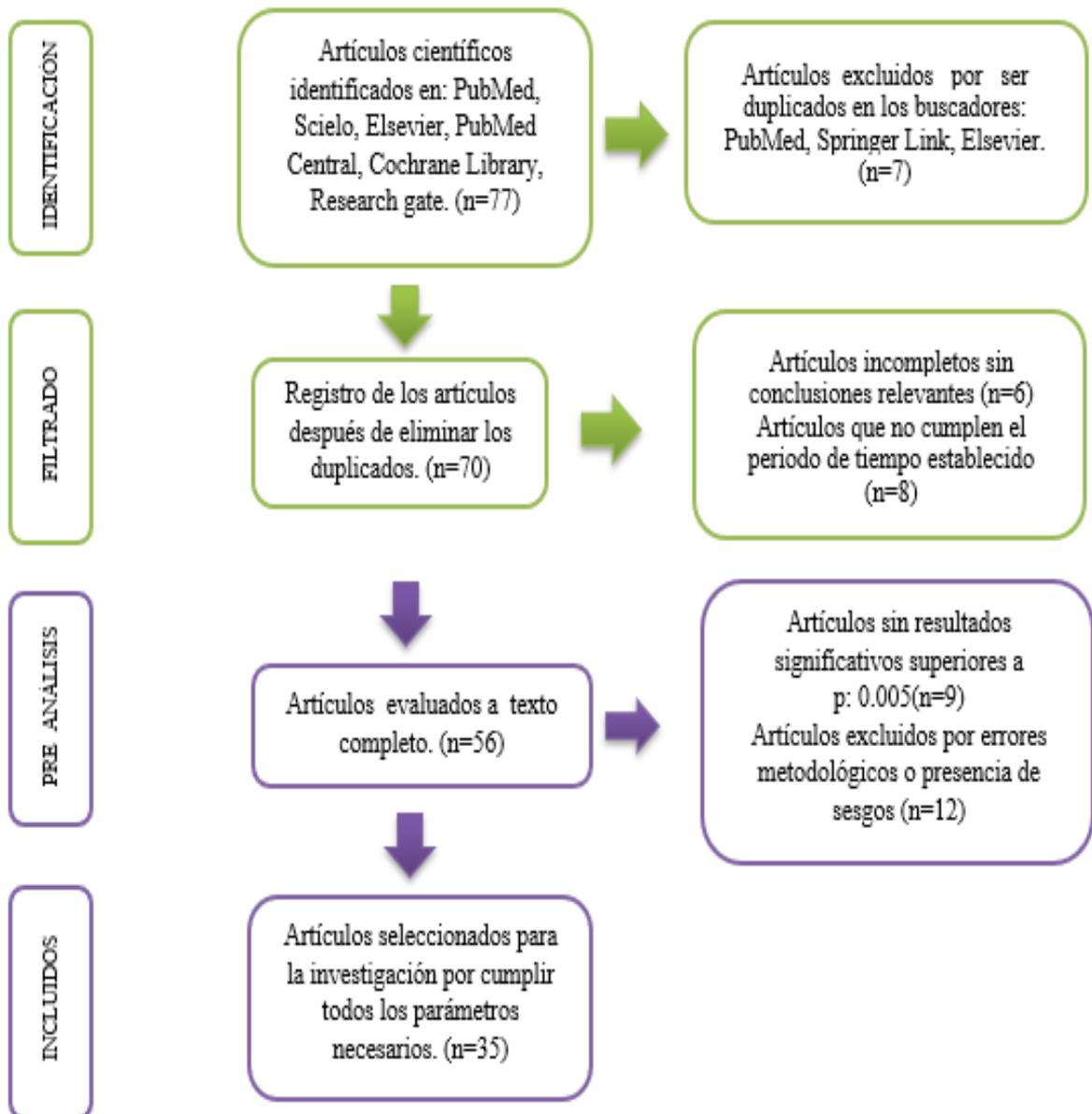
La búsqueda de la información fue realizada utilizando herramientas informáticas actualizadas optimizadas. Se incorporaron descriptores de salud de forma individual o combinada que permitió ampliar el número de documentos identificados inicialmente. Los descriptores de salud fueron utilizados en varios idiomas; inglés, español y portugués. También fueron utilizados operadores booleanos que permitieron refinar los términos de búsqueda y optimizar sus resultados.

Después de realizar el análisis crítico de la información se definió que un total de 42 documentos formaran parte de la muestra final de la investigación.

Cada uno de los documentos que formó parte de la muestra de investigación debió cumplir los siguientes requisitos:

- Documentos publicados en los 5 años previos a la realización de la investigación.

- Documentos, cuyo tema fundamental de estudio, estuviera relacionado con el manejo clínico, diagnóstico y terapéutico de la encefalopatía por kernícterus.
- Documentos que durante la realización del análisis crítico de la información se pudo identificar que contaban con un esquema metodológico adecuado, sin presencia de sesgos de investigación.
- Documentos que contenían información considerada como relevante para dar cumplimiento a los objetivos propuestos en la investigación.



**Figura 1.** Flujograma de identificación y selección de documentos.

**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

### **2.1.3 Técnicas de procesamiento de la información**

La revisión documental fue la técnica de investigación utilizada en el estudio. Su aplicación fue fundamental para poder llevar a cabo la revisión bibliográfica; facilitó obtener la información relacionada con las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la encefalopatía por kernícterus.

La utilización de las herramientas de búsqueda mencionadas anteriormente facilitó el proceso de identificación de documentos y el acercamiento de los resultados de búsqueda al tema de investigación; también fueron fundamentales para optimizar los resultados.

La revisión bibliográfica de documentos disponibles en la web incluyó revistas indexadas en bases de regionales como Latindex, Lilacs, Scielo y Redalyc y otras bases de datos consideradas como de alto impacto en los casos de *Scopus*, *PubMed*, *Medline* e *Ice Web of Science*.

Los documentos que formaron parte de la muestra de la investigación fueron leídos de forma íntegra; adicionalmente se realizó un análisis crítico de la información contenida en los mismos para seleccionar todo dato que pudiera ser relevante para dar cumplimiento a los objetivos de investigación.

La información relevante recopilada fue incluida en una base de datos creada en el programa Microsoft Excel que permitió organizar y homogenizar los datos recopilados para ser expresados posteriormente en forma de resultados de investigación. Estos fueron analizados y discutidos garantizando la formulación de conclusiones orientadas a la solución del problema de investigación.

Durante la realización de la investigación se tuvieron en cuenta los siguientes elementos éticos:

- Respeto al derecho de autor en todas las publicaciones utilizadas
- No utilización de datos de identidad personal

### **2.1.4 Procesamiento estadístico:**

Generar evidencia estructurando la investigación, interpretando los resultados y utilizando la estrategia de encuesta PICO.

La estrategia de preguntas PICO es un acrónimo el cual se utiliza para ayudar a formular una pregunta de investigación clínica o de atención médica de manera precisa y concisa.

El acrónimo PICO representa las cuatro partes básicas de una pregunta de investigación: P para población o pacientes, I para intervención o comparación, C para resultado o comparación y O para contexto temporal.

Una de las formas de aplicar el método PICO es formular estudios específicos, por ejemplo, las preguntas PICO en nuestro caso se pueden formular de la siguiente forma:

Problema (P): Manejo de la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos

Intervención (I): Recopilación de información actualizada.

Comparación (C): investigaciones realizadas anteriormente.

Contexto (O): Revisión bibliográfica de investigaciones anteriores.

### **2.1.5 Selección de descriptores o palabras clave:**

Tabla 1. Descriptores de búsqueda

<b>Fuente</b>	<b>Descriptores de búsqueda</b>
<b>PubMed</b>	Kernicterus in newborns
	Kernicterus treatment
	Bilirubin Encephalopathy
<b>Scielo</b>	Encefalopatía por Kernicterus
	Manejo de kernicterus
<b>Google Scholar</b>	Diagnóstico de Kernicterus
	Factores de riesgo de kernicterus
	Manejo clínico de kernicterus
<b>Dspace</b>	Kernicterus en recién nacidos
<b>Dialnet</b>	Causas de kernicterus en recién nacidos
<b>Uptodate</b>	Bilirubin Induced Encephalopathy.

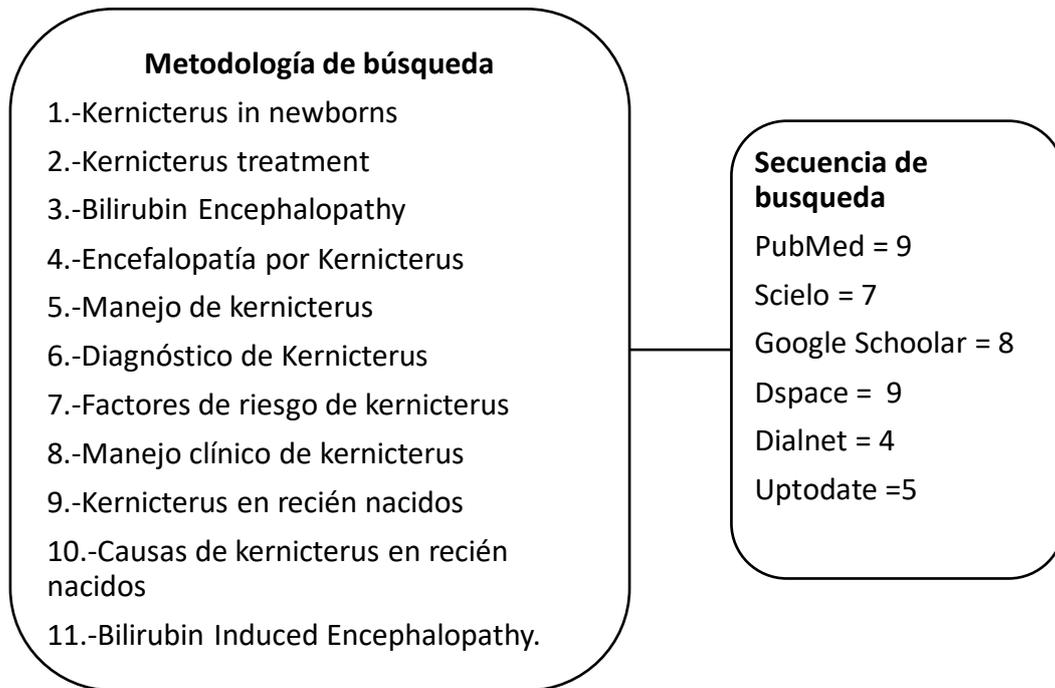
**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

### **2.1.6 Algoritmo de búsqueda**

En la siguiente investigación se estableció una muestra intencional no probabilística, la cual está enfocada en métodos inductivos y deductivos para de esta manera realizar un análisis e interpretación de los artículos científicos investigados y con ello aplicar técnicas de recopilación de información de artículos sobre el manejo de kernicterus en recién

nacidos. Lo cual permitió clasificar los artículos científicos sobre la problemática y para este proceso se presenta a continuación la siguiente información:

*Tabla 2: Algoritmo de búsqueda*



**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

### ***2.1.7 Clasificación de los niveles de evidencia según la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)***

La Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado De La Salud (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) es una agencia federal que es la encargada de investigar acerca de la calidad, costos y resultados de la atención médica, así como de ver la seguridad de los pacientes.

Clasificación de los niveles de evidencia de la Agency for Healthcare Research and Quality

**Nivel Evidencia científica:**

Ia – La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados

Ib – La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado

IIa – La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorización

IIb – La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado

III – La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles

IV – La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

**Grados de recomendación:**

A – Basado directamente en evidencia de nivel I

B – Basado directamente en evidencia de nivel II o recomendaciones extrapoladas de evidencia de nivel I

C – Basado directamente en evidencia de nivel III o recomendaciones extrapoladas de evidencia de nivel I o II

D – Basado directamente en evidencia de Nivel IV o recomendaciones extrapoladas de evidencia de Nivel I, II o III.

Tabla 3: Resumen de documentos revisados

	<b>Título del documento y autores</b>	<b>Tipo de estudio y sinopsis</b>	<b>¿Que nos dice el documento?</b>
<b>1</b>	2021, La asociación entre la bilirrubina sérica y el trastorno del espectro Kernicterus: una revisión sistemática y un metanálisis. Lai NM, Gerard JP, Ngim CF, Kamar AA, Chen KH. a systematic review and meta-analysis. Neonatology [Internet] [Internet].	Revisión bibliográfica: Evalúa la asociación entre TSB y el trastorno del espectro de Kernicterus (KSD).	Indica que no hay suficiente evidencia de alta calidad sobre el valor pronóstico independiente de la TSB para los resultados adversos del desarrollo neurológico en la mayoría de las poblaciones neonatales. Los estudios futuros deberían incorporar todos los factores de riesgo conocidos junto con la TSB en un análisis multivariable para mejorar la certeza de la evidencia.
<b>2</b>	2013, Encefalopatía por Kernicterus. Serie clínica Kernicterus (bilirrubina encephalopathy). Hernández M, Schmidt I, Huete I. Encefalopatía por Kernicterus: Serie clínica. Rev. chil. Pediatr [Internet].	Reporte de caso clínico; Describe las características clínicas de 5 pacientes con Kernicterus controlados en la Unidad de Neurología Pediátrica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).	El kernicterus en una enfermedad devastadora que aún está presente en la realidad nacional. Es una causa de parálisis cerebral prevenible, por lo cual es necesario educar a los padres, población y equipo de salud para la detección precoz y tratamiento oportuno de la hiperbilirrubinemia neonatal.
<b>3</b>	2022, Kernicterus. Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.	Revisión bibliográfica Indica que la hiperbilirrubinemia no conjugada puede ser el resultado de un aumento de la producción o una disminución de la excreción de bilirrubina.	Describe que Kernicterus, o encefalopatía bilirrubina, es un daño neurológico inducido por la bilirrubina, que se observa con mayor frecuencia en los bebés. Ocurre cuando los niveles de bilirrubina no conjugada (bilirrubina indirecta) cruzan 25 mg / dL en la sangre de cualquier evento que conduzca a una disminución de la eliminación y un aumento de la producción de bilirrubina. La bilirrubina no conjugada puede cruzar la barrera hematoencefálica, ya que es soluble en lípidos, a diferencia de la bilirrubina conjugada soluble en agua. Se deposita en el tejido cerebral, principalmente en los ganglios basales. La neurotoxicidad de la bilirrubina no conjugada conduce a varias secuelas neurológicas.
<b>4</b>	2023, Hiperbilirrubinemia no conjugada. Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que en los recién nacidos, la ictericia ocurre típicamente debido a la hiperbilirrubinemia no conjugada, que se caracteriza por el aumento de los niveles de bilirrubina indirecta o no conjugada (UCB) en el suero.	Indica que la hiperbilirrubinemia es una afección definida como niveles elevados de bilirrubina sérica o plasmática por encima del rango de referencia del laboratorio, y se debe a trastornos del metabolismo de la bilirrubina. Dependiendo de la forma de bilirrubina presente en el suero, la hiperbilirrubinemia se puede clasificar como no conjugada (indirecta) o conjugada (directa). La hiperbilirrubinemia no conjugada (unida a albúmina) generalmente resulta de un aumento de la producción, alteración de la captación hepática y disminución de la conjugación de la bilirrubina.

5	2022, Hiperbilirrubinemia conjugada. Tripartí N, Jialal I. Conjúgate Hiperbilirrubinemia. StatPearls Publishing [Internet].	Revisión bibliográfica Indica la elevación patológica de la bilirrubina conjugada o directa (concentración superior a 2 mg/dL o más del 20% de la bilirrubina total) se denomina hiperbilirrubinemia conjugada	Describe que Aproximadamente el 80% de la bilirrubina se deriva del metabolismo de la hemoglobina. La descomposición de las moléculas hemo en hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasa, triptófano pirro lasa y peroxidasa da como resultado la producción del producto catabólico, bilirrubina. El hemo se convierte en biliverdina, que se reduce aún más a bilirrubina no conjugada. Posteriormente, la bilirrubina no conjugada se conjuga con glucuronato para crear bilirrubina conjugada en el hígado.
6	2022, ICTERÍCIA NEONATAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL. Perreira Ramos LH, Dias LL, de Freitas Neves R, Lima AL. Revista Científica da Faculdade Quirinópolis [Internet].	Revisión bibliográfica Describe que el objetivo de este artículo es identificar y analizar las posibles complicaciones clínicas y sus consecuencias en recién nacidos diagnosticados con ictericia neonatal	Expone los métodos de diagnóstico y tratamiento, siendo la fototerapia más utilizada, sin embargo, su éxito depende de la transformación de la fotoquímica bilirrubina en las áreas expuestas a la luz. Usar si el tratamiento correcto puede ofrecer condiciones adecuadas para el bienestar del neonatal promueve una mejor calidad de vida y sin posibles complicaciones futuras derivadas de la ictericia.
7	2019, Hiperbilirrubinemia severa en Recién Nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas. Campbell Wagemann S, Mena Nannig P. Revista Chilena de Pediatría [Internet]	Revisión bibliográfica Indica que la hiperbilirrubinemia es altamente prevalente en los recién nacidos, con riesgo de compromiso neurológico con bilirrubinemia mayor a 20-25 mg/dl. Esta progresión es prevenible con detección y tratamiento precoz.	Describe que Los principales factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa fueron prematuros, baja de peso excesiva, incompatibilidad de grupo clásico y sexo masculino. Estos hallazgos permiten focalizar la atención en grupos de riesgo y disminuir la probabilidad de daño neurológico.
8	2019, Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Pico Franco MB, Alarcón Cantos FN, Alvarado García MG. Dominio de las Ciencias [Internet].	Reporte de caso clínico; Considera la Ictericia como una de las primeras 10 causas de morbilidad en UCIN, que puede producir complicaciones tan severas como Kernícterus dejando como secuelas retraso mental y en casos más severos parálisis cerebral infantil	Describe que en el caso clínico se siguió una metodología de tipo descriptivo, explicativa y de campo. La población de estudio la constituyeron 16 neonatos hospitalizados con signos y síntomas de hiperbilirrubinemia en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Los datos se obtuvieron de la estadística manejada en el Hospital y para ello se elaboró una tabla con la información necesaria para la investigación, tomada de las historias clínicas proporcionadas por la Coordinación Zonal 4-Salud. Se utilizó como estadística el análisis descriptivo de datos y cuyos resultados se presentaron en tablas con sus respectivos análisis. Los resultados permitieron identificar los factores de riesgo que conllevan a desarrollar esta patología, y de esta forma facilitar la

			toma de decisiones para reducir la incidencia evitando complicaciones a futuro.
<b>9</b>	2019, Correspondencia diagnóstica entre criterios NICE vs AAP en hiperbilirrubinemia de neonatos de 35-36 semanas. Riobamba. Tricerri Moya KM. Tesis de grado. [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que la ictericia es una patología de gran interés de estudio para la comunidad pediátrica, ya que en un artículo publicado en el año 2018 sobre la perspectiva mundial acerca de la ictericia, se menciona que afecta al menos al 60% de los neonatos a término y al 80% de prematuros, sugiriendo que cerca de 84 a 112 millones de los 140 millones de niños nacidos cada año a nivel mundial, desarrollarán esta patología en las primeras 2 semanas de vida.	Describe que en que uno de cada diez neonatos es probable que presente ictericia clínicamente significativa o hiperbilirrubinemia, requiriendo vigilancia estrecha y tratamiento. Objetivos: Establecer el mejor criterio diagnóstico, para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal según los propuestos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), en recién nacidos prematuros de 35 a 36 semanas del Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) de la ciudad de Riobamba en el periodo 2017 – 2019
<b>10</b>	2022, Ictericia como signo pronóstico de sepsis neonatal, en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Márquez Goicochea SO. Tesis de grado. [Internet].	Revisión bibliográfica Indica que el mecanismo de ictericia en la sepsis neonatal puede estar relacionado con la afectación hepática por infección o hemólisis	Describe que la sepsis neonatal es una de las patologías que más afecta a los recién nacidos, con consecuencias que pueden acarrear hasta la muerte. La sepsis neonatal en el Perú representa más de un tercio de las muertes neonatales.
<b>11</b>	2020, Efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido en el HEODRA en el periodo 2017-2019. Ruiz Martínez LA .Tesis de posgrado. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Ruiz Martínez LA [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que el uso de inmunoglobulina humana es una de las terapias de reciente uso, sin embargo, pese a que su efectividad se ha demostrado con evidencias, esta opción no se cita en el protocolo de atención al neonato 2015, vigente hasta el día de realización de este estudio.	Indica que se planteó como objetivo determinar la efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina para la enfermedad hemolítica del recién nacido en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales de León, en los últimos 3 años, mediante un estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva; se tomaron todos los casos ingresados en el periodo de estudio, con diagnóstico de incompatibilidad de grupo y/o Rh en dicho periodo; se encontró que los neonatos observados para este estudio fueron en su mayoría masculinos, procedencia urbana, nacidos vía vaginal, de término, sin datos de asfixia; el uso de inmunoglobulina intravenosa fue capaz de disminuir los niveles de bilirrubina total de manera más eficaz que la exanguinotransfusión, presentó días de estancia hospitalaria y días de fototerapia similares, por lo que se considera que tiene una efectividad comparable, pero no se logró demostrar que el uso de inmunoglobulina intravenosa tiene una eficacia para disminuir la necesidad de exanguinotransfusión.
<b>12</b>	2023, Kernicterus: relato de caso clínico. Santana Campos, F. Matos Lopes, I. D.	Reporte de caso clínico;	Describe que en el presente informe de caso tenía como objetivo describir un caso de Kernicterus en una maternidad filantrópica en el

	Brazilian Journal of Health Review [Internet].	Indica que Kernicterus es una enfermedad crónica e irreversible resultante de la toxicidad causada por la acumulación de una elevada cantidad de bilirrubina indirecta en el sistema nervioso central, especialmente en los núcleos de la base y el tronco encefálico.	noreste de Brasil que fue seguido en la clínica ambulatoria especializada de ese hospital de maternidad. Nació a término, varón, con buena vitalidad, presentó ictericia neonatal en las primeras 24 horas que no mejoró con el uso de fototerapia que requirió transfusión de exsanguíneo al cuarto día de vida con reducción satisfactoria de los niveles indirectos de bilirrubina. En el seguimiento, presentó retraso en el desarrollo neurológico con un diagnóstico de parálisis cerebral distónica a los 2 años de edad.
13	2020, Cuidados de enfermería en recién nacido con ictericia en el servicio de neonatología del Hospital II de Huamanga–Essalud, Ayacucho. Palomino Zela ME. Tesis de posgrado. Universidad Nacional del Callao, Perú [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que la ictericia en la mayoría de los casos es benigna, pero por su potencial neurotoxicidad, debe ser monitorizada muy de cerca para identificar neonatos que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa y alteraciones neurológicas inducidas por la bilirrubina.	Describe que, desde las últimas recomendaciones emitidas por la Academia Americana de Pediatría, se publican en octubre del año 2004 nuevas recomendaciones para el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal y la prevención de sus secuelas neurológicas; ésta se manifiesta con coloración amarillenta de la piel y mucosas que refleja un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina. Las causas de ictericia neonatal son múltiples y producen hiperbilirrubinemia directa, indirecta o combinada, de severidad variable. Aproximadamente el 50-60% de neonatos presentan hiperbilirrubinemia y la mayoría de los recién nacidos desarrollan ictericia clínica luego del segundo día de vida como expresión de una condición fisiológica.
14	2021, Cuidados de enfermería en complicaciones de la ictericia neonatal en el área de neonatología del hospital básico Dr. Rafael Serrano López, La Libertad, 2020. Cristobal Párraga EA. Tesis de grado. La Libertad: Universidad Estatal Península de Santa Elena, Ecuador. [Internet].	Revisión bibliográfica Muestra que la ictericia neonatal es manifestada por un aumento de bilirrubina, produciendo una coloración amarillenta en las zonas de piel, ojos y mucosa, que suele desarrollarse en los primeros días de vida del RN, siendo uno de los principales motivos y más frecuentes durante el periodo neonatal, considerándose la segunda causa de morbilidad infantil en niños menores de 1 año, por consiguiente la ictericia neonatal conlleva a complicaciones como la encefalopatía aguda o encefalopatía bilirrubinica que se presenta en tres fases inicial, intermedia y avanzada.	Describe que Los resultados obtenidos fueron que el personal de enfermería que labora dentro del área de neonatología solo cuenta con un grado académico de tercer nivel y la complicación que más se presenta es la encefalopatía bilirrubinica con un 88%, por lo tanto el tratamiento idóneo para esta patología y complicación es la fototerapia con un 100% mientras que se identificó que el personal de enfermería no cuenta con suficiente conocimiento sobre los cuidados en el tratamiento de la exanguinotransfusión por lo que es de importancia el conocimiento en caso de emergencia para evitar daños y secuelas en los recién nacidos.
15	2019, The novel use of cerebrolysin and citicoline in the treatment of kernicterus.	Revisión bibliográfica Establece que los pacientes con Kernicterus (encefalopatía crónica por bilirrubina), que es una	Describe que como objetivo de este trabajo es describir una novela abordaje terapéutico que en dos meses produjo una marcada mejoría de la disfunción neurológica provocada por el kernicterus.

	Al-Mosawi AJ. Online Journal of Neurology and Brain Disorders [Internet].	disfunción neurológica resultante de la exposición del cerebro a la hiperbilirrubinemia severa principalmente durante el período neonatal continúa experimentando una discapacidad significativa.	
16	2017, Las secuelas neurológicas de la hiperbilirrubinemia neonatal: definiciones, diagnóstico y tratamiento de los trastornos del espectro del kernicterus (KSD). Le Pichon JBL, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM Revisiones pediátricas actuales [Internet].	Revisión bibliográfica Indica que a pesar de su larga historia, el estudio de la ictericia, la hiperbilirrubinemia y el kernicterus adolece de una falta de claridad y consistencia en los términos clave utilizados para describir la naturaleza clínica y fisiopatológica de estas condiciones, por lo que se establece una nomenclatura para el caso de estudio.	Propone breve descripción de los tratamientos limitados actualmente disponibles para el KSD, lo que subraya la importancia de la investigación adicional. Creemos que la adopción de una nomenclatura sistemática para el espectro de consecuencias clínicas de la hiperbilirrubinemia ayudará a unificar el campo y promover una investigación tanto en prevención como en tratamiento de KSD.
17	2022, Ictericia neonatal, tratamiento actual. Astudillo Luzuriaga EJ. Tesis de grado. Universidad de Cuenca, Ecuador [Internet].	Revisión bibliográfica La ictericia neonatal es una patología común en el área de neonatología, definida por el incremento de los valores de bilirrubina sérica total a nivel sanguíneo, generando una coloración amarillenta en la piel, escleróticas y membranas mucosas de los recién nacidos, por lo que es necesario llegar a un diagnóstico temprano y plantear un adecuado tratamiento para evitar complicaciones como la encefalopatía por bilirrubina.	Establece que La fototerapia es la principal forma de tratamiento de la ictericia neonatal para alcanzar valores seguros y reducir el riesgo de toxicidad y complicaciones neurológicas como el Kernicterus, así como evitar el uso de la exanguinotransfusión, que actualmente se mantiene como segunda modalidad terapéutica.
18	2019, Revisión de la neurotoxicidad por bilirrubina II: prevención y tratamiento de la encefalopatía aguda por bilirrubina y los trastornos del espectro del kernicterus. Shapiro SM, Riordan SM. Investigación pediátrica [Internet].	Revisión bibliográfica Se resumen las opciones de tratamiento actuales disponibles para tratar a los bebés con ictericia grave para prevenir un daño cerebral significativo y mejorar los resultados clínicos	Describe posibles terapias novedosas que se encuentran en diversas etapas de investigación y desarrollo. Haremos hincapié en los tratamientos para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía bilirrubinica aguda (ABE) y los trastornos del espectro del kernicterus (KSD), destacando el tratamiento de las secuelas neurológicas más incapacitantes de los niños con KSD leves a graves cuyo estado de "enfermedad rara" a menudo significa que son pasados por alto por la comunidad de investigación clínica en general. Al igual que con otras distonías secundarias, el tratamiento de los síntomas motores distónicos en kernicterus es el mayor desafío clínico.
19	2020, Hiperbilirrubinemia patológica en neonatos a término. Ríos Spooner VA,	Revisión bibliográfica	Describe las complicaciones que más interesan evitar son las alteraciones en el sistema nervioso del recién nacido, kernicterus, al

	Rico Sánchez AL. Tesis de grado. Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador. [Internet].	Establece que La hiperbilirrubinemia neonatal se presenta como la coloración amarillenta a nivel de piel y de mucosas, reflejando una alteración temporal entre la eliminación y la producción de bilirrubina. Hay múltiples causas de ictericia neonatal, siendo un problema frecuente alrededor de todo el mundo.	igual que las alteraciones auditivas ya que dejan secuelas graves e incapacitantes. En la presente investigación se estableció determinar la prevalencia de la hiperbilirrubinemia patológica en los neonatos a término del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo enero – diciembre 2019, así como determinar y clasificar la prevalencia de las causas más frecuentes de hiperbilirrubinemia patológica en relación al sexo. Identificar las complicaciones más importantes que se asocian a la hiperbilirrubinemia patológica según el sexo. Conocer los tipos de tratamiento indicado para cada tipo de hiperbilirrubinemia de acuerdo a la causa que lo desencadena.
20	2021, Diagnósticos e tratamientos de kernicterus. De Sousa Leite EF, Gomes GG. Brazilian Journal of Health Review [Internet]	Revisión bibliográfica Identifica los métodos de diagnóstico y tratamiento para el recién nacido con Kernicterus.	Establece que es necesario identificar ictericia en el hospital para evitar el empeoramiento de los casos, y se deben utilizar puntuaciones antes del alta hospitalaria, así como pruebas de control de bilirrubina. Además, que se necesita más investigación para determinar los puntajes dirigidos específicamente a la población negra.
21	2017, Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI. Mesquita M, Casartelli M. Pediatría (Asunción) [Internet].	Revisión bibliográfica Indica que la ictericia afecta a más de la mitad de los neonatos en la primera semana de vida, sólo un grupo de ellos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa y estar en riesgo de desarrollar encefalopatía bilirrubínica. La afectación neurológica puede presentarse con un cuadro agudo (la encefalopatía bilirrubínica aguda), la cual puede o no progresar a una forma crónica (Kernicterus), o con una constelación de síntomas sensoriales, motores y cognitivos, subagudos o crónicos, dependiendo de la presencia de factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad al daño neurológico.	Describe que la bilirrubina libre interactúa con citoquinas inflamatorias y es la responsable del daño neuronal y de las células de la glía en el sistema nervioso central. A pesar de las diferentes medidas de prevención de hiperbilirrubinemia severa, se siguen reportando casos de Kernicterus sobre todo en países en vías de desarrollo, en algunos de los cuales constituyen un problema de salud pública.
22	2019, Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden. Alkén J, Håkansson	Revisión bibliográfica Se estableció una pregunta ¿Cuál es la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal peligrosa y existe una asociación entre la calidad de la atención neonatal y el kernicterus?	Establece que en este estudio de cohorte basado en la población de 992 378 niños nacidos vivos en Suecia de 2008 a 2016, 67 recién nacidos fueron expuestos a niveles séricos de bilirrubina de 30 mg / dL (510 µmol / L) o más, de los cuales 13 desarrollaron kernicterus. El análisis de la causa raíz indicó que 11 de estos 13 casos de

	S, Ecrus C, Gustafson P, Norman M. JAMA network open [Internet].		kernicterus (85%) eran potencialmente evitables porque estaban asociados con detección, diagnóstico o tratamiento subóptimos.  <b>Lo que significa que</b> Kernicterus observado en un entorno de altos recursos se asoció con la falta de adherencia a las pautas de mejores prácticas y, por lo tanto, podría haberse evitado en la mayoría de los bebés.
23	2023, Causas y efectos de hiperbilirrubinemia en neonatales. Santana Toala FS, Soriano Del Pezo M, Toala Lucas C, Piguave Reyes J. Revista Pentaciencias [Internet].	Revisión bibliográfica Indica que en el presente artículo se expone la causas y efectos que se producen en los neonatos por hiperbilirrubinemia, mediante el método científico, por medio de revisión bibliográfica, se emplearon revistas publicadas entre los años 2017 hasta el presente año.	Establece que se da como resultado que la hiperbilirrubinemia afecta al 60-80% de los recién nacidos y un 80% en prematuros, el tratamiento dependerá de los síntomas, la edad y el estado general de salud del bebe, la fototerapia es el principal tratamiento de la ictericia, se ha concluido que la ictericia neonatal es una condición común con una variedad de etiologías, puesto que la mayoría de los casos son benignos con un pronóstico favorable resueltos con o sin tratamiento.
24	2020, Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal. Caicedo Gallardo DA, Corella Sanguil PH, Miranda Cevallos MS, Chávez Rosario KM. RECIAMUC [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que la hiperbilirrubinemia neonatal ocurre fundamentalmente por la acumulación de bilirrubina, en razón ciertos factores diferentes. Es también especialmente en los neonatos pretérmino que sucede una inmadura conjugación y excreción de bilirrubina a través del hígado.	Describe que es posible verificar la marcada tendencia que, en general, existe entre los entendidos, puesto que, a nivel global, se reconoce que los factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal pueden ser diferenciados, básicamente, en razón ciertas condiciones que van desde lo fisiológico hasta lo patológicos.
25	2019, Recién nacidos prematuros de bajo peso: Seguimientos necesarios. Briones Mera B, Salterén Pérez KK, Moreira Rivas LJ, Velasquez JMC, Rosales J, Moreira MWP. Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional [Internet]	Revisión bibliográfica Indica que la prematuridad y el bajo peso al nacer constituyen un problema para el mundo y que tienden a incrementarse a pesar de las acciones preventivas de salud y los avances en el cuidado intensivo perinatólogico.	Establece que el pronóstico y la supervivencia de los niños prematuros está relacionado directamente con la edad gestacional y peso al nacer, es importante la participación de los profesionales de la salud considerar la implementación de programas de seguimiento como objeto de investigación del recién nacido prematuro dado de alta, con el fin de verificar los efectos benéficos de las intervenciones tempranas en neonatos, los resultados pueden contribuir a evaluar las intervenciones y mejorar el cuidado
26	2021, Factores predictores de la severidad de ictericia en neonatos con incompatibilidad ABO. Cabeza Tenemaza	Revisión bibliográfica Establece que la captación de neonatos con hiperbilirrubinemia secundaria a incompatibilidad ABO es importante para brindar diagnóstico y	Indica que en la investigación se tienen 34 pacientes que cumplieron con criterios de inclusión cuyos datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se realizó análisis univariable, bivariable y diferencia de medias a través de Chi-Cuadrado y prueba ANOVA, La

	ND, Coello Franco ES. Tesis de grado. Universidad Nacional de Chimborazo.	tratamiento oportuno disminuyendo así posibles complicaciones.	incompatibilidad en neonatos se presentó en 23 pacientes masculinos y 11 femeninos, más frecuente en aquellos con peso normal en 85,3%, a término en 85,3%, de madres con adecuada edad gestacional en un 76,5%. Prevalcieron los anti A en un 67,6% y en un 50% la duración de fototerapia fue de 24 horas. Los pacientes anti B obtuvieron una media de bilirrubina más alta para el ingreso a fototerapia con 159,63 micromoles/litro. Teniendo que los neonatos de sexo masculino, a término, con peso adecuado al nacimiento, productos de madres en edad adecuada para la concepción se relacionan con mayor frecuencia a ictericia secundaria a incompatibilidad ABO siendo esta más agresiva en los anti B.
27	2018, Perfil metabólico del recién nacido asociado con hiperbilirrubinemia con y sin kernicterus. McCarthy ME, Oltman SP, Baer RJ, Ryckman KK, Rogers EE, Steurer-Muller MA. Ciencia clínica y traslacional [Internet].	Revisión bibliográfica Indica que El objetivo fue evaluar la relación entre la hiperbilirrubinemia con y sin kernicterus y el perfil metabólico en el cribado neonatal.	Establece que se incluyeron 1.693.658 lactantes divididos en un subconjunto de entrenamiento o prueba en una proporción de 3:1. Se analizaron cuarenta y dos metabolitos mediante regresión logística (odds ratios [OR], área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC), intervalos de confianza [IC] del 95%). Varios patrones de metabolitos permanecieron consistentes en todos los grupos de edad gestacional para la hiperbilirrubinemia sin kernicterus. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) y C-18: 2 disminuyeron, mientras que la tirosina y C-3 aumentaron en los bebés en todos los grupos. También se observó un aumento de C-3 para el kernicterus (OR: 3,17; IC 95%: 1,18–8,53). Treinta y un metabolitos se asociaron con hiperbilirrubinemia sin kernicterus en el conjunto de entrenamiento. La fenilalanina (OR: 1,91; IC 95 %: 1,85–1,97), la ornitina (OR: 0,76; 95 % 0,74–0,77) y la isoleucina + leucina (OR: 0,63; IC 95 %: 0,61–0,65) fueron las más fuertemente asociadas. Este estudio mostró que la función metabólica del recién nacido se asocia con hiperbilirrubinemia con y sin kernicterus.
28	2022, Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. Aronson et al. Liver International [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que el síndrome de Crigler-Najjar (SNC) es un trastorno de la conjugación de la bilirrubina que conduce a daño cerebral y muerte sin tratamiento. el objetivo es agregar conocimiento sustancial a los datos publicados anteriormente.	Indica que se recogieron datos clínicos de 221 pacientes con SNC (46% mujeres, fenotipo grave $n = 209$ ). En el momento del análisis, 59 pacientes con SNC habían fallecido. La bilirrubina sérica total (TB) media fue de 300 $\mu\text{mol/L}$ , la bilirrubina conjugada media (CB) de 14,4 $\mu\text{mol/L}$ . La incidencia de síntomas neurológicos fue del 10,7%. La alanina aminotransferasa elevada (ALT, $>70$ U/L) estuvo presente en 43/221 (19,5%) y la media de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) fue de 54 U/L. La CB y la TB no se

			<p>correlacionaron con el aspartato aminotransferasa (AST), ALT o GGT. La TB fue mayor en hombres que en mujeres (316 vs. 287 <math>\mu\text{mol/L}</math>; <math>p &lt; .001</math>). La coleditiasis se detectó en 14 de 91 exámenes de ultrasonido. En 5 de 31 pacientes con evaluación del SNC con evaluación de fibrosis hepática se detectó fibrosis avanzada y AST significativamente más alta. El trasplante hepático (LT) se realizó en 26 pacientes con SNC a la mediana de edad de 9 años (0-32 años). Un subgrupo de 75 pacientes con SNC mostró TB alta (<math>444 \pm 141 \mu\text{mol/L}</math>) y alta mortalidad/morbilidad debido al acceso inadecuado al tratamiento.</p>
29	<p>2019, As principais alterações Histopatológicas No Sistema Nervoso Central do Kernicterus. Sanches Prazeres A, Artioli DM, de Moura Teixeira MM. Acta MSM-Periódico da EMSM [Internet].</p>	<p>Revisión bibliográfica  Establece que El presente trabajo tiene como objetivo presentar los principales hallazgos histopatológicos derivados de Kernicterus, obtenidos de estudios sobre portaobjetos de tejido cerebral, enfatizando la investigación de cambios en el cerebelo, el hipocampo y los ganglios basales, así como cambios neuronales, gliales y vasculares.</p>	<p>Indica que para ello se realizó una revisión sistemática de artículos y estudios que realizaron análisis histopatológicos de las estructuras del Sistema Nervioso Central en Kernicterus. Para ello, se utilizaron bases de datos en línea, incluidas Scielo y Pubmed, y revistas científicas, sin restricciones de idioma y período. Varias combinaciones de los descriptores fueron utilizadas en la investigación: "Kernicterus", "hiperbilirrubinemia neonatal", "encefalopatía bilirrubina", "histología kernicterus".</p>
30	<p>2019, Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Franco MBP, Cantos FNA, García MGA. Dialnet [Internet]</p>	<p>Revisión bibliográfica  Considera la Ictericia como una de las primeras 10 causas de morbilidad en UCIN, que puede producir complicaciones tan severas como Kernícterus dejando como secuelas retraso mental y en casos más severos parálisis cerebral infantil</p>	<p>Indica que en el presente artículo siguió una metodología de tipo descriptivo, explicativa y de campo. La población de estudio la constituyeron 16 neonatos hospitalizados con signos y síntomas de hiperbilirrubinemia en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Los datos se obtuvieron de la estadística manejada en el Hospital y para ello se elaboró una tabla con la información necesaria para la investigación, tomada de las historias clínicas proporcionadas por la Coordinación Zonal 4-Salud. Se utilizó como estadística el análisis descriptivo de datos y cuyos resultados se presentaron en tablas con sus respectivos análisis. Los resultados permitieron identificar los factores de riesgo que conllevan a desarrollar esta patología, y de esta forma facilitar la toma de decisiones para reducir la incidencia evitando complicaciones a futuro.</p>
31	<p>2020, New therapies for the treatment of ataxic cerebral palsy caused by kernicterus. Al-Mosawi, AJ. EC Clinical and Medical Case Reports [Internet].</p>	<p>Revisión bibliográfica  Indica que el objetivo de este trabajo es describir el uso beneficioso de la cerebrolisina y la citicolina en</p>	<p>Establece que la hiperbilirrubinemia excesiva da como resultado la acumulación de bilirrubina en la materia gris del cerebro. causando neurotoxicidad con daño de las neuronas por apoptosis y necrosis que conduce a un daño cerebral irreversible llamado kernicterus y</p>

		un niño con forma atáxica. de parálisis cerebral causada por kernicterus	encefalopatía por bilirrubina. Las manifestaciones clínicas del querníctero incluyen la forma atáxica de parálisis cerebral. Ya hemos informado el uso novedoso de cerebrolisina y citicolina en el tratamiento de una niña con kernicterus que experimenta mejoría sin la aparición de efectos secundarios
32	2022, Prevalencia y factores asociados para el desarrollo de ictericia neonatal. Revisión Sistemática. Cabrera Perguachi MJ, Rivera Saquicela DJ. Tesis de grado. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador [Internet].	Revisión bibliográfica Establece que la ictericia neonatal es una condición clínica muy frecuente observada en los servicios de neonatología, es considerado tanto un proceso fisiológico como patológico, se estima que entre el 50 al 70% de los neonatos cursan con ictericia fisiológica durante sus primeros días de vida.	Establece que el predominio al sexo masculino, la raza negra, edad gestacional neonatos a términos, alta prevalencia en todos los países a nivel mundial, las causas que prevalecen son la Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, incompatibilidad ABO y Rh, infecciones neonatales, las principales complicaciones se relacionan con afecciones al sistema nervioso central.
33	2022, Intervención de enfermería durante la fototerapia en neonatos con ictericia. Bustos Cotera MI. Tesis de grado. Pucese, Escuela de enfermería, Ecuador	Revisión bibliográfica  Establece que la ictericia en neonatos se manifiesta por la pigmentación amarilla de la dermis y mucosas esta se origina por el grado séricos en la bilirrubina; superior a los 5mg/dl. Esta se presenta por un cuadro de inmadurez hepática, caracterizado por ser mono sintomático en recién nacidos entre el 2do – 4to día, entendiéndose como ictericia fisiológica y en otros casos hiperproducción de bilirrubina secundaria por un aumento más de 5 mg/dl, presente durante las primeras 24 hora, identificándose como ictericia patológica.	Indica que los resultados obtenidos permitieron identificar que la principal causa de ingreso hospitalario al área de neonatología es por presentar ictericia neonatal donde el tratamiento de fototerapia es uno de los procedimientos más utilizados en la atención de esta patología; donde se aplican los cuidados y protocolos tales como; garantizar la irradiación efectiva, protección y cuidados de ojos-genitales, control de la temperatura corporal, asegurar una ingesta adecuada, y reforzar el vínculo paterno. Reduciendo los niveles de morbilidad causados por esta afección.
34	2020, Bilirubin Induced Encephalopathy. Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Iran J Child Neurol.	Revisión bibliográfica El Retraso en el diagnóstico y tratamiento tardío de la hiperbilirrubinemia indirecta conducen a déficits neurológicos, definidos como encefalopatía inducida por bilirrubina.	En la fase aguda de la encefalopatía por bilirrubina, la intervención temprana de la hiperbilirrubinemia grave con fototerapia y exanguinotransfusión puede prevenir la progresión de la toxicidad por bilirrubina. Aunque el tratamiento de la hiperbilirrubinemia está especificado, no existe una cura segura para las consecuencias de la encefalopatía bilirrubínica y la rehabilitación es la única estrategia terapéutica. Entonces la mejor estrategia es la prevención de la hiperbilirrubinemia severa con el diagnóstico y tratamiento oportuno de la ictericia.
35	2018 Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a	Revisión bibliográfica	Se establece la ictericia neonatal como una elevación de lo que es los niveles de bilirrubinas de esta manera produciendo el color

	término / Prevalence of Neonatal Jaundice and risk factors associated in full-term newborns	Indica que la prevalencia de la ictericia neonatal es variable en todo el mundo. Pues en un estudio en Perú se indica una prevalencia aproximadamente del 7%, por ello es necesario realizar diferentes estudios para poder obtener datos a nivel nacional y así obtener distintas estrategias de control y un adecuado tratamiento según las necesidades de cada caso.	amarillento en escleras y piel del recién nacido, describiendo los diferentes tipos de ictericia, los exámenes de laboratorio para llegar al diagnóstico, y concluyendo que la prevalencia de ictericia neonatal es muy variable.
36	2020 Estandarización y diagnóstico de las lesiones por neurotoxicidad de la bilirrubina	Revisión bibliográfica Se establecen recomendaciones para prevenir la HiBi grave y el kernicterus, y realizan sugerencias para definiciones de los distintos términos, se analizan las características que mencionan mayor riesgo para sufrir un mayor daño.	Establece que el daño al SNC Por HiBi por lo general ocurre con frecuencia baja y desconocida, lo que es irreversible es el kernicterus, es necesario diagnosticar los diferentes cuadros de neurotoxicidad por bilirrubina que puede provocar, el diagnóstico precoz permitirá reconocer la patología para evitar lesión.
37	2023, Comentario de artículo Revisión de la guía de práctica clínica: manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 o más semanas de gestación. Varas V. Enfermería Neonatal [Internet].	Revisión bibliográfica Establece una guía para que los médicos que brindan atención a los recién nacidos comprendan la importancia de las estrategias para prevenir el kernicterus.	Establece que en esta guía de práctica clínica enfatiza las oportunidades para la prevención primaria (p. ej., tratamiento para prevenir la enfermedad hemolítica isoimmune, apoyo adecuado a la lactancia materna), la necesidad de obtener una historia clínica y un examen físico precisos para determinar la presencia de hiperbilirrubinemia y factores de riesgo de neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia, la importancia de predecir el riesgo de hiperbilirrubinemia futura, incluida una medición previa al alta de TSB o TcB, y la importancia del seguimiento posterior al alta.
38	2022. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, Grout RW, Bundy DG, Stark AR, Bogen DL, Holmes AV, Feldman-Winter LB, Bhutani VK, Brown SR, Maradiaga Panayotti GM, Okechukwu K, Rappo PD, Russell TL. Pediatrics.	Revisión de Guía de Práctica Clínica Más del 80% de los recién nacidos tendrán algún grado de ictericia. El control cuidadoso de todos los recién nacidos y la aplicación de tratamientos apropiados son esenciales, ya que las concentraciones altas de bilirrubina pueden causar encefalopatía aguda por bilirrubina y kernicterus. Es fundamental contar con sistemas que incluyan políticas en hospitales y otros tipos de lugares de parto para brindar la atención necesaria para minimizar el riesgo de kernicterus.	Dentro del manejo de la enfermedad se enfatiza la prevención primaria, la necesidad de obtener una historia clínica y un examen físico precisos para determinar la presencia de hiperbilirrubinemia y factores de riesgo de neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia, la importancia de predecir el riesgo de hiperbilirrubinemia futura, incluida una medición previa al alta de TSB o TcB, y la importancia del seguimiento posterior al alta.

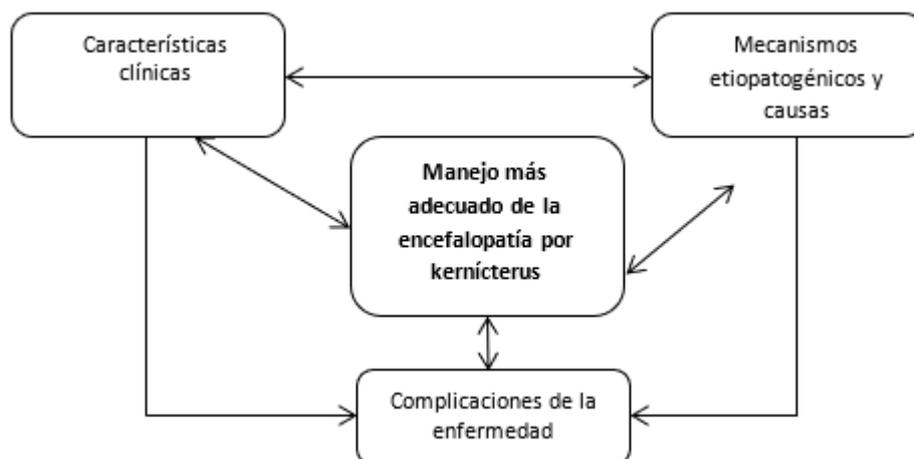
39	2019 Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal	<p>Guía de referencia rápida</p> <p>Indica algoritmos breves los cuales nos indican brevemente como diagnosticar y tratar la icteria en el neonato, con una guía resumida para la aplicación en la vida profesional</p>	<p>Para detectar la ictericia neonatal se recomienda, se debe investigar la presencia de factores asociados, examinar al recién nacido para detectar ictericia dentro de las primeras 72 horas, en cvasa recomendar a los padres que realicen un examen visual, si se sospecha de la patología específicamente se deberá realizar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frotis de sangre</li> <li>- Niveles de glucosa-6-fosfato</li> <li>- Deshidrogenasa en sangre (considerar origen étnico)</li> <li>- Cultivos microbiológ</li> </ul>
40	2022. Kernicterus. Reddy DK, Pandey S. . In: StatPearls [Internet]. Treasure Island	<p>El Kernicterus es un daño neurológico inducido por la bilirrubina, que se observa con mayor frecuencia en los bebés. Ocurre cuando los niveles de bilirrubina no conjugada superan los 25 mg/dL en la sangre debido a cualquier evento que conduce a una disminución de la eliminación y un aumento de la producción de bilirrubina. La bilirrubina no conjugada puede atravesar la barrera hematoencefálica ya que es liposoluble. Se deposita en el tejido cerebral, principalmente en los ganglios basales. La neurotoxicidad de la bilirrubina no conjugada conduce a diversas secuelas neurológicas</p>	<p>El Kernicterus es una afección grave que resulta de altos niveles de bilirrubina en la sangre de un recién nacido, lo que provoca daño cerebral con secuelas que suelen ser irreversibles por lo tanto el principal objetivo del manejo de esta enfermedad es prevenir la neurotoxicidad al reducir los niveles de bilirrubina. Los pilares fundamentales para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia son Fototerapia, Inmunoglobulina Intravenosas y Terapia de transfusión de intercambio</p>
41	2022, Os fatores associados à Icterícia neonatal e seu tratamento: uma revisão bibliográfica: Factors associated with neonatal Jaundice and its treatment: a literature review. De Toledo Nogueira C. Brazilian Journal of Health Review [Internet].	<p>Revisión bibliográfica</p> <p>Indica que se tuvo como objetivo analizar, a partir de una revisión narrativa de la literatura, los factores asociados con la ictericia neonatal en recién nacidos y su tratamiento.</p>	<p>Establece que la ictericia en el bebé ocurre cuando hay un aumento en la concentración de bilirrubina en la sangre, lo que resulta en piel amarillenta y membranas mucosas, en los primeros días de su nacimiento. Es una enfermedad que se identifica a partir de los exámenes físicos y de laboratorio del recién nacido, y requiere un seguimiento importante, especialmente si se detecta en las primeras veinticuatro horas de vida. Al detectar tal condición, la escala de Kramer, que se divide en zonas, se utiliza para la observación o el inicio de algún tratamiento. Sin embargo, los portadores de esta enfermedad pueden progresar a una afección más grave llamada Kernicterus. Esta condición necesita ser diagnosticada precozmente y debe ser tratada correctamente, inicialmente con fototerapia y, cuando no puede reducir la toxicidad en el bebé, es necesario utilizar transfusión de sangre. El tratamiento debe ser específico y realizado</p>

			de acuerdo con la causa para evitar complicaciones y guiado por el pediatra durante el seguimiento hospitalario.
<b>42</b>	2020, Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de encefalopatía neonatal. INMP	Establece la estandarización y la optimización de la atención del neonato afectado por encefalopatía neonatal.	Establece una guía de práctica clínica es de cumplimiento obligatorio en el Servicio de Cuidados Intensivos de Neonatología del INMP (Instituto Nacional Materno Perinatal) del Perú.

**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

### 3. CAPÍTULO III. DESARROLLO

El desarrollo de la investigación se centró en la búsqueda, obtención, revisión y análisis de toda la información relacionada con los objetivos del estudio. La figura 2 muestra la relación de cada uno de estos elementos con el problema de investigación y objetivo general identificado.



**Figura 2.** Componente de interrelación entre los objetivos de la revisión bibliográfica

#### 3.1 Características clínicas que permiten identificar la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.

En la evolución de la encefalopatía aguda neonatal por bilirrubina en el RN se distinguen tres fases, en las dos últimas hay un 70% de riesgo de evolución a kernicterus. Los síntomas que se presentan en cada una de ellas se muestran en la tabla 4.<sup>(2,6,8)</sup>

**Tabla 4.** Fases de la encefalopatía aguda neonatal por bilirrubina

Fases	Características y manifestaciones clínicas
Fase inicial	Es reversible en presencia de tratamiento. Las manifestaciones son: letargia, hipotonía, mala succión y llanto agudo
Fase intermedia	Se manifiesta estupor hipertonia, fiebre.
Fase avanzada	Son frecuentes la presencia de coma, tonicidad fluctuante con hipo-hipertonía (opistótonos y retrocolis), trastornos de la mirada, convulsiones y apnea

**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

La ictericia patológica, generalmente, se manifiesta en las primeras 24 horas de vida del RN, cuando el nivel de bilirrubina se incrementa en 0.2 mg / dl por hora o 5 mg / dL/día

o  $> 86$  micromol/L/día. Esto pudiera marcar el inicio de una ictericia patológica,<sup>(10)</sup> y alcanza el máximo nivel entre el tercer y cuarto días en los RN no tratados. La ictericia es causada por su incapacidad para eliminar la bilirrubina procedente de la lisis de los glóbulos rojos, pero pudiera evolucionar a encefalopatía aguda.<sup>(10,11)</sup>

El potencial altamente tóxico de la acumulación de bilirrubina en el sistema nervioso central induce a alteraciones neurológicas que debutan en: encefalopatía bilirrubínica aguda y puede progresar a encefalopatía por kernicterus, fase más avanzada, enfermedad crónica severa con riesgos para la vida del RN o de secuelas neurológicas irreversibles que aparecen en el primer año de vida. Las complicaciones pueden ser prevenibles con una detección temprana y control adecuado de la enfermedad.<sup>(12-14)</sup>

Estudios posmortem hacen referencia a las áreas afectadas por kernícterus. Estas son generalmente áreas pigmentadas:<sup>(15)</sup>

- La superficie cerebral adquiere una coloración amarilla pálida
- Ganglios basales (núcleos subtalámicos y globo pálido)
- Hipocampo
- Sustancia negra
- Núcleo dentado y olivares inferiores
- Células de la asta anterior de la médula espinal
- Núcleos de los pares craneales III, VII y VIII
- Formación reticular de la protuberancia.

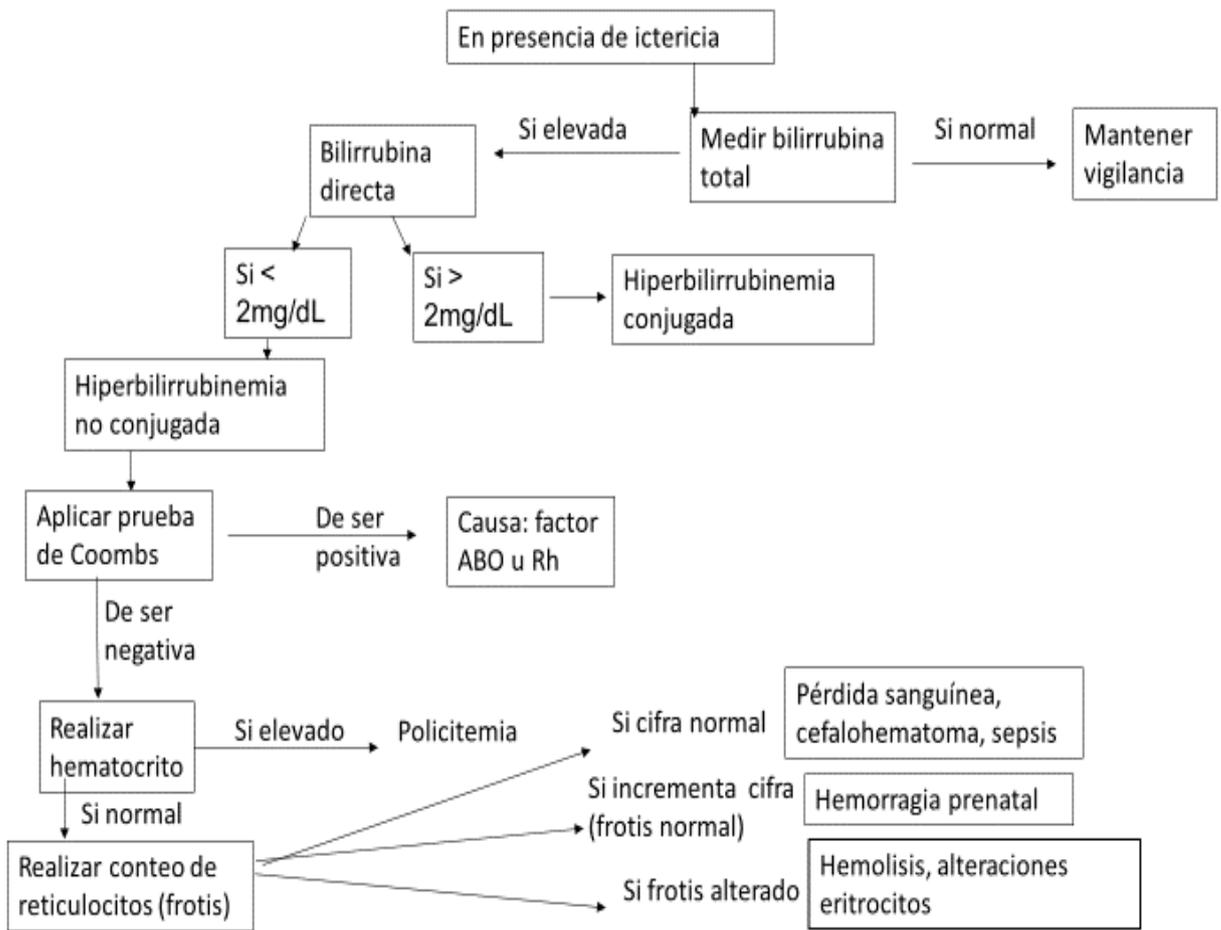
En la literatura científica no abundan las investigaciones que se relacionan con las formas de diagnóstico de kernicterus. Predomina lo relacionado con la encefalopatía bilirrubínica, pero el abordaje para determinar la presencia de kernicterus, su nivel de afectación para poder determinar el proceder a seguir es limitado.

Es importante tener presente que esta enfermedad tiene sus primeras manifestaciones en el RN, pero los daños y lesiones en los sobrevivientes muestran secuelas posteriores. Un atraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento es causa esencial que genera la necesidad de tratamientos más agresivos por la presencia de lesiones.<sup>(16)</sup>

En el RN es importante realizar la anamnesis completa que incluya antecedentes maternos y familiares, con énfasis en los factores de riesgo; también se debe realizar la exploración física del RN para buscar una ictericia cutánea y la realidad del cuadro. Esto no basta, es necesario aplicar diferentes pruebas para diferenciar la ictericia fisiológica de la

patológica e identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar encefalopatía bilirrubínica aguda.<sup>(14)</sup>

Es recomendable estudiar el historial clínico de la madre y otras patologías. Además, aplicar otras pruebas como: tipo de sangre materna y del RN, test de Coomb, composición sanguínea, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, conteo de reticulocitos y nivel de albúmina sérica. Existen autores que proponen un algoritmo diagnóstico a aplicar en presencia de ictericia en el RN. En la figura 3 se representa la lógica del procedimiento a seguir, a partir del análisis realizado por el autor.<sup>(17)</sup>



**Figura 3.** Representación de algoritmo diagnóstico por ictericia clínica en RN

**Fuente:** Elaborado por: Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero a partir de análisis realizado por Astudillo (2022) sobre algoritmo diagnóstico dado por Marino et al, 2019.<sup>(17)</sup>

Los estudios de laboratorio basados en sueros deben realizarse para determinar la concentración de bilirrubina sérica y total con utilización de un espectrofotómetro. Se pueden utilizar métodos menos invasivos con la colocación del bilirrubinómetro

transcutáneo que permite evaluar el nivel de bilirrubina en piel o usos de dispositivos móviles, sin embargo, con niveles de bilirrubina por encima de 25 mg/dl no son totalmente precisos. En caso de la ictericia presentarse entre las primeras 24 horas se sugiere estudiar en relación directa con los factores de riesgo.<sup>(18)</sup>

Por otra parte, se deben tener presente los estudios de imagen. La resonancia magnética es el método imagenológico de preferencia que expone una imagen detallada y exacta de las lesiones que permiten identificar las lesiones. Al realizarla se puede observar la hipersensibilidad a nivel del globo pálido, tálamo y núcleos subtalámicos.<sup>(19)</sup>

La evaluación auditiva debe ser realizada en la etapa neonatal en los RN que sufrieron hiperbilirrubinemia severa, teniendo en cuenta que el daño auditivo puede aparecer en estos momentos. Para ello deben medirse los trastornos del espectro auditivo con el propósito de detectar en las otoemisiones acústicas posibles alteraciones y daños.<sup>(20)</sup>

El diagnóstico debe determinar con precisión la gravedad que presenta cada niño, los posibles riesgos y beneficios para aplicar el tratamiento más efectivo. El tratamiento de la enfermedad será tan variado como variada son las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. Se incluirá fármacos en dependencia del estado de salud del paciente y generalmente se incluyen antivirales y antibióticos en caso de proceso inflamatorio asociado.<sup>(14)</sup>

### **3.2 Causas y mecanismos etiopatogénicos que favorecen la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.**

Según estudios desarrollados, entre el 8 al 11% de los RN con ictericia, pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa con riesgo de lesión neurológica. La mayor incidencia se presenta en edad gestacional que oscila entre 34 y 37 semanas, Por otra parte, 1 de cada 650 a 1000 RN alcanzará niveles de bilirrubina mayor a 25 mg/dl y 1 de cada 10.000 mayor a 30 mg/dl.<sup>(21)</sup>

De forma general se estima una baja incidencia de la encefalopatía por kernícterus, varía entre 1/100 000 y 2,3/100 000, los tratamientos existentes han favorecido la disminución de la incidencia de kernícterus; sin embargo, la carga de esta enfermedad es un problema latente en el mundo, sobre todo, en países en desarrollo y en personas con bajo nivel social y económico. Se estima que cada año desarrollan hiperbilirrubinemia severa más de 481 000 RN, tanto en embarazo a término como pretérmino y 114 000 fallecen por esta causa o sufren serias afectaciones.<sup>(7)</sup>

Un estudio realizado en Suecia entre 2008 y 2016 reportó que en ese período nacieron 992 378 niños, de estos 67 presentaron niveles de bilirrubina sérica de 30 mg/dL (510 $\mu$ mol/L) o mayor, pero de ellos 13 desarrollaron kernicterus (1.3 por 100 000 nacidos).<sup>(22)</sup>

Al referirse a kernicterus, desde el punto de vista etiopatogénico y fisiopatológico, es importante verlo como secuelas neurológicas resultantes de la degradación de bilirrubina no conjugada en el tejido nervioso central. En estos órganos pueden tener lugar lesiones y cicatrices, especialmente en los ganglios basales y en los núcleos del tronco encefálico. Los estudios sobre el rol de la bilirrubina aún no ofrecen toda la información acerca de cómo ocurre. Se analizan determinados mecanismos y factores de riesgo.<sup>(11)</sup>

En este sentido, no existe precisión de la concentración límite de bilirrubina para que se presente el kernicterus en el RN. Se ha podido determinar que es un tóxico en el SNC, con niveles de toxicidad que varían según diferentes grupos étnicos, durante el proceso de maduración del bebé y padecimiento de enfermedad hemolítica.<sup>(11)</sup>

La hiperbilirrubinemia no conjugada puede ser causada por una mayor producción o por disminución de la excreción de bilirrubina. El estudio de la etiopatogenia de la encefalopatía por kernicterus en el RN lleva a realizar un análisis de las causas de la ictericia neonatal, en particular de la patológica. El incremento y acumulación de bilirrubina da lugar a una hiperbilirrubinemia. Puede transcurrir de forma fisiológica, pero también derivar en complicaciones dada la toxicidad que genera este incremento, de no ser tratada adecuadamente.<sup>(14,23)</sup>

La acumulación de bilirrubina es el resultado de alteraciones metabólicas ocasionadas por diferentes factores. Ocurre, principalmente en los neonatos pretérminos, aunque no de manera exclusiva. Coherente con esto, se presume una incidencia genética, ya que en el cromosoma 2 se encuentra el gen (UDPGT1) que codifica para la conjugación de bilirrubina. En ese locus es donde se cataliza la glucuronidación de variadas moléculas pequeñas y en este lugar han sido identificadas múltiples mutaciones y polimorfismos que inciden en el UDPGT1 que traen como resultado manifestaciones clínicas severas, prolongadas o recurrentes.<sup>(9,24)</sup>

Durante el parto el RN se separa de la madre y su organismo inicia su funcionamiento independiente. En condiciones normales los niveles de bilirrubina sérica aumentan entre el tercer y quinto día de vida para posteriormente comenzar a decrecer. No obstante,

pueden existir determinados factores que alteran este proceso, tanto más, si se asocia con que los RN aún no han alcanzado la madurez hepática para conjugar y excretar bilirrubina.<sup>(24)</sup>

Los factores de riesgo en el origen y desarrollo de la enfermedad que se reconocen, según diferentes estudios se representan en la tabla 5.<sup>(14)</sup>

**Tabla 5.** Factores de riesgo de aparición de encefalopatía por kernícterus en recién nacidos

<b>Tipo</b>	<b>Factores</b>
Confirmados	Embarazo pretérmino, bajo peso al nacer, parto traumático o con sangramiento, hermano mayor que necesitó fototerapia e ictericia por leche materna, sobre todo en la primera semana
Reconocidos	Sexo masculino, policitemia, íleo meconial obstructivo, parto vaginal normal, hipotiroidismo, infecciones provocadas por: toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes virus e infecciones el tracto urinario y sepsis, así como ascendencia asiática

**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

El RN pretérmino, en particular, con menos de 34 semanas de gestación, es más común que desarrolle hiperbilirrubinemia y kernícterus. Generalmente tiene un peso por debajo de 2500 g, con dificultades para nutrirse por limitada coordinación de los reflejos de succión y deglución que pueden llevar al inadecuado aporte calórico o a la deshidratación. El metabolismo aún no alcanza los niveles para suplir la demanda energética del organismo y la realización de las diferentes funciones.<sup>(25)</sup>

Además del exceso en la producción o disminución de la excreción de bilirrubina otras causas pueden incidir en la aparición de la enfermedad (tabla 6).<sup>(17,25)</sup>

**Tabla 6.** Causas de aparición de encefalopatía por kernícterus en recién nacidos

<b>Tipo</b>	<b>Causas</b>
Inmunitarias	Incompatibilidad ABO o Rh
No inmunitarias	Defectos congénitos en la membrana de los glóbulos rojo como la esferocitosis hereditaria; hemoglobinopatía, hemorragia intracraneal y subgaleal y el cefalohematoma
Enzimáticas	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de piruvato quinasa

**Elaborado por:** Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero

La causa más usual de hiperbilirrubinemia no conjugada patológica es la incompatibilidad ABO. La hemólisis, tanto de origen inmune como no inmune suele presentarse, tanto en la incompatibilidad AOB como por el factor Rh.<sup>(17)</sup> Se origina cuando la madre es de tipo sanguíneo O y la del RN es de los tipos A, B o AB, ya que los antígenos IgG (anti-A y anti-B) presentes en el suero de la madre pueden atravesar los hematíes del feto y la placenta. La causa que lo genera es la transmisión genética de los antígenos paternos (proceso de isoinmunización).<sup>(26)</sup>

Por otra parte, cuando el niño es Rh D positivo y la madre Rh D negativo también existe un proceso inmune que lleva a ruptura de los glóbulos rojos. El sistema inmune de la madre al detectar el antígeno D en el feto desarrolla anticuerpos, generalmente del tipo IgG, que van a la circulación del feto a través de la placenta. Esta afectación tiende a ser más severa que la incompatibilidad AOB.<sup>(11)</sup>

Como resultado de las reacciones catabólicas o degradativas que tienen lugar en la molécula de hemoglobina se obtiene la bilirrubina no conjugada, sustancia liposoluble, que para ser excretada debe asociarse a la albúmina circulante, ser transportada al hígado donde es metabolizada y degradada. El producto en condiciones normales, sigue el recorrido desde la vesícula biliar el intestino para ser excretado, Una disminución en la concentración de albúmina provoca un aumento en el nivel de bilirrubina no conjugada libre en sangre que rompe la barrera hematoencefálica.<sup>(14)</sup>

Para explicar la evolución a kernicterus se han realizado también estudios sobre el perfil metabólico. Los RN con hiperbilirrubinemia tienen un perfil metabólico diferente a los que no lo tienen. Se ha encontrado menor concentración de TSH y de la carnitina libre C-18:2, mayor de tirosina y carnitina C-3, este último incrementado también en los que padecen kernicterus. La diferencia fundamental que se valora con respecto a la concentración de C-3 pudiera incidir en su desarrollo psicomotor posterior. Por otra parte, los niveles bajos de C-18:2, en los que no llegan a la etapa de kernicterus, contribuyen a un mejor estado de salud.<sup>(27)</sup>

Otra causa puede ser el síndrome de Crigler-Najjar, trastorno monogénico raro que lleva a la acumulación de bilirrubina no conjugada causada por la deficiencia enzimática de la uridina 5'- difosfato glucuroniltransferasa presente en los hepatocitos. Este trastorno puede incrementar los niveles de bilirrubina y su posterior entrada al SNC.<sup>(28)</sup>

También pueden influir causas no inmunitarias como el cefalohematoma.<sup>(10)</sup> Se ha comprobado que los hematomas significativos durante el parto pueden inducir una desintegración mayor de glóbulos rojos y por, tanto, mayores niveles de bilirrubina.<sup>(24)</sup>

La ictericia relacionada con la leche materna se reconoce como otro factor actuante. Se puede ver de dos formas diferentes. Una de las condiciones, se supone puede estar relacionada con la carencia de la enzima glucuronidasa en la leche materna que impide la descomposición de la bilirrubina. Y la otra por insuficiente lactancia materna, que conduce a la deshidratación y, en ocasiones, a la hipernatremia. La ictericia de la leche materna ocurre tarde en la primera semana, alcanza su punto máximo en la segunda semana y generalmente se resuelve a las dos semanas de edad.<sup>(23)</sup>

La policitemia, caracterizada por el incremento anormal de eritrocitos puede inducir a un incremento de viscosidad e incluso llevar a trombosis, esto influye en manifestaciones propias de la encefalopatía bilirrubinica aguda. Se presentan, además, cuadros inespecíficos de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, cianosis periférica por incremento de la concentración de hemoglobina. dificultad respiratoria y convulsiones. Trae consigo incremento del hematocrito que puede estar dado por: transfusión de hematíes a partir de otros lechos vasculares, producción interna de hematíes y hemoconcentración por pérdida de volumen.<sup>(19)</sup>

El incremento de la viscosidad enmarca una serie de alteraciones que deprimen el funcionamiento del organismo como: aumento del tiempo de eyección del ventrículo derecho para suplir la resistencia pulmonar; disminución del gasto cardiaco a consecuencia de la disminución del volumen de eyección y de la frecuencia cardiaca.<sup>(19)</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico es importante destacar que la encefalopatía por kernicterus en RN es inducida por el paso de bilirrubina no conjugada desde el torrente sanguíneo al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica, membrana de alta concentración lipídica. Esta forma puede atravesar fácilmente la membrana por ser liposoluble y se acumula en grandes cantidades, particularmente en los ganglios basales, núcleos del tallo encefálico y el cerebelo La causa que genera la acumulación de bilirrubina no conjugada determina la fisiopatología de la enfermedad.<sup>(12)</sup>

Uno de los daños potenciales causados al sistema nervioso central por kernicterus es la presencia de gliosis estimulada por el incremento de astrocitos, constatado en estudio posmortem. Se supone que las células gliales, los astrocitos, dan una respuesta inmune en

la defensa inicial a la entrada de la bilirrubina no conjugada, sin embargo, aumentan su densidad y este incremento está acompañado de una disminución de pericitos, células encargadas de la supervivencia del tejido. La disminución de estas células en el hipocampo pudiera provocar fragilidad vascular en esta zona y muestra afectación por gliosis de los astrocitos, factor significativo en las lesiones multifocales provocadas por kernicterus.<sup>(29,30)</sup>

La disminución de pericitos impregna fragilidad microvascular que lleva a una hiperpermeabilidad que, asociada al deterioro de la membrana basal, la disminución de colágeno tipo IV y la alteración espongiiforme del parénquima denota la presencia de edema intra y extracelular, reflejo del daño al sistema nervioso central. Esta alteración unida a la gliosis aumenta las opciones para que en el tejido se acumule la bilirrubina.<sup>(31)</sup>

El daño neuronal causado por el cúmulo de bilirrubina en el sistema nervioso central está relacionado con alteraciones moleculares y celulares. La bilirrubina no conjugada se asocia a las membranas mitocondriales y del retículo endoplasmático de las neuronas. Esto provoca alteraciones en las membranas neuronales y en la toxicidad neuronal. Alteraciones en el funcionamiento mitocondrial, impiden la producción de la energía necesaria, aumenta la concentración de calcio en el interior de la neurona y se incrementan los daños. El incremento de las concentraciones de calcio intracelular activa las enzimas proteolíticas, los mecanismos de apoptosis y muerte celular.<sup>(29)</sup>

### **3.3 Diagnóstico de la Encefalopatía por Kernicterus**

El diagnóstico de Kernicterus se realiza por los antecedentes, búsqueda de factores de riesgo, manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio e imagen.

La puntuación BIND (disfunción neurológica inducida por Bilirubina) es una herramienta clínica que utiliza hallazgos físicos anormales para diagnosticar y graduar el nivel de afectación neurológico del paciente de esta manera puntuaciones bajas menor a 3 indican un resultado neurológico normal. Sin embargo puntajes altos mayores a 7 estuvieron relacionadas al fallecimiento o con disfunciones neurológicas residuales.<sup>(34)</sup>

**Tabla 7.** Escala BIND modificada

<b>PARÁMETRO CLÍNICO</b>	<b>PUNTUACIÓN BIND</b>
<b>Estado Mental</b>	
Normal	0
Sueño pero despierto, disminución de la alimentación	1
Letargo, mala succión y/o irritabilidad/nerviosismo con fuerte succión	2
Semicoma, incapacidad para alimentarse, convulsiones, coma	3
<b>Tono Muscular</b>	
Normal	0
Hipotonía leve a moderada persistente	1
Hipertonía alternando con hipotonía, comenzando a arquear el cuello y el tronco con estimulación	2
Retrocolis y opistótonos persistentes	3
<b>Patrón De Llanto</b>	
Normal	0
Tono Alto cuando se irrita	1
Estridente, difícil de consolar	2
Llanto inconsolable o llanto débil o ausente	3
<b>Movimientos Oculares</b>	
Normal	0
Mirada divergente	1
Parálisis de la mirada hacia arriba	2
Aspecto ansioso y nistagmo	3
<b>TOTAL</b>	<b>12</b>

Elaborado por: Janina Alexandra Medina León y Joel Francisco Chicaiza Montero a partir de Karimzadeh (2020); Bilirubin Induced Encephalopathy

Dentro de los exámenes de laboratorio se considera necesario las pruebas de primera fase en el estudio inicial de un recién nacido icterico como un hemograma completo con recuento de reticulocitos, niveles de bilirrubina. En la enfermedad hemolítica por

isoimmunización Rh o subgrupo se utiliza los exámenes de grupo sanguíneo y factor Rh de la madre y niño y Coombs directo para su diagnóstico. <sup>(19,35)</sup>

En cuanto a exámenes de imagen la Resonancia Magnética Cerebral es esencial; inicialmente el diagnóstico de kernicterus se obtenía a través del hallazgo de la tinción amarilla provocado por la impregnación con bilirrubina de los núcleos profundos del sistema nervioso central en la anatomía patológica tras la autopsia. Actualmente es posible la visualización de anomalías en estructuras específicas de los ganglios basales mediante esta prueba de imagen. <sup>(34,36)</sup>

Imágenes de Resonancia Magnética que demuestran afectación del globo pálido y núcleo subtalámico, más antecedentes de hiperbilirrubinemia neonatal es sugerente de kernicterus. La destrucción del globo pálido explica la aparición de movimientos excesivos de atetosis y distonía; mientras que a nivel de tronco encefálico la alteración de los núcleos oculomotores produce estrabismo y parálisis de la mirada. <sup>(36)</sup>

Sin embargo los núcleos auditivos no pueden ser visualizados mediante Resonancia magnética por lo tanto deben ser valorados mediante Potenciales evocados auditivos (PEAT) los cuales en lesiones causadas por bilirubina están ausentes o anormales. Estas pruebas más los signos clínicos de encefalopatía hiperbilirrubinémica permite confirmar el diagnóstico de kernicterus. <sup>(34,36)</sup>

### **3.4 Manejo y Tratamiento de la Encefalopatía por Kernicterus en recién nacidos**

Al comprender que las complicaciones de esta enfermedad son irreversibles se debe establecer como pilar básico del tratamiento la prevención de la hiperbilirrubinemia severa. En este sentido resulta importante señalar que el manejo terapéutico se aplica, en dependencia del manejo correcto de la ictericia neonatal se basa en el reconocimiento de factores de riesgo. <sup>(20)</sup>

- De los síntomas
- La edad
- El grado de afección del recién nacido.

#### **3.4.1 Manejo Inicial**

La nueva guía de práctica Hiperbilirrubinemia de la Academia Estadounidense de Pediatría. Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 o más semanas de gestación (2022), Varas V: Propone iniciar tratamiento ante la existencia de factores de

riesgo. Estos factores unidos a valores de bilirrubina alterados sirven de referencia para el inicio precoz de tratamiento. También se recomienda iniciar tratamiento preventivo en el período gestacional con las madres que presentan riesgo para el desarrollo de anticuerpos contra antígenos de glóbulos rojos.<sup>(37,38)</sup>

Dentro del manejo inicial es importante la detección temprana de recién nacidos con alto riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia grave tomando en cuenta antecedentes y factores de riesgo con lo cual se puede planificar un proceso de observación y seguimiento adecuado

Por ello para un manejo oportuno resulta importante la identificación clínica de la ictericia en el recién nacido dentro de las primeras 72 horas. Según el IMSS en su guía Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal (2019) se debe medir urgentemente el nivel de bilirrubina cuando el recién nacido presente ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida.

Se recomienda además establecer un protocolo de medición de bilirrubina sérica en la cual se debe realizar una medición cada 6 horas hasta que el nivel se encuentre por debajo del umbral de tratamiento y se encuentre en reducción continua.<sup>(39)</sup>

Cabe recalcar que para el manejo se recomienda una terapia con líquidos intravenosos para de esta manera lograr disminuir las exanguinotransfusiones se demostró en un análisis de 6 ensayos con 462 bebés en el cual se requirió la exanguinotransfusión en un 15% de los bebés que no se trataron con suplementación de líquidos.

### **3.4.2 Dieta**

Según la Academia Americana de Pediatría habla sobre el apoyo de la alimentación durante la patología, es necesario que se mantenga de forma enteral ya que no se puede interrumpir el manejo que se tiene con el recién nacido para implementar la lactancia. Sin embargo también recomienda no usar suplementos orales con agua o agua dextrosa para prevenir la hiperbilirrubinemia<sup>(38)</sup>

### **3.4.3 Uso de Fármacos**

Es importante además evitar el uso de fármacos que ocupan los sitios de fijación de la bilirrubina a la albumina provocando el aumento de la bilirrubina no conjugada como aspirina sulfonamidas, penicilina y gentamicina. Así mismo se debe evitar situación como

asfixia, acidosis, sepsis, deshidratación hipotermia e hipoglucemia ya que alteran la barrera hematoencefálica aumentando la vulnerabilidad a la neurotoxicidad <sup>(39,40)</sup>

#### **3.4.4 Fototerapia**

En presencia de ictericia neonatal, la fototerapia es el tipo de tratamiento electivo, el más utilizado y efectivo para disminuir la hiperbilirrubinemia e impedir la evolución a encefalopatía bilirrubínica aguda. Bajo los efectos de las radiaciones emitidas, fundamentalmente, de luz led, la bilirrubina puede ser degradada en una molécula hidrosoluble, y de esta forma ser excretada en la orina y la bilis sin necesidad de conjugación.<sup>(41)</sup>

La fototerapia debe iniciarse cuando el nivel de bilirrubina sérica total es: Igual o superior a 15 mg/dL en lactantes de 25 a 48 horas. Igual o superior a 18 mg/dL en lactantes de 49 a 72 horas igual o superior a 20 mg/dL en lactantes mayores de 72 horas. <sup>(40)</sup>

Según una revisión realizado por Cochrane la implementación de fototerapia agresiva que se inicia a partir de valores de bilirubina  $\geq 5$  mg/dL puede disminuir significativamente el deterioro de desarrollo a comparación con la terapia conservadora. Sin embargo puede aumentar la mortalidad en recién nacidos con pesos menores a 750 gramos.

Sin embargo, este tipo de tratamiento también tiene efectos negativos por lo que existen estándares y recomendaciones brindadas por especialistas. Uno de esos efectos que pueden ser fuente de morbilidad es la posibilidad de inducir estrés oxidativo y daño en el ADN, con efectos cancerígenos, además, daños visuales y auditivos, entre otros.

#### **3.4.5 Inmunoglobulinas Intravenosas**

En los casos graves existen otras alternativas como la administración de inmunoglobulinas intravenosas que se utilizan en casos con afecciones mediadas inmunológicamente, o en presencia de Rh, ABO u otras incompatibilidades de grupos sanguíneos que causan ictericia neonatal significativa <sup>(23,32)</sup>; según lo que describe el Tratado de Pediatría de Nelson se ha determinado que la inmunoglobulina intravenosa a 0,5-1 g/kg/dosis; repetición cada 12 horas es de gran utilidad para evitar la utilización de exanguinotransfusión.

### **3.4.6 Exanguinotransfusión**

La terapia de exanguinotransfusión es la forma emergente y significativa para eliminar la bilirrubina no conjugada de la sangre. Está indicado cuando los signos de encefalopatía aguda por bilirrubina están presentes y cuando los niveles séricos de bilirrubina son elevados a pesar de los intentos por reducirlos (20-25 mg/dl). Se deben controlar las anomalías, como la hipoglucemia, la trombocitopenia, la hiperpotasemia y la hipocalcemia <sup>(40)</sup>

Las indicaciones que están recomendadas por la Academia Estadounidense de Pediatría se debe realizar una exanguinotransfusión en recién nacidos mayores a 35 semanas de edad gestacional, cuando presente: hipertonia, arqueo, llanto agudo, apnea recurrente que es indicativo de estadios intermedios o avanzados de encefalopatía.

El recambio sanguíneo es la alternativa para poder eliminar la bilirrubina de un recién nacido y de esta forma tratar de evitar el daño cerebral que se puede causar, asociado a luminoterapia intensiva  $>30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  para lograr reducir los niveles de bilirrubina  $> 0.5 \text{ mg}/\text{dL}/\text{h}$ .

### **3.4.7 Apoyo Respiratorio**

En el manejo agudo de la encefalopatía por Kernicterus se debe proporcionar apoyo respiratorio mediante flujo libre administrando oxígeno con cánula nasal y monitorear la saturación de O<sub>2</sub> continua, con un objetivo de saturación de 90-95% evitando hipoxemia o hiperoxia.

Además, se debe mantener una perfusión suficiente del cerebro y los órganos evitando la hipotensión o hipertensión sistémica y mantener un estado metabólico normal para evitar aún más la alteración de la barrera hematoencefálica <sup>(42)</sup>

### **3.4.8 Manejo de Convulsiones**

Dentro del manejo de las convulsiones el fármaco más recomendado es el fenobarbital que debe administrarse por vía endovenosa a una velocidad máxima de 1mg/kg/minuto. La dosis de carga es de 20 mg/kg y puede repetirse una vez, hasta una dosis máxima de 40 mg/kg. El mantenimiento se administra a dosis cada 24 horas ya sea por vía oral o endovenosa (3-5 mg/kg/día).

Adema de su efecto anticonvulsivante el fenobarbital actúa como inductor enzimático, favoreciendo a nivel del hepatocito la captación, glucuronoconjugación y excreción de la

bilirrubina es importante vigilar la depresión neurológica y el riesgo de aspiración alimentaria.

Como alternativa se puede administrar Fenitoína una dosis de carga única de 15 mg/kg. El mantenimiento se da a dosis de 5-7 mg/kg en dos dosis diarias. En crisis refractarias al tratamiento se puede emplear midazolam a dosis inicial en bolo de 0.1 – 0.3 mg/kg, seguido de infusión continua a 1ug/kg/min, incrementando de 0.5 – 1 ug/kg/min hasta una dosis máxima de 18 ug/kg/min <sup>(42)</sup>

El levetiracetam como tratamiento de mantenimiento después del alta debido a su perfil de seguridad y baja interacción con otros medicamentos las dosis que se emplean van de 10 a 60 mg/kg/día

### **3.4.9 Manejo de las secuelas del neurodesarrollo**

Por otro lado el tratamiento de los pacientes con kernicterus ya establecido está dirigido a las secuelas del neurodesarrollo para lo cual se requiere de terapias físicas, del habla y audiológicas como el implante coclear; así como las diversas que pueden aparecer como convulsiones que requieren de estrategias de manejo específicas como medicación anticonvulsivante. <sup>(40)</sup>

### **3.5 Complicaciones que genera la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos.**

En el seguimiento de pacientes sobrevivientes se han presentado diferente grado de deterioro neurológico con manifestaciones variadas: tetraparesia espástica - distónica, tetraparesia distónica, hipoacusia neurosensorial, epilepsia, deterioro cognitivo por lesiones en los núcleos cocleares y vías auditivas con o sin pérdida de audición. <sup>(32)</sup>

Los RN con edad gestacional inferior a 34 semanas tienden a sufrir más daño en el sistema auditivo por ser más sensible a los daños de la bilirrubina, que puede provocar desde sordera total hasta alteraciones en el procesamiento del lenguaje. Esto ocurre a causa de que las vías sensitivas son mielinizadas en un período más temprano que las motoras. Este daño auditivo por bilirrubina se presenta durante la formación de circuitos neuronales en el desarrollo de estas células desarrollo. <sup>(24)</sup>

Según expone Le Pichón y colaboradores, <sup>(16,33)</sup> se han podido detectar afectaciones en caso de kernícterus severo que provocan:

1. Reflujo gastroesofágico con vómitos intensos y violentos (emesis), de gran significación.
2. Trastornos del sueño que incluyen despertares nocturnos y dificultad para estabilizar el sueño a consecuencia de daños en el globo pálido
3. Retraso en el crecimiento como resultado de la asociación de disfasia, distonía e incremento calórico y deglución descoordinada e incremento calórico
4. Afecciones ortopédicas de origen neurológico causadas por distonía, escoliosis y displasia de cadera.
5. Convulsiones. Generalmente ocurren en la encefalopatía aguda.

Resulta significativo que en varios estudios se ha demostrado que cognitivamente no sufren afectación, e incluso se consideran como personas inteligentes.

## CONCLUSIONES

- De acuerdo a la bibliografía investigada las características clínicas más frecuentes que permiten identificar la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos se pueden agrupar en 3 fases: la fase inicial en donde se reconoce letargia, hipotonía, mala succión y llanto agudo, fase intermedia que se manifiesta con estupor, hipertonia, fiebre y finalmente la fase avanzada en donde se evidencia coma, tonicidad fluctuante con hipo-hipertonia, trastornos de la mirada, convulsiones y apnea. (Nivel III Recomendación C). Según Karimzadeh en su artículo Bilirubin Induced Encephalopathy la puntuación BIND es una herramienta diagnóstica útil para evaluar el nivel de afectación neurológica categorizando 3 grados de afectación: Sutil (1-3), moderada (4-6), avanzada (7-8) (Nivel III Recomendación C)
- Con la búsqueda de bibliografía actualizada se determina las causas y mecanismos etiopatogénicos que favorecen la encefalopatía por kernicterus en recién nacidos. Se describe mecanismos inmunológicos, no inmunológicos y enzimáticos; Pico Franco en su trabajo Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Menciona que las causas más frecuentes son la incompatibilidad ABO o Rh, defectos congénitos en la membrana de los glóbulos rojos como la esferocitosis hereditaria; hemoglobinopatía, hemorragia intracraneal y subgaleal y el cefalohematoma y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y de piruvato quinasa; como elementos comunes en todas las fuentes analizadas incluyen la acumulación de hiperbilirrubinemia no conjugada causada por una mayor producción o por disminución en la excreción (Nivel III Recomendación C)
- A partir del análisis de las causas, mecanismos etiopatogénicos y fisiológicos de la enfermedad en todos los artículos estudiados se determina que las principales complicaciones se relacionan con la afectación directa del sistema nervioso central, donde la presencia de convulsiones, estupor y coma suelen ser frecuentes en pacientes con esta enfermedad. También se describe afectación auditiva y en menor grado en otros órganos y sistemas de órganos. (Nivel III Recomendación C)
- En el manejo y tratamiento de la Encefalopatía por kernicterus es importante abarcar varios enfoques desde la prevención de la toxicidad por

hiperbilirubinemia, el manejo de la encefalopatía icterica hasta el tratamiento en las secuelas del neurodesarrollo. De esta manera según en análisis de Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation se concluye que el monitoreo de rutina de los niveles de bilirrubina en los recién nacidos, la detección temprana de la ictericia y las intervenciones oportunas como la fototerapia o la exanguinotransfusión pueden ayudar a prevenir el desarrollo de Kernicterus. Por otro lado el manejo de la encefalopatía se centra en la hidratación, dieta, y tratamiento anticonvulsivante con el fin de controlar las consecuencias del daño cerebral. El grado de recuperación y los resultados a largo plazo pueden variar según la gravedad del daño cerebral y los síntomas específicos experimentados por el niño afectado. (Nivel II Recomendación A)

## RECOMENDACIONES

- Mantener la actualización permanente en relación a los avances diagnósticos y terapéuticos de la encefalopatía por Kernícterus.
- Fomentar programas de capacitación y actualización a profesionales de la salud en torno al diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia.
- Fomentar campañas de educación y comunicación con la finalidad de elevar el nivel de conocimiento de la población general sobre elementos importantes relacionados con la enfermedad.
- Valorar la posibilidad de crear un protocolo de actuación que permita homogenizar la conducta diagnóstica y terapéutica a nivel nacional en torno al manejo más adecuado de la encefalopatía por kernícterus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lai NM, Gerard JP, Ngim CF, Kamar AA, Chen KH. The association between serum bilirubin and kernicterus spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* [Internet]. 2021 [citado 2023 Ene 05];3(12):1-11. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Abstract/519497>
- 2.- Hernández M, Schmidt I, Huete I. Encefalopatía por Kernicterus: Serie clínica. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2013 [citado 2023 Ene 06];84(6):659-66. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062013000600009&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062013000600009&lng=es)
- 3.- Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559120/>
- 4.- Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. 2023 Jun 19. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31747203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747203/>
- 5.- Tripathi N, Jialal I. Conjugated Hyperbilirubinemia. 2022 Jul 25. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32965843. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965843/>
- 6.- Perreira Ramos LH, Dias LL, de Freitas Neves R, Lima AL. Icterícia neonatal: revisão bibliográfica das implicações clínicas e métodos de investigação laboratorial. *Revista Científica da Faculdade Quirinópolis* [Internet]. 2022 [citado 2023 May 06]; 2(12):112-7. Disponible en: <https://recifaqui.faqui.edu.br/index.php/recifaqui/article/view/199>
- 7.- Campbell Wagemann S, Mena Nannig P. [Severe hyperbilirubinemia in newborns, risk factors and neurological outcomes]. *Revista Chilena de Pediatría* [Internet]. 2019 [citado 2023 May 09];90(3):267–74. Disponible en: <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i3.772>
- 8.- Pico Franco MB, Alarcón Cantos FN, Alvarado García MG. Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. *Dominio de las Ciencias* [Internet]. 2019 [citado 2023 May 09]; 5(1): 589-602. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6869919.pdf>
- 9.- Tricerri Moya KM. Correspondencia diagnóstica entre criterios NICE vs AAP en hiperbilirrubinemia de neonatos de 35-36 semanas. Riobamba, 2019. Tesis de grado.

Universidad Nacional de Chimborazo. 2020. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7130>

10.- Márquez Goicochea SO. Ictericia como signo pronóstico de sepsis neonatal, en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, Tesis de grado. Universidad Nacional de Cajamarca, Perú. 2022. Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3232891>

11.- Ruiz Martínez LA. Efectividad clínica de la terapia con inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la enfermedad hemolítica del recién nacido en el HEODRA en el periodo 2017-2019. Tesis de posgrado. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. León, Nicaragua. 2020. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/7572>

12.- Santana Campos, F. Matos Lopes, I. D. Kernicterus: relato de caso clínico. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 2023 [citado 2023 May 19];6(2):5396–5406. Disponible en: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-073>

13.- Palomino Zela ME. Cuidados de enfermería en recién nacido con ictericia en el servicio de neonatología del Hospital II de Huamanga–Essalud, Ayacucho. 2020. Tesis de posgrado. Universidad Nacional del Callao, Perú. Disponible en: <http://repositorio.unac.edu.pe/handle/20.500.12952/5901c>

14.- Cristobal Párraga EA. Cuidados de enfermería en complicaciones de la ictericia neonatal en el área de neonatología del hospital básico Dr Rafael Serrano López, La Libertad, 2020. Tesis de grado. La Libertad: Universidad Estatal Península de Santa Elena, Ecuador. 2021. Disponible en: <https://repositorio.upse.edu.ec/handle/46000/6458>

15.- Al-Mosawi AJ. The novel use of cerebrolysin and citicoline in the treatment of kernicterus. Online Journal of Neurology and Brain Disorders [Internet]. 2019 [citado 2023 Ene 06];3(1):208-12. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Aamir-Al-Mosawi/publication/337758257\\_The\\_Novel\\_Use\\_of\\_Cerebrolysin\\_and\\_Citicoline\\_in\\_the\\_Treatment\\_of\\_KernicterusOnline\\_Journal\\_of\\_Neurology\\_and\\_Brain\\_Disorders\\_ISSN\\_2637-6628/links/5de8aed492851c836462a5dc/The-Novel-Use-of-Cerebrolysin-and-Citicoline-in-the-Treatment-of-KernicterusOnline-Journal-of-Neurology-and-Brain-Disorders-ISSN-2637-6628.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Aamir-Al-Mosawi/publication/337758257_The_Novel_Use_of_Cerebrolysin_and_Citicoline_in_the_Treatment_of_KernicterusOnline_Journal_of_Neurology_and_Brain_Disorders_ISSN_2637-6628/links/5de8aed492851c836462a5dc/The-Novel-Use-of-Cerebrolysin-and-Citicoline-in-the-Treatment-of-KernicterusOnline-Journal-of-Neurology-and-Brain-Disorders-ISSN-2637-6628.pdf)

- 16.- Le Pichon JBL, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. Las secuelas neurológicas de la hiperbilirrubinemia neonatal: definiciones, diagnóstico y tratamiento de los trastornos del espectro del kernicterus (KSD). *Revisiones pediátricas actuales* [Internet]. 2017 [citado 2023 May 06];13(3):199-209. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpr/2017/00000013/00000003/art00009>
- 17.- Astudillo Luzuriaga EJ. Ictericia neonatal, tratamiento actual. Tesis de grado. Universidad de Cuenca, Ecuador. 2022. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/13117>
- 18.- Shapiro SM, Riordan SM, (2019). Revisión de la neurotoxicidad por bilirrubina II: prevención y tratamiento de la encefalopatía aguda por bilirrubina y los trastornos del espectro del kernicterus. *Investigación pediátrica* [Internet]. 2019 [citado 2023 May 08]; 87(2):332-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0603-5>
- 19.- Ríos Spooner VA, Rico Sánchez AL. Hiperbilirrubinemia patológica en neonatos a término. Tesis de grado. Universidad Nacional de Chimborazo, Ecuador. 2020. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7126>
- 20.- De Sousa Leite EF, Gomes GG. Diagnósticos e tratamientos de kernicterus. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2021 [citado 2023 May 08];4(2):9046-55. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/28619>
- 21.- Mesquita M, Casartelli M. Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI. *Pediatría (Asunción)* [Internet]. 2017 [citado 2023 May 08];44(2):153-8. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032017000200153&script=sci\\_arttext](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1683-98032017000200153&script=sci_arttext)
- 22.- Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden. *JAMA network open* [Internet]. 2019 [citado 2023 May 04];2(3):e190858. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/article-abstract/2728619>
- 23.- Santana Toala FS, Soriano Del Pezo M, Toala Lucas C, Piguave Reyes J. (2023). Causas y efectos de hiperbilirrubinemia en neonatales. *Revista Pentaciencias* [Internet].

2019 [citado 2023 May 04];5(3):643–58. Disponible en: <https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i3.592>

24.- Caicedo Gallardo DA, Corella Sanguil PH, Miranda Cevallos MS, Chávez Rosario KM. Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal. RECIAMUC [Internet]. 2020 [citado 2023 May 14];4(3):216–26. Disponible en: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.\(3\).julio.2020.216-226](https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.216-226)

25.- Briones Mera B, Saltarén Pérez KK, Moreira Rivas LJ, Velasquez JMC, Rosales J, Moreira MWP. Recién nacidos prematuros de bajo peso: Seguimientos necesarios. Polo del Conocimiento: Revista científico-profesional [Internet]. 2019 [citado 2023 May 14];4(1):195-222. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7164426.pdf>

26.- Cabeza Tenemaza ND, Coello Franco ES. Factores predictores de la severidad de ictericia en neonatos con incompatibilidad ABO. Tesis de grado. Universidad Nacional de Chimborazo. 2021. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8013>

27.- McCarthy ME, Oltman SP, Baer RJ, Ryckman KK, Rogers EE, Steurer-Muller MA, et al. Perfil metabólico del recién nacido asociado con hiperbilirrubinemia con y sin kernicterus. Ciencia clínica y traslacional [Internet]. 2018 [citado 2023 May 15];12(1):28-38. Disponible en: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.12590>

28.- Aronson et al (2022). Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. Liver International [Internet]. 2022 [citado 2023 May 17];42(7):1593-1604. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.15239>

29.- Sanches Prazeres A, Artioli DM, de Moura Teixeira MM. As principais alterações Histopatológicas No Sistema Nervoso Central do Kernicterus. Acta MSM-Periódico da EMSM [Internet]. 2019 [citado 2023 May 11];7(2):73-80. Disponible en: [https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA\\_MSM/article/view/455](https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/455)

30.- Franco MBP, Cantos FNA, García MGA. Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. Dominio de las Ciencias [Internet]. 2019 [citado 2023 Jun 05];5(1):589-602. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6869919>

- 31.- Al-Mosawi, AJ. New therapies for the treatment of ataxic cerebral palsy caused by kernicterus. EC Clinical and Medical Case Reports [Internet]. 2020 [citado 2023 Jun 05];3(4): 26-31. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Aamir-Al-Mosawi/publication/340003824\\_New\\_Therapies\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Ataxic\\_Cerebral\\_Palsy\\_Caused\\_by\\_Kernicterus/links/5e722844299bf15718476947/New-Therapies-for-the-Treatment-of-Ataxic-Cerebral-Palsy-Caused-by-Kernicterus-EC-Clinical-and-Medical-Case-Reports.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Aamir-Al-Mosawi/publication/340003824_New_Therapies_for_the_Treatment_of_Ataxic_Cerebral_Palsy_Caused_by_Kernicterus/links/5e722844299bf15718476947/New-Therapies-for-the-Treatment-of-Ataxic-Cerebral-Palsy-Caused-by-Kernicterus-EC-Clinical-and-Medical-Case-Reports.pdf)
- 32.- Cabrera Penguachi MJ, Rivera Saquicela DJ. Prevalencia y factores asociados para el desarrollo de ictericia neonatal. Revisión Sistemática. Tesis de grado. Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador. 2022. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/12919>
- 33.- Bustos Cotera MI. Intervención de enfermería durante la fototerapia en neonatos con ictericia. Tesis de grado. Pucese, Escuela de enfermería, Ecuador. 2022. Disponible en: <https://repositorio.pucese.edu.ec/handle/123456789/3248>
- 34.- Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. BILIRUBIN INDUCED ENCEPHALOPATHY. Iran J Child Neurol. 2020 [citado 2023 Jun 18] Winter;14(1):7-19. PMID: 32021624; PMCID: PMC6956966. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956966/>
- 35.- Ñacari V. Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. 2018. [citado 2023 Jun 19] Rev. Medica Panacea. 7(2), 63-68. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1021801>
- 36.- Soto C. ESTANDARIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES POR NEUROTOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA. 2020. [citado 2023 Jun 19] Rev. Hosp. Mat. Disponible en <https://www.sarda.org.ar/images/2020/Num2-2.pdf>
- 37.- Varas V. Comentario de artículo Revisión de la guía de práctica clínica: manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 o más semanas de gestación. Enfermería Neonatal [Internet]. 2023 [citado 2023 May 25];41:42-5. Disponible en: <https://www.revista.fundasamin.org.ar/wp-content/uploads/2023/04/0-Enf-Neonatal-41-2023-completa.pdf#page=42>
- 38.- Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, Grout RW, Bundy DG, Stark AR, Bogen DL, Holmes AV, Feldman-Winter LB, Bhutani VK,

Brown SR, Maradiaga Panayotti GM, Okechukwu K, Rappo PD, Russell TL. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. 2022 [citado 2023 Jun 19] Pediatrics. Sep 1;150(3):e2022058859. doi: 10.1542/peds.2022-058859. PMID: 35927462. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35927462/>

39.- IMSS. Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Guía de Práctica Clínica: Guía de Referencia Rápida. 2019. [citado 2023 Jun 19] México, CENETEC, Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/262GRR.pdf>

40.- Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. 2022. [citado 2023 Jun 16] In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559120/>

41.- De Toledo Nogueira C. Os fatores associados à Icterícia neonatal e seu tratamento: uma revisão bibliográfica: Factors associated with neonatal Jaundice and its treatment: a literature review. 2022. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 2023 [citado 2023 May 22];5(5), 18695–18705. Disponible en: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-078>

42.- INMP (2020). Guia de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de encefalopatía neonatal. 2020 [citado 2023 Jun 20]. Disponible en: [https://www.inmp.gob.pe/uploads/file/Revistas/Neo2023/2\\_GUÍA%20DE%20PRÁCTICA%20CLÍNICA%20PARA%20EL%20DIAGNÓSTICO%20Y%20MANEJO%20DE%20ENCEFALOPATIA%20NEONATAL.pdf](https://www.inmp.gob.pe/uploads/file/Revistas/Neo2023/2_GUÍA%20DE%20PRÁCTICA%20CLÍNICA%20PARA%20EL%20DIAGNÓSTICO%20Y%20MANEJO%20DE%20ENCEFALOPATIA%20NEONATAL.pdf)