



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE MEDICINA**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de  
**MÉDICO GENERAL**

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

Correspondencia diagnóstica entre criterios NICE vs AAP en hiperbilirrubinemia de  
neonatos de 35 - 36 semanas. Riobamba, 2019

Autora: Karina Michelle Tricerri Moya

Tutor: Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema

**Riobamba – Ecuador**

**2020**

## MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: Correspondencia diagnóstica entre criterios NICE vs AAP en hiperbilirrubinemia de neonatos de 35 - 36 semanas. Riobamba, 2019, presentado por la estudiante: Tricerri Moya Karina Michelle y dirigido por el Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema.

Una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en la cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Educación, Humanas y Tecnologías de la Universidad Nacional de Chimborazo.

Para constancia de lo expuesto firman:

DR. PATRICIO VASCONEZ  
PRESIDENTE DELEGADO DEL DECANO



**FIRMA**

DR. LUIS RICARDO COSTALES VALLEJO

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

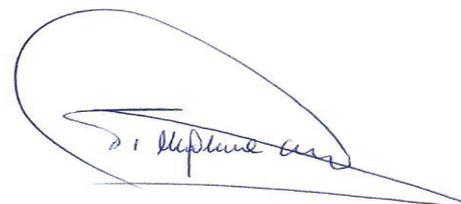


Dr. Luis Costales Vallejo
MÉDICO PEDIATRA
MSP. 38-118-350
C.I. 0603977950

**FIRMA**

DR. ENRIQUE ORTEGA SALVADOR

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**



**FIRMA**

## ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Certifico que el presente proyecto de investigación previo a la obtención del Título de Médico General con el tema: Correspondencia diagnóstica entre criterios NICE vs AAP en hiperbilirrubinemia de neonatos de 35 - 36 semanas. Riobamba, 2019, ha sido elaborado por Tricerri Moya Karina Michelle, el mismo que ha sido asesorado permanentemente por el Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema en calidad de Tutor, durante la etapa de desarrollo del trabajo hasta su presentación y evaluación. Es todo en cuanto puedo informar en honor a la verdad.

Atentamente,

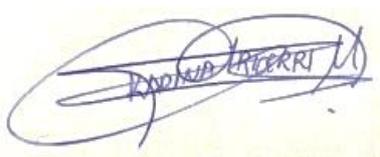


.....  
Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema  
C.C.: 0601610512

## DERECHO DE AUTORÍA

El contenido, ideas, expresiones, pensamientos y concepciones tomados de varios autores para enriquecer el estado de arte y los resultados, conclusiones y recomendaciones obtenidos del presente proyectos de investigación son absoluta responsabilidad de sus autora: Tricerri Moya Karina Michelle. En tal virtud, la información presentada es exclusividad de los autores y del patrimonio intelectual de la Universidad nacional de Chimborazo.

Riobamba, Octubre del 2020

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Karina Michelle Tricerri Moya', enclosed within a large, stylized circular flourish.

Karina Michelle Tricerri Moya  
CC: 1803865631

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema', with a large, stylized flourish extending to the right.

Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema  
C.C.: 0601610512

## **DEDICATORIA**

Tu amor, tus bendiciones y deseo ferviente por sacarme adelante han sido los detonantes para mi dedicación y pasión por mi carrera mamá. Gracias por aferrarte a la vida, por luchar por tus hijos y ser un ejemplo de perseverancia y de mujer; te dedico este trabajo con mucho cariño, a ti mujer virtuosa, fuente de inspiración y de fortaleza para luchar por mis sueños y aspiraciones.

Gracias Mamita.

## **AGRADECIMIENTO**

La vida es un campo de lucha constante, en el cual muchas veces se pensaría no lograr tregua alguna, sin embargo cada batalla ha tenido un cese oportuno en el cual se nos ha concedido paz y el dulce sabor de victoria tras cada meta alcanzada.

Gracias a Dios por su amor e infinita misericordia, por las segundas oportunidades concedidas y las plegarias escuchadas, a mis padres por darme ejemplo de responsabilidad, humildad y sacrificio; valores que han sido pilares fundamentales en mi formación como ser humano y ahora profesional, a mi hermano por ser un impulso para buscar ser un ejemplo digno de su formación.

Gracias a mis tutores, Dr. Carlos Eduardo Mantilla Cadena, Dr. Luis Ricardo Costales Vallejo y Dr. Ángel Gualberto Mayacela Alulema por su tiempo, guía y dedicación para la elaboración del presente proyecto de investigación. A mi querida alma mater la Universidad Nacional de Chimborazo por darme las herramientas necesarias para emprender mi formación profesional y al Hospital General IESS Riobamba por darme la oportunidad de empezar mi vida como médico junto a profesionales de élite que profundizaron mi amor por la medicina.

*Karina Michelle Tricerri Moya*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ACEPTACIÓN DEL TUTOR .....	ii
DERECHO DE AUTORÍA .....	iv
DEDICATORIA .....	v
AGRADECIMIENTO .....	vi
ÍNDICE DE TABLAS .....	xi
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xi
RESUMEN .....	xii
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUCCIÓN .....	14
CAPÍTULO I .....	17
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
1.1 Problema y Justificación .....	17
1.2 Objetivos .....	18
1.2.1 Objetivo General.....	18
1.2.2 Objetivos Específicos.....	19
CAPÍTULO II .....	20
2. MARCO TEÓRICO .....	20
2.1 Estado del Arte .....	20
Reseña Histórica: Ictericia .....	20
Tratamiento para la ictericia .....	21
Definición de Ictericia .....	24
Epidemiología.....	25
Fisiopatología.....	25
Etiología.....	27
Factores de riesgo mayores.....	30
Factores de riesgo intermedio .....	30

Factores de riesgo mínimo .....	30
Manifestaciones Clínicas .....	31
Diagnóstico: Evaluación Inicial del paciente con ictericia .....	33
Diagnóstico Complementario .....	36
Diagnóstico Diferencial .....	36
Hiperbilirrubinemia Indirecta No Conjugada .....	36
Ictericia Fisiológica.....	37
Ictericia Por Leche Materna.....	37
Enfermedades Hemolíticas .....	37
Trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina .....	38
Criterios de Diagnóstico y Tratamiento.....	39
Criterios según las Zonas de Kramer para la aplicación de fototerapia.....	39
Criterios diagnósticos según la Academia Americana de Pediatría.....	40
Criterios diagnósticos según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE).....	44
El Recién Nacido .....	46
Prematuridad.....	47
Parto Pretérmino Tardío.....	48
Hábitos Tóxicos .....	50
CAPÍTULO III.....	51
3. METODOLOGÍA .....	51
Metodología.....	51
Diseño de Investigación.....	51
Enfoque de Investigación.....	51
Unidad de análisis .....	51
Población de estudio .....	52
Tamaño de muestra.....	52

Técnicas de recolección de datos.....	52
Técnicas de análisis e interpretación de la información .....	52
Instrumento de recolección de datos.....	53
Procesamiento de la información.....	53
Criterios de inclusión y exclusión.....	53
Aspectos éticos .....	54
Identificación de variables .....	54
Operacionalización de Variables .....	54
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>56</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>56</b>
4.1 Análisis Univariable.....	56
Distribución de la población por variable Valores de bilirrubina.....	56
Distribución de la población por variable Horas de vida.....	57
Distribución de la población por variable Sexo.....	57
Distribución de la población por variable Peso al nacimiento.....	58
Distribución de la población por Vía de parto .....	58
Distribución de la población por variable Grupo sanguíneo .....	59
4.2 Análisis Bivariable.....	59
Asociación de las variables: Edad gestacional y Valores de bilirrubina .....	59
Asociación de las variables: Horas de vida y Valores de bilirrubina .....	60
4.2 Análisis Multivariable.....	60
Análisis Multivariable: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y requerimiento de fototerapia según AAP .....	60
Asociación de las variables: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y requerimiento de fototerapia según NICE .....	61
Comparación de los Tratamiento APP y NICE con base a la Curva de ROC.....	62
Análisis ROC con relación al Tratamiento AAP .....	62
Análisis ROC con relación al Tratamiento NICE.....	63

Comprobación de hipótesis.....	64
DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	66
CONCLUSIONES.....	69
RECOMENDACIONES.....	71
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
Anexos.....	77

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Niveles séricos de bilirrubina total conforme a la edad posnatal y el riesgo de generar neurotoxicidad.....	41
<b>Tabla 2:</b> Seguimiento de Pacientes Posterior al Alta .....	43
<b>Tabla 3:</b> Operacionalización de Variables .....	54
<b>Tabla 4:</b> Distribución de la población por variable Valores de bilirrubina del Neonato .....	56
<b>Tabla 5:</b> Distribución de la población por variable Horas de vida del Neonato .....	57
<b>Tabla 6:</b> Distribución de la población por variable Sexo del Neonato .....	57
<b>Tabla 7:</b> Distribución de la población por variable Peso al nacimiento del Neonato .....	58
<b>Tabla 8:</b> Distribución de la población por variable Vía de parto del Neonato .....	58
<b>Tabla 9:</b> Distribución de la población por variable Grupo sanguíneo del Neonato .....	59
<b>Tabla 10:</b> Análisis bivariado: Edad gestacional y Valores de bilirrubina .....	60
<b>Tabla 11:</b> Análisis bivariado: Horas de vida y Valores de bilirrubina .....	60
<b>Tabla 12:</b> Análisis Multivariado: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y el Tratamiento AAP .....	61
<b>Tabla 13:</b> Análisis Multivariado: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y el Tratamiento NICE.....	62
<b>Tabla 14:</b> Frecuencia observada para Chi Cuadrado .....	65
<b>Tabla 15:</b> Frecuencia esperada para Chi Cuadrado.....	65
<b>Tabla 16:</b> Resumen proceso de verificación de la hipótesis y determinación con Chi Cuadrado ...	65

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Edad gestacional, Horas de vida Valores de bilirrubina y Tratamiento AAP.....	63
<b>Figura 2:</b> Análisis ROC, Edad gestacional, Horas de vida Valores de bilirrubina y Tratamiento NICE.....	64
<b>Figura 3:</b> Comprobación de la curva Chi Cuadrado .....	66

## RESUMEN

La presente investigación tiene como base el estudio la identificación del 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. En la aplicación del método científico, se identificó el problema de investigación, la metodología, los resultados y su discusión. El capítulo uno responde a la identificación del problema, el objetivo general y los objetivos específicos. El capítulo dos responde a la revisión bibliográfica que sustenta la presente investigación. El Capítulo tres responde al diseño de la metodología utilizada, siendo el enfoque de la presente investigación de tipo mixto, basado en una revisión documental, con una población de estudio de 42 recién nacidos prematuros de 35 a 36 semanas, siendo el mismo número de unidades de estudio. El capítulo cuatro responde a los resultados de la investigación con la ayuda del sistema SPSS se realizaron los análisis univariable, bivariable y multivariable, el análisis de ROC y se comprobó la hipótesis a través del sistema Chi Cuadrado y; finalmente la discusión de los resultados, las conclusiones y las recomendaciones.

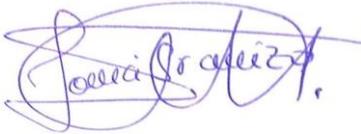
**PALABRAS CLAVE:** Hiperbilirrubinemia neonatal; Neonato, Criterio diagnóstico según AAP; Criterio diagnóstico según NICE.

## ABSTRACT

The present research is based on the study to identify the best diagnostic criteria for the detection of neonatal hyperbilirubinemia according to those proposed by the National Institute of Health and Clinical Excellence of the United Kingdom (NICE) and the American Academy of Pediatrics (AAP), in premature newborns from 35 to 36 weeks at the General Hospital of the Ecuadorian Social Security Institute (IESS) in the city of Riobamba in the period 2017-2019. In the application of the scientific method, the research problem, the methodology, the results and their discussion were identified. Chapter one responds to the identification of the problem, the general objective and the specific objectives. Chapter two responds to the bibliographic review that supports this research. Chapter three responds to the design of the methodology used, the focus of this research being of a mixed type, based on a documentary review, with a study population of 42 preterm newborns aged 35 to 36 weeks, with the same number of units study. Chapter four responded to the results of the research with the help of the SPSS system, the univariate, bivariate and multivariate analysis, the ROC analysis, and the hypothesis was tested through the Chi Square system and; finally the discussion of the results, conclusions and recommendations.

**Keywords:** Neonatal hyperbilirubinemia; Neonates; Diagnostic criteria according to AAP; Diagnostic criteria according to NICE.

**KEY WORDS:** Neonatal hyperbilirubinemia; Neonates; Diagnostic criteria according to AAP ; Diagnostic criteria according to NICE.



Reviewed by: Granizo, Sonia  
Language Center Teacher

## INTRODUCCIÓN

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. Por lo que se concluye, en que uno de cada diez neonatos es probable que presente ictericia clínicamente significativa o hiperbilirrubinemia, requiriendo vigilancia estrecha y tratamiento. (Olusanya et al., 2018)

La ictericia neonatal se define como el tinte amarillento presente a nivel de piel y mucosas, debido a la acumulación de bilirrubina a ese nivel, proceso que se debe a que durante los primeros días de vida de un recién nacido se da un marcado proceso transicional, ya que empieza la autonomía del ser humano, al ser la placenta la vía principal de supresión de bilirrubina no conjugada liposoluble durante la vida intrauterina del feto, y el requerimiento para la fase de madurez, en la que la forma conjugada hidrosoluble es excretada por los hepatocitos al sistema biliar y al aparato digestivo. (Lauer & Spector, 2011)

Por lo que, producto de la hemólisis de los glóbulos rojos dará como resultado la liberación de hemoglobina en el sistema retículoendotelial, donde la hemoxigenasa degrada el hemo en biliverdina y monóxido de carbono, posterior a esto por acción de la enzima biliverdina reductasa, a partir de la biliverdina se obtendrá bilirrubina no conjugada, que al unirse a la proteína albúmina será transportada hacia el hígado, en el caso de que no suceda esta unión la bilirrubina no conjugada que a propósito es insoluble puede llegar a traspasar la barrera hematoencefálica, causando toxicidad a nivel neuroganglionar. (Lauer & Spector, 2011)

Una vez que la bilirrubina no conjugada ingresa al hígado, se conjuga con Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa (UGT1A1), cuya ontogenia tiene lugar a las 16 semanas de gestación, alcanzando el 0,1 % del nivel del adulto entre las 17 y 30 semanas, para las 30 y 40 semanas de gestación el nivel es 1% del adulto. Y finalmente el nivel del adulto se alcanza

entre las 6 y 14 semanas de vida extrauterina, independientemente de la edad gestacional. (Nazer & Ramirez, 2003)

El gen que gobierna la conjugación de bilirrubina, UDPGT1, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2 (en 2.q37) y es parte de un complejo genético en ese locus con una región promotora común y una serie de exones compartidos e individualizados que catalizan glucuronidación de una variedad de tipos de moléculas pequeñas. (POLYN et al., 2017).

UDPGT1 es el miembro de esta familia de genes responsable de la conjugación de bilirrubina y más de 50 mutaciones y polimorfismos en el UDPGT1 gen han sido identificados, muchos de ellos en asociación con manifestaciones clínicas a partir de la bilirrubina no conjugada de tipo severas, prolongadas o recurrentes (POLYN et al., 2017).

La importancia de esta patología radica en las implicaciones a nivel neuroganglionar, ya que las concentraciones elevadas de bilirrubina pueden llegar a atravesar la barrera hematoencefálica y causar toxicidad neurológica, ocasionando enfermedades como encefalopatía bilirrubínica aguda y kernicterus presentando un cuadro clínico que cursa con hipotonía, letargia y mala succión, además de estupor, irritabilidad e hipertonía, con daños crónicos irreparables tales como parálisis cerebral atetoide, retraso intelectual y finalmente la muerte. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019).

En Ecuador, la ictericia es una de las diez primeras causas de morbilidad en pacientes menores a un año de edad, ocupando el tercer lugar consecutivamente en los años 2017 y 2018, según el Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios presentado por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, donde se dilucidan cifras de 6 846 y 7 019 pacientes diagnosticados de ictericia en cada uno de estos años respectivamente. (INEC, 2018); (INEC, 2019)

En cuanto a la ictericia, la implicación de los riesgos que conlleva la prematuridad se debe al anclaje en el complejo bilirrubina- albúmina, ya que, la concentración media de albúmina en el recién nacido a término es de 3.5- 5 mg/dl, por lo que existen suficientes lugares de

unión de la albumina para transportar una concentración máxima de bilirrubina de 25-30 mg/dL, y queda un residuo mínimo de bilirrubina no ligada. Sin embargo a niveles superiores de bilirrubina, los lugares de unión a la albúmina pueden quedar saturados, mayor aún si se trata de un paciente pretérmino en el cual los niveles de albúmina disminuyen conforme a la edad gestacional volviéndose insuficiente, asociado a esto una menor actividad de la transferasa y a la posible ausencia UDPGA, por lo que, la cantidad de bilirrubina no conjugada aumenta considerablemente, y se duplica cuando el nivel de bilirrubina total es de 15-20 mg/dl, se cuadruplica a 25 mg/dl y aumenta 8 veces a 30 mg/dl. (Bernal, 2013).

En nuestro país se presenta una mayor cantidad de nacidos vivos a partir de las 37 hasta las 41 semanas de gestación, sin embargo, el Instituto Nacional de Estadísticas y censos (Censos., 2019) presenta cifras de 8.7% región sierra, 6.2% región costa, 6,9% región amazónica y 7.2% región insular como los recién nacidos vivos antes del término durante el año 2018.

El problema radica en la falta de estudios comparativos en los cuales se evidencie la efectividad diagnóstica de hiperbilirrubinemia de los criterios ya establecidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) frente a los propuestos por la Academia Americana de Pediatría (AAP) para los neonatos prematuros de 35 a 36 semanas.

Razón por la cual el presente proyecto de investigación se realizará en función de favorecer a la comunidad médica desde el primer nivel de atención hasta los más avanzados, ya que basándose en los principios éticos fundamentales de beneficencia y no maleficencia, se busca establecer un mejor criterio de selección de parámetros para el diagnóstico de hiperbilirrubinemia en la población de estudio antes descrita.

# CAPÍTULO I

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Problema y Justificación

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador en su guía de práctica clínica del año 2015 del Recién Nacido Prematuro, menciona la evidente inestabilidad hemodinámica del prematuro tardío (34 a 36 semanas 6 días); puesto que su mortalidad asciende a cifras más altas en comparación a los neonatos a término y tiene un mayor riesgo de presentar varias complicaciones, entre las cuales se señala también a la ictericia. Sin embargo, no hace referencia en cuanto a los métodos diagnósticos adecuados para establecer la patología y de esta manera llegar a la selección de la toma de conducta oportuna para estos pacientes.

Por lo cual, los profesionales de salud de los centros de atención neonatal basan el curso de tratamiento de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido pretérmino conforme lo especificado en los criterios diagnósticos de instituciones mundialmente reconocidas tales como el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) y la Academia Americana de Pediatría (AAP).

En julio del año 2004, la Academia Americana de Pediatría (AAP) presentó una guía de manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido 35 o más semanas de gestación, en la cual establece nomogramas de carácter predictivos de bilirrubinemia basado en la concentración de bilirrubina sérica según las horas de vida como potencial de riesgo para presentar posteriormente hiperbilirrubinemia significativa en los recién nacidos  $\geq 35$  semanas de edad gestacional aunque no describe la evolución natural de la hiperbilirrubinemia neonatal a partir de las 48-72 horas de vida. Los pacientes que precisarán vigilancia serán aquellos que al alta tienen una cifra de bilirrubina sérica  $\geq$  percentil 95.

Por su parte, durante el año 2010 en el mes de mayo el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) presenta la Guía de Manejo de Ictericia Neonatal; en la cual el grupo de desarrollo de directrices acordó que la fórmula convencional para calcular la hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina en micromol / litro = (edad gestacional  $\times$  10) – 100; tomando en cuenta que para la transformación de miligramos/

decilitro a micromoles se deberá hacer una multiplicación por un valor constante de 17.104), debería utilizarse a partir a  $\geq 72$  horas posnatales y en los pacientes con una edad gestacional menor a 38 semanas se acordó que el umbral debería ser menor debido a la evidencia que muestra que los niveles de bilirrubina están aumentados durante los primeros días de vida.

Por lo que, los investigadores llegaron a la conclusión de que, para los bebés de menos de 38 semanas de gestación, el umbral para la fototerapia debía ser calculado a partir de los niveles de bilirrubina total versus edad en horas, con un nomograma separado para cada edad gestacional (de 23 a 37 semanas de gestación). Los gráficos se construyeron usando la fórmula para bebés de 72 horas de edad y mayores, los niveles de umbral durante las primeras 72 horas se determinaron dibujando una línea recta desde un nivel de 40 micromol / litro (el límite superior normal de bilirrubina en sangre del cordón umbilical) al nacimiento y al nivel basado en fórmulas a las 72 horas.

Razón por la cual el presente proyecto de investigación busca establecer de manera objetiva la eficacia diagnóstica entre los dos criterios propuestos para hiperbilirrubinemia aplicables en neonatos prematuros tardíos de 35 a 36 semanas con fin de establecer una guía para los profesionales de la salud a nivel regional, nacional y de alcance global.

De esta manera, se plantea el problema de la presente investigación a manera de interrogante: ¿Qué criterio diagnóstico es más eficaz entre los propuestos por NICE y AAP para la valoración clínica de hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos pretérmino tardío de 35 a 36 semanas de edad gestacional?

## **1.2 Objetivos**

### **1.2.1 Objetivo General**

- 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.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

- Determinar los beneficios que presentan los criterios diagnósticos y de tratamiento para ictericia neonatal en prematuros tardíos según los propuestos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) y la Academia Americana de Pediatría (AAP).
- Evaluar la correlación y concordancia de ictericia neonatal en prematuros tardíos de 35 a 36 semanas en los recién nacidos del Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) Riobamba durante los años 2017, 2018 y 2019.
- Enfrentar los dos criterios diagnósticos para la identificación del tratamiento más adecuado para el manejo clínico de ictericia neonatal aplicable en neonatos prematuros de 35 a 36 semanas.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 Estado del Arte**

Para el estado del arte de la presente investigación se identifican los epígrafes: Ictericia, Tipos y Riesgos, como se presenta a continuación:

#### **Reseña Histórica: Ictericia**

Desde el año 400 A.C. tiempo que se remonta a la obra de Hipócrates “Sobre aire, agua y lugares” (título en su traducción al español), la ictericia ha sido motivo de estudio para la comunidad médica, ya que se hace mención a los vientos, el calor, el frío y las cualidades de las aguas sobre la salud humana y enfermedad. Describe a muchos de sus pacientes como “la raza lejana del frío, y no del intenso calor del sol, por la blancura de su piel que se reseca por el frío y se vuelve leonada”, este término hace referencia a la piel de color naranja o marrón amarillento presente en los recién nacidos. (Jarrett & Scragg, 2017).

No obstante, no fue el único exponente de esta manifestación clínica, es así que en el libro “Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine” (George F. Smith & Dharmapuri Vidyasagar, 1980) se menciona que desde principios del siglo XVII ya se reconocía la ictericia, sin embargo solo se la diagnosticaba en sus formas graves, razón a la que se atribuía el alta tasa de mortalidad en neonatos por esta causa. Muy frecuentemente este signo era asociado al hambre, la deshidratación, la infección generalizada e incluso los intentos de terapia y reacciones adversas a medicamentos. También se hace mención la agenesia del conducto biliar o su obliteración, confundiendo entidades distintas. Sin embargo, algunos autores reconocieron la naturaleza familiar de icterus gravis y notaron la permeabilidad del conducto biliar en la autopsia.

Para el año de 1724 Juncker DL en su obra “Conspectus Medicinae Theoreticopracticae”, se logra una separación de criterios en cuanto a la ictericia y sus grados de complejidad “icterus gravis neonatorum”, se toma el concepto de “ictericia verdadera” y aquella que aparece desde el primer día de vida y se resuelve tras la emisión del primer meconio sin darle mayor connotación. (George F. Smith & Dharmapuri Vidyasagar, 1980).

El autor Bracken H. en el año de 1737 propone un análisis en el cual indica que muchos de los recién nacidos ya nacen con esta condición sin necesidad de que se atribuya a algún proceso iatrógeno, causado por la persona que atendió el parto, puede ser también de origen infeccioso además de que puede ocurrir sin necesidad de obstrucciones a causa de origen biliar como ocurre en los adultos. Es enérgico al decir que la ictericia no es una sentencia mortal como lo pensaban en aquel entonces, todo personal de salud, que atendía algún neonato con coloración amarillenta a nivel de piel y mucosas. (George F. Smith & Dharmapuri Vidyasagar, 1980).

A mediados del siglo XIX en el año de 1847 Virchow da inicio a ensayos para revelar los orígenes de la bilirrubina, observando la formación de cristales en sangre extravasada, y su conversión se demostró introduciendo hemoglobina en las venas de perros con fístulas biliares, observándose un aumento de la excreción de pigmentos biliares. (Miranda, 1962).

En el año 1913 Ilymans Van Den Bergh y Snapper, idearon la determinación cuantitativa de bilirrubina en plasma sanguíneo usando el reactivo Erlich, cuyo principio es la reacción específicamente con el ácido sulfanílico diazotado, produciendo un pigmento color rojo-violáceo (azobilirrubina). Si bien la bilirrubina conjugada (directa) reacciona directamente con el diazorreactivo, la bilirrubina no conjugada (indirecta) requiere la presencia de un desarrollador acuoso que posibilite su reacción; de forma que, para lograr la reacción de bilirrubina total (conjugada y no conjugada) presente en la muestra, debe agregarse benzoato de cafeína al medio de reacción. (Wiener lab, 2000).

Todos estos avances científicos contribuyeron para que durante los años de 1957 y 1958 los autores Brown y Zuelzer lleguen a la conclusión de la notable deficiencia de glucuronil transferasa, la enzima hepática responsable de la formación del conjugado glucurónico de bilirrubina. De estas observaciones surgió la suposición de que esta deficiencia enzimática única era responsable de la ictericia fisiológica del recién nacido. (George F. Smith & Dharmapuri Vidyasagar, 1980).

### **Tratamiento para la ictericia**

En el “Tratado sobre el tratamiento físico y médico de los niños. Primera edición”, publicado en el año 1825, se propone un tratamiento para la ictericia basado en una purga

intensiva con aceite de ricino y calomel (Deweese, 1825), lo que explica la mortalidad neonatal tan alta para la época.

Sin embargo, no fue el único tratamiento formulado, previamente hacia el año de 1643 doscientos años antes Stafford E. sugiere una mezcla de consistencia líquida, amarillenta, de sabor salobre, compuesta de sal de laurel o salitre fino en las mismas cantidades y azafrán diluidas en leche previo hervor y tras colarlo en lino fino darlo de beber al paciente (Stafford, 1643).

No obstante, pese a estos primeros descubrimientos, y contrario a lo que se pensaría, pasaron siglos antes de que se tome a la fototerapia como el tratamiento de elección para combatir la ictericia neonatal, ya que en un principio se tomaron las propiedades lumínicas para combatir enfermedades dérmicas tales como vitíligo descrito en la literatura árabe en los años de 1100 después de Cristo, y en la cultura hindú se hace mención a la notable mejoría de la lepra. (Jarrett & Scragg, 2017).

Dichos trabajos dieron la pauta para mayor profundización del estudio de los efectos de la luz en el cuerpo humano, y para el año de 1903 resalta el nombre del científico Niels Ryberg Finsen, quien fue el creador de la primera lámpara de fototerapia para el tratamiento del Lupus Vulgaris, a base de un arco de carbono enfocable con filtros de cuarzo, que iban combatiendo la infección ocasionada por Mycobacterium tuberculosis; este estudio fue realizado en 800 pacientes con dicha enfermedad con resultados alentadores ya que no solo combatía la patología en sí, sino también reducía notablemente las lesiones dérmicas provocadas por la enfermedad. (Jarrett & Scragg, 2017).

Con este precedente, en el año de 1957 los investigadores Cremer, Perryman, Richards y Holbrook al ver la alta tasa de mortalidad neonatal debido a Kernicterus, realizaron pruebas de fotosensibilidad a la bilirrubina sérica concluyendo que *“Cuando el suero icterico de los lactantes se ilumina con luz blanca y la temperatura se mantiene constante a 20 ° C, el pico de absorción característico de 420 mL disminuye y la absorción en el extremo rojo del espectro, alrededor de 550 - 650 mL, aumenta positivamente en el potencial de oxidación / reducción (redox), es decir provoca un fenómeno de fotooxidación de la bilirrubina o deshidrogenación a biliverdina lo que dará como resultado una notable disminución sérica de esta”*. (PUNT & SCHIPPERS, 1956).

Con este conocimiento en el Hospital de Rochford, Essex del Reino Unido se realizaron pruebas en todos los pacientes de la unidad de neonatos prematuros, exponiéndolos en un inicio a los rayos solares de manera directa, desnudos, durante 15 a 20 minutos para evitar el exceso de rayos ultravioleta; además de haberse realizado previamente micro ensayos en sus muestras séricas, las religiosas a cargo del cuidado de los niños refirieron la notable decoloración icterica de piel y mucosas de sus pacientes y se corroboraba posteriormente este efecto cuantitativamente con el análisis de nuevas muestras sanguíneas. (PUNT & SCHIPPERS, 1956).

El tiempo de exposición era directamente proporcional al tiempo de “descanso” antes de una nueva sesión de rayos solares, cabe destacar que observaban la disminución del tinte icterico en las zonas expuestas a la luz y las que se encontraban en la sombra se mantenían con esa coloración, para dicho tratamiento ya se había pensado en todo, incluyendo la protección ocular para lo que se utilizaba películas de plástico oscuras. Este método fue puesto en práctica en un total de 13 pacientes prematuros con 20 exposiciones solares y gracias a este método se logró finalmente establecer el término de “ictericia fisiológica de la prematuridad” además de concluir en que a mayor tiempo de exposición a los rayos ultravioleta mayor será la caída de los niveles séricos de la bilirrubina. (PUNT & SCHIPPERS, 1956).

Tras haber llegado a este punto de la investigación con resultados tan alentadores, se desarrolló una cámara portátil de fototerapia que consistía en un reflector hemisférico de acero inoxidable, suspendido en un pórtico móvil y ajustable en altura, con ocho tubos de descarga fluorescentes de color azul claro de 24 y 40 vatios, posterior a su creación se realizaron pruebas en 9 pacientes con sesiones de hasta 6 horas con resultados favorables en 8 de ellos, sin embargo, uno de ellos con ictericia severa debido a incompatibilidad ABO/RH el tratamiento fue infructuoso por lo que fue necesario realizar transfusión de intercambio sanguíneo. (PUNT & SCHIPPERS, 1956).

El primer intercambio sanguíneo tuvo lugar en el año de 1925 por Hart, tratamiento propuesto en un paciente con eritroblastosis fetal, método que resultó fallido razón por la cual fue ignorado durante las próximas dos décadas, posteriormente en 1944 se realizó nuevamente una transfusión de este tipo, con resultados infructuosos llevado a cabo por los médicos Wiener, Wexler y Gamrin, su fracaso se atribuye a la falta de técnicas de asepsia y

antisepsia ya que en la bibliografía, los investigadores mencionan que “*quizás habían muchos cocineros en la sala*”. Finalmente, para el año de 1946 Wallerstein informó acerca de tres transfusiones exitosas puestas en práctica en tres pacientes con eritroblastosis fetal. (George F. Smith & Dharmapuri Vidyasagar, 1980)

## **Definición de Ictericia**

La palabra ictericia proviene de (icterus) derivado del francés “jaune” que a su vez toma el significado de “amarillo” y del mismo vocablo se deriva su nombre en inglés “jaundice”. (Acosta-Torres et al., 2012).

La ictericia neonatal se define como el tinte amarillento presente a nivel de piel y mucosas, debido a la acumulación de bilirrubina a ese nivel. La literatura menciona que se presenta de un 40% hasta 60% de los recién nacidos con predominio de importancia clínica en prematuros; alcanzando picos séricos de hasta 12 mg/dL a las 48-72 horas en neonatos a término y de 15 mg/dL a los 4-5 días en pre términos. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019).

Para determinar su severidad y posteriormente la toma de conducta para tratar esta patología, hay ciertas consideraciones a tomar en cuenta tales como:

- Tiempo de evolución: si aparece o no durante las primeras 24 horas de vida.
- El aumento sérico de bilirrubina más de 0,5 mg/dL/hora.
- Cifras de bilirrubina directa mayor de 2 mg/dL.
- Si se eleva por encima de los valores descritos con anterioridad (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019).

Conforme a estos datos recabados podemos determinar los conceptos de: Hiperbilirrubinemia neonatal benigna/ leve: aumento transitorio de los niveles de bilirrubina que tiene lugar en la mayor parte de recién nacidos, lo que también se conoce como “ictericia fisiológica” (Wong et al., 2020).

Hiperbilirrubinemia significativa/ moderada en neonatos de  $\geq 35$  semanas de gestación: aumento de los niveles de la bilirrubina total  $>$  percentil 95 en el nomograma de Bhutani (Wong et al., 2020).

Hiperbilirrubinemia neonatal severa: bilirrubina total  $> 25$  mg / dL (428 mmol/L). Hiperbilirrubinemia extrema/ grave: niveles de bilirrubina total de  $> 30$  mg / dL (513 mmol/L) (Wong et al., 2020).

## **Epidemiología**

En un artículo publicado en el año 2018 sobre la perspectiva mundial acerca de la ictericia, menciona que la ictericia 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. Por lo que se concluye, en que cada uno de cada diez neonatos es probable que presente ictericia clínicamente significativa o hiperbilirrubinemia, requiriendo vigilancia estrecha y tratamiento. (Olusanya et al., 2018).

Según las cifras recabadas del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos la ictericia neonatal es la tercera causa de morbilidad en recién nacidos durante el año 2017, es así que se presentan cifras de hasta 6 846 neonatos con diagnósticos de ictericia neonatal y las otras no especificadas. (INEC, 2018).

Para el año 2018 en nuestro país se mantiene en el mismo sitio el diagnóstico de ictericia neonatal y las otras no especificadas con un total de 7 019 pacientes. (INEC, 2019).

## **Fisiopatología**

Durante los primeros días de vida de un recién nacido se da un marcado proceso transicional, ya que empieza la autonomía del ser humano, al ser la placenta la vía principal de supresión de bilirrubina no conjugada liposoluble durante la vida intrauterina del feto, y el requerimiento para la fase de madurez, en la que la forma conjugada hidrosoluble es excretada por los hepatocitos al sistema biliar y al aparato digestivo.

Por lo que, producto de la hemólisis de los glóbulos rojos dará como resultado la liberación de hemoglobina en el sistema retículoendotelial, donde la hemoxigenasa degrada el hemo en biliverdina y monóxido de carbono, posterior a esto por acción de la enzima biliverdina reductasa, a partir de la biliverdina se obtendrá bilirrubina no conjugada, que al unirse a la proteína albúmina será transportada hacia el hígado, en el caso de que no suceda esta unión la bilirrubina no conjugada que a propósito es insoluble puede llegar a traspasar la barrera hematoencefálica, causando toxicidad a nivel neuroganglionar. (Lauer & Spector, 2011).

Una vez que la bilirrubina no conjugada ingresa al hígado, se conjuga con Uridina Difosfato Glucuronosiltransferasa (UGT1A1), cuya ontogenia tiene lugar a las 16 semanas de gestación, alcanzando el 0,1 % del nivel del adulto entre las 17 y 30 semanas, para las 30 y 40 semanas de gestación el nivel es 1% del adulto. Y finalmente el nivel del adulto se alcanza entre las 6 y 14 semanas de vida extrauterina, independientemente de la edad gestacional. (Nazer & Ramirez, 2003).

El gen que gobierna la conjugación de bilirrubina, UDPGT1, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2 (en 2.q37) y es parte de un complejo genético en ese locus con una región promotora común y una serie de exones compartidos e individualizados que catalizan glucuronidación de una variedad de tipos de moléculas pequeñas.

UDPGT1 es el miembro de esta familia de genes responsable de la conjugación de bilirrubina y más de 50 mutaciones y polimorfismos en el UDPGT1 gen han sido identificados, muchos de ellos en asociación con manifestaciones clínicas a partir de la bilirrubina no conjugada de tipo severas, prolongadas o recurrentes (POLYN et al., 2017).

Es así que durante el año 2019 se realizó un estudio en 149 neonatos de nacionalidad vietnamita acerca de la íntima relación entre la hiperbilirrubinemia indirecta inexplicada y los polimorfismos del gen UGT1A1 en donde se dividieron en el grupo de hiperbilirrubinemia (n = 99) y el grupo control (n = 50); y mediante un análisis de regresión logística se demostró que la homocigosidad y la heterocigosidad de 211G> A se asociaron significativamente con la hiperbilirrubinemia neonatal (Nguyen et al., 2020).

Posteriormente la bilirrubina conjugada (directa) es excretada en el intestino a través de la vesícula y conductos biliares. Las bacterias propias del intestino, tienen la capacidad de desconjugar la bilirrubina, permitiendo que sea reabsorbida en la sangre y el resto excretada mediante las heces. (Lauer & Spector, 2011).

Para la progresión de este ciclo es necesario el aumento de circulación enterohepática, que se da a partir de la presencia de mayor cantidad de monoglucuronidos que son fácilmente desconjugados, además de un aumento notable en los niveles de  $\beta$ -glucuronidasa en el lumen (detectados a partir de las 12 semanas de gestación) (Nazer & Ramirez, 2003).

La producción diaria de bilirrubina es de 6 - 8 mg/kg, el eritrocito posee un volumen mayor que el adulto (Hgb: 16 -18gm%) y semivida de hasta (90 días), por lo cual hay un aumento marcado de la producción (Nazer & Ramirez, 2003).

Además, hay que considerar que en los recién nacidos existe una menor concentración de albúmina y menor afinidad a la bilirrubina. Por lo que se puede dar una inhibición competitiva en los sitios de unión (ácidos grasos, aniones, antibióticos, etc.), menor concentración o inhibición competitiva de receptores hepáticos de bilirrubina. A nivel hepático existe menor concentración de glucuronil transferasa, niveles menores de UDPGA (menos diglucuronidos y más monoglucuronidos). Durante la primera semana la excreción de bilis es una limitante para la eliminación de bilirrubina. (Nazer & Ramirez, 2003).

## **Etiología**

Las posibles causas de hiperbilirrubinemia (Anexo 2) puede darse a partir de: (Kliegman & Stanton, 2011).

- El aumento de la cantidad de bilirrubina a metabolizar el hígado provocado por: anemias hemolíticas, policitemia, hematomas o hemorragias internas, acortamiento de la vida de los hematíes por inmadurez o por transfusiones previas, aumento de la circulación enterohepática, o infecciones.
- Alteraciones a nivel de la actividad de la transferasa u otras enzimas relacionadas debidas a: déficit genético, hipoxia, infecciones, hipotiroidismo.

- Competencia en el metabolismo hepático de la transferasa o bloqueos, causado por fármacos y otras sustancias que necesitan conjugarse con el ácido glucorónico.
- Ausencia de transferasa o cantidades insuficientes que reduzcan la captación de bilirrubina por los hepatocitos que puede estar dado por defectos genéticos y/o prematuridad.
- Polimorfismos génicos en la isoenzima 1A1 de uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT1A1) y el transportador 1B1 de aniones orgánicos (SLCO1B1), solos o combinados.
- Lactancia materna y deshidratación, policitemia, infección, prematuridad y ser hijo de una madre diabética.
- Demora en la eliminación del primer meconio, que, al contener 1 mg de bilirrubina/dl, puede favorecer a la ictericia mediante la circulación enterohepática después de la desconjugación por glucuronidasa intestinal.
- El uso de oxitocina en la madre: según una investigación que se realizó en Perú en el Hospital Regional de Loreto durante los años 2016-2018 se llegó a la conclusión de que el uso de oxitocina durante la labor de parto representa un riesgo de hasta cuatro veces de presentar hiperbilirrubinemia neonatal (BLAZ;, 2019a).

En el estudio de tipo retrospectivo, de casos y controles, se observó en una población de 146 neonatos de los cuales, en 39 recién nacidos, que representa el (28.3%) se usó oxitocina en las madres durante el trabajo de parto. Del total de neonatos con hiperbilirrubinemia el 47.83% (22) si se usó oxitocina durante el trabajo de parto, mientras que en los pacientes que no presentaron hiperbilirrubinemia con un total de 81.52% (75) no se usó oxitocina. (BLAZ;, 2019b).

Reacción que se basa en la hipótesis de un mecanismo de transfusión materno-fetal, que previo a la infusión continua de oxitocina se encuentra en equilibrio transplacentario, al tener la oxitocina una propiedad antidiurética se propicia una expansión del líquido extracelular materno, y como consecuencia la sangre resulta con hiponatremia dilucional e hipoosmolalidad. (Singhi & Singh, 1978).

Cuando la sangre se vuelve hipoosmolar, hay una entrada de agua a los eritrocitos, estas células se hinchan y se vuelven osmóticamente más frágiles y al estar inflamadas e

hiperfrágiles son fácilmente atrapadas por el bazo, resultando en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina total mediado por un proceso de hemólisis. (Singhi & Singh, 1978).

En parte de la bibliografía para el estudio de la población neonatal que cursa con diagnóstico de ictericia, se menciona la asociación del camleo tardío del cordón umbilical y el desarrollo de dicha patología, sin embargo, en el año 2019 se publicó un artículo de revisión realizado en la maternidad Paropakar y el Hospital de Mujeres en Katmandú, Nepal durante el año 2014, en donde se tomó como muestra 540 partos cefalovaginales en condiciones normales de los cuales se aleatorizaron en dos grupos: 257/270 en los que se realizó el camleo de cordón umbilical durante los primeros 60 segundos y 209/270 después de 180 segundos, la bilirrubina trasncutánea fue medida a las 24 horas de vida y al alta, posteriormente a las 4 semanas posparto en 506 de los neonatos que fue posible contactar mediante vía telefónica, finalmente se obtuvo que basado en la bilirrubina transcutánea al alta, en 22/261 pacientes presentaron un total de (8.4%) de ictericia en el grupo en el que se realizó el camleo del cordón umbilical durante los primeros 60 segundos y en 25/263 pacientes se presentó un total de (9,5%) en el que se realizó el camleo tardío (P = 0,76). (Rana et al., 2019).

En el seguimiento que se realizó a las 4 semanas de vida, se informó la aparición de ictericia en un total de 13/253 que representa el (5.1%) en el grupo en el que se realizó el camleo del cordón umbilical durante los primeros 60 segundos y 17/253 (6.7%) en el grupo tardío (P = 0.57). En el 3/253 (1.2 %) del primer grupo, recibieron tratamiento y en un paciente 1/253 (0,4%) del grupo retrasado (P = 0,62) recibieron tratamiento. Concluyendo en que la ictericia no se desarrolla debido a este factor durante el manejo del recién nacido, este diagnóstico será atribuible a otros factores de riesgo. (Rana et al., 2019).

Por otro lado, también hay que establecer los factores de riesgo que predisponen a desarrollar hiperbilirrubinemia grave en los recién nacidos de  $\geq 35$  semanas de edad gestacional y es necesario contextualizarlos conforme factores de mayor a menor complejidad.

### **Factores de riesgo mayores**

- Valores séricos de bilirrubina total y/o bilirrubina transcutánea elevada en zonas de riesgo previos al alta.
- Ictericia visible a partir del primer día de vida.
- Incompatibilidad ABO
- Otras alteraciones hemolíticas como el aumento en la concentración de monóxido de carbono teleespiratoria y déficit de G6PD.
- 35 – 36 semanas de edad gestacional.
- Hermano mayor que recibió fototerapia.
- Cefalohematoma o hematomas importantes.
- Lactancia materna exclusiva.
- Pérdida excesiva de peso.

### **Factores de riesgo intermedio**

- Valores séricos intermedios de bilirrubina total y/o bilirrubina transcutánea en zonas de riesgo previos al alta.
- 37 – 38 semanas de edad gestacional
- Ictericia visible previa al alta.
- Hermano mayor que presentó ictericia.
- Recién nacido de madre diabética con o sin macrosomía fetal.
- Edad materna  $\geq 25$  años.
- Sexo masculino.

### **Factores de riesgo mínimo**

- Valores séricos bajos de bilirrubina total y/o bilirrubina transcutánea en zonas de riesgo previos al alta.
- $\geq 41$  semanas de edad gestacional.
- Alimentación exclusiva con biberón.
- Raza negra.

- Alta hospitalaria posterior a las 72 horas. (Kliegman & Stanton, 2011)

Durante principios del año en curso, se publicó un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en el Hospital Universitario Nacional de Islandia. En él se incluyó a todos los recién nacidos diagnosticados con ictericia grave ( $\geq 20.46$  mg/dL /  $\geq 350$  micromol/L) después de un embarazo de al menos 37 semanas que fueron tratados en esta casa de salud desde 1997 hasta 2018 en donde se encontró que la incidencia de ictericia grave fue del 0,52%. De los 339 niños, se encontró que 16% tenían un factor de riesgo significativo de cuales los más comunes fueron la incompatibilidad ABO y el cefalohematoma. Solo un niño tenía ictericia neonatal severa debido a la incompatibilidad de Rh. El análisis de regresión reveló los factores de riesgo significativos como: embarazo más corto, hematomas al nacer, sexo masculino, alta antes de las 36 horas después del nacimiento y pérdida de peso relativa los primeros cinco días de vida, en concordancia con lo expuesto en el Tratado de pediatría de Nelson. El 33% fueron diagnosticados durante un examen médico de rutina cinco días después del nacimiento. (Bergmann et al., 2020).

### **Manifestaciones Clínicas**

Conforme a la etiología, la ictericia puede aparecer en cualquier momento del periodo neonatal, es decir, puede manifestarse desde las primeras 24 horas de vida como en días posteriores, el tinte amarillento a nivel de piel, mucosas y escleras tendrá una progresión cefalocaudal de manera evolutiva conforme los niveles séricos de bilirrubina vayan en ascenso.

Según Knudsen, el tipo de progresión de la ictericia en los neonatos se da debido a los cambios en el anclaje a nivel del complejo albúmina- bilirrubina. Tiempo después de la conformación la bilirrubina se ensambla fuertemente a la albúmina, en un proceso extremadamente rápido (10 milisegundos); seguido por transformaciones pausadas en la conformación del complejo bilirrubina- albúmina (1-30 segundos); llegando a su disposición final 8 minutos posterior al inicio de la unión. (Knudsen, 1990).

Dicha teoría sugiere la posibilidad de una menor afinidad de la bilirrubina por la albumina tras emerger del sistema retículoendotelial, la afinidad se desarrolla al llegar a las porciones

distales del cuerpo y los cambios en la conformación del complejo albúmina- bilirrubina se han completado. Knudsen menciona que, el tinte amarillo de la piel, mucosas y escleras es resultado de la precipitación de bilirrubina ácida y en presencia de una afinidad disminuida de estas hay un incremento de la precipitación de esta bilirrubina y por tanto un incremento del color amarillo en los recién nacidos. (Knudsen, 1990).

El contraste de color según la progresión cefalocaudal esta inversamente relacionado con la concentración de albúmina en sus porciones de reserva; lo que insinúa que el cambio conformacional a nivel del complejo joven de bilirrubina-albúmina, mejora la precipitación de bilirrubina ácida en las partes proximales del cuerpo. (Knudsen, 1990).

Si hablamos de hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta el paciente presentará un tono amarillento brillante anaranjado, que si se va correlacionando conforme a los niveles séricos tenemos que, a nivel del rostro se trataría de niveles de bilirrubina alrededor de 5mg/dl, abdomen 15 mg/dl y plantas de los pies de 20 mg/dl, valores que pueden ser leves hasta potencialmente tóxicos, tomando en cuenta que los niveles séricos normales oscilan entre los 12 a 20 mg/dL, los cuales se consideran seguros acorde a la edad gestacional y horas de nacimiento, sin embargo la inspección inicial se torna insuficiente ya que hay que tomar en cuenta signos y síntomas acompañantes, antecedentes materno fetales, además de factores de riesgo asociados. (Kliegman & Stanton, 2011)

En cuanto a la ictericia causada por los niveles elevados de bilirrubina directa, se observará un tono amarillo verdoso levemente opaco en pacientes con niveles séricos aumentados alrededor de 2 a 3 mg/dL, y en muchos casos dichos valores pueden ir en ascenso, tomando como cifras referenciales de <1,0-1,5 mg/dL que significan una zona de seguridad por así decirlo en los neonatos. (SOLA, 2011)

De acuerdo a la patología de base causante de la ictericia del recién nacido tanto la duración de la tonalidad amarillenta de piel, mucosas y escleras como los síntomas acompañantes tendrán variables considerables que serán expuestas en el apartado de diagnóstico diferencial.

## **Diagnóstico: Evaluación Inicial del paciente con ictericia**

Es imperativo realizar una historia clínica completa, en la cual se incluyan antecedentes de tipo perinatales, posnatales, hereditarios, maternos y los desencadenantes de factores de riesgo (Ver Anexo 2):

- Antecedentes familiares de ictericia, patologías hepáticas de inicio precoz, esplenectomía y anemia
- Establecer procedencia étnica
- Ictericia precoz presentada en hermanos mayores o anemias que sugieran incompatibilidad de grupo o factor sanguíneo.
- Antecedentes del desarrollo del embarazo para el descarte de infecciones connatales además del uso de medicamentos que hayan interferido en el metabolismo de bilirrubinas.
- Valoración del curso del parto para la consideración de distocias o traumas que puedan causar hematomas o hemorragias de cualquier tipo en el neonato, además de signos de extravasación sanguínea propias del paciente tales como las petequias.
- Precisar el tipo de alimentación en el caso de que sea o no lactancia materna exclusiva, complementaria, o fórmula y concomitante la ganancia y pérdida de peso.
- Diagnóstico del estado general del paciente, signos de deshidratación y signos clínicos de infección o sepsis.
- En el examen físico descartar la presencia de hepatoesplenomegalia.

En cuanto a este hallazgo en el examen físico debe ser puntualizado, por lo que, en la bibliografía se conceptualiza a la hepatomegalia como la palpación del borde inferior hepático más de 3,5 cm por debajo del reborde costal derecho en recién nacidos, tomando en cuenta que el tamaño ideal del hígado durante la primera semana de vida es de 4,5 a 5 cm. (Expósito de Mena & Torres Peral, 2016).

Por su parte, se habla de esplenomegalia cuando el bazo se palpa  $\geq 2$  cm por debajo del reborde costal izquierdo, de consistencia dura y textura anormal. La técnica adecuada para explorar el bazo es, con el paciente en decúbito supino, palpar desde la pelvis en dirección al reborde costal izquierdo durante la inspiración profunda. (Expósito de Mena & Torres Peral, 2016).

Cabe recalcar que la presencia de un hígado o un bazo palpables no siempre se trata de hepatosplenomegalia, ya que, pueden existir consideraciones anatómicas específicas como: desplazamiento ejercido por el diafragma o los órganos torácicos, en caso de neumotórax y distrés respiratorio, una caja torácica estrecha (hábito asténico) o pectus excavatum. (Baker, 2017).

No obstante, la causa más frecuente para que se de este fenómeno es la colestasis; que es un síndrome de disfunción hepática favorecido por la alteración de flujo biliar fisiológico debido a la maduración anatómica y funcional incompleta del hígado en la vida posnatal. (Acuña et al., 2010).

Cursa con alteraciones en el flujo biliar, definido analíticamente por elevación de ácidos biliares séricos y de bilirrubina directa ( $> 2$  mg/dl ó  $> 20\%$  de la bilirrubina total); clínicamente se manifiesta con un cuadro de ictericia opaca, de tinte amarillo verdoso, con decoloración parcial (hipocolia) o total (acolia) de las deposiciones además de coluria. (Acuña et al., 2010).

Al hablar de hiperesplenismo nos referimos a un síndrome clínico consecuencia de la función excesiva del bazo con retención de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, lo que dará como resultado una disminución leve o moderada de dichas líneas celulares. La causa más frecuente es la hipertensión portal con transmisión de la misma a los senos venosos esplénicos. En la infancia, la hipertensión portal se produce fundamentalmente por causas extrahepáticas. (Baker, 2017).

Para que se dé alguna de estas manifestaciones clínicas deben encasillarse en alguna de estas 5 causas etiológicas:

1. Inflammatorias e Infecciosas: las infecciones como toxoplasma, candidiasis sistémica, histoplasmosis, hidatidosis, sepsis, hepatitis reactiva; sustancias tóxicas, las radiaciones, enfermedades autoinmunes y la hiperplasia de células de Kupffer dan como resultado una hepatomegalia mediada por mecanismos inflamatorios. (Bartolo, 2015)
2. Depósito: las sustancias de depósito hepático en exceso que pueden causar hepatomegalia son: glucógeno, lípidos, grasa, metales (cobre) y proteínas anormales. Enfermedades como mucopolisacaridosis, gangliosidosis, glucogenosis tipo IV. (Bartolo, 2015)

3. Infiltración: mecanismo causante de hepatomegalia en el caso de tumores, tales como los tumores hepáticos primarios que se clasificarán en:

- Malignos: hepatoblastoma, hepatocarcinoma, neuroblastoma originado en la glándula adrenal con metástasis masiva en el hígado.
- Benignos: hemangioendotelioma (focal o solitario, multifocal y difuso), hiperplasia nodular focal. (Ceán, 2010)

Las células que infiltran el hígado en el caso de hematopoyesis extramedular y en los síndromes hemofagocíticos son las células que comprenden la serie sanguínea. (Bartolo, 2015)

4. Congestión vascular: cuando se presenta una obstrucción al drenaje venoso entre el hígado y la aurícula derecha produce hepatomegalia. Dicha obstrucción puede localizarse a nivel intrahepático o extrahepático.(Bartolo, 2015)

5. Obstrucción biliar. La obstrucción al flujo biliar es el mecanismo de la hepatomegalia en la atresia biliar, quistes de colédoco, colelitiasis y tumores de localización hepática, biliar, pancreática y duodenal. (Bartolo, 2015)

- Examinar o recabar información acerca de la coloración de orina y heces para descartar anomalías relacionadas a síndromes colestásicos.
- La presencia de convulsiones e hipoxia correlacionado a la edad gestacional y posnatal, acidosis metabólica e incremento sérico de bilirrubina y los niveles de albúmina, serán determinantes de lesión neuronal secundario a toxicidad por acúmulo de bilirrubina a nivel de ganglios de la base (núcleo pálido), núcleos de pares craneales, núcleos cerebelosos, hipocampo y neuronas del asta anterior de la médula. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019)

La bibliografía menciona valores séricos de bilirrubina de 25 – 27 mg/dL que se presentan concomitantes a esta sintomatología, sin embargo, estos valores son estimados. Estos estados de toxicidad son:

*Encefalopatía bilirrubínica aguda:* se presenta en fases:

1. Fase precoz: cursa con hipotonía, letargia y mala succión
2. Fase intermedia: el paciente presenta estupor, irritabilidad e hipertonia con signos como opistótonos e hiperextensión del cuello.

3. Fase avanzada (daños irreversibles): opistótonos e hiperextensión del cuello más marcada, llanto agudo, apnea, fiebre, coma, convulsiones y muerte. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019)

*Kernícterus o forma crónica:* se trata del depósito patológico de bilirrubina en el cerebro: que se presenta con parálisis cerebral atetoide, disfunción auditiva, displasia ónico-dental, parálisis de la mirada hacia arriba y, con menor frecuencia, retraso intelectual. Este cuadro clínico se puede presentar de manera brusca sin estar precedida de una fase aguda. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019)

### **Diagnóstico Complementario**

1. Bilirrubinómetros transcutáneos: son útiles para el screening de los neonatos que requieren control analítico con bilirrubina sérica menor de 14,6 mg/dL (250  $\mu$ mol/l) con más de 24 horas de vida.

En el caso de sobrepasar el valor antes descrito se requerirá confirmación en niveles séricos de bilirrubina. (IMSS, 2019)

Dado que la fototerapia va desvaneciendo la coloración amarillenta de la piel, la bilirrubina valorada de manera transcutánea no es fiable durante el tratamiento ni en las primeras horas tras concluido el mismo. (Pediatria et al., 2017)

Sin embargo, no es valorable en los recién nacidos menores de 35 semanas y se ve afectada por la raza y el peso al nacimiento. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019)

### **Diagnóstico Diferencial**

La Sociedad Argentina de Pediatría a principios del año 2020 presenta el “Consenso de Hiperbilirrubinemia del Primer Trimestre de la Vida” en el cual de manera didáctica realiza el diagnóstico diferencial acerca de la hiperbilirrubinemia a expensas de la elevación de los niveles séricos de bilirrubina directa o indirecta (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020).

### **Hiperbilirrubinemia Indirecta No Conjugada**

Es aquella elevación de la bilirrubina no conjugada con niveles superiores al 85 % de la bilirrubina directa. Cabe recalcar que es la causa más frecuente de ictericia en la población

neonatal, además de que es aquella en la que se aplica fototerapia como tratamiento de elección. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020).

### **Ictericia Fisiológica**

El aumento de bilirrubina en su mayoría se debe a la disminución de la vida media de los eritrocitos, al aumento de la circulación enterohepática, o a la captación inadecuada de bilirrubina por los hepatocitos, debido a la expresión inmadura de la ligandina y a la inmadurez de la enzima UDP-GT hepática. Por lo general, la ictericia fisiológica se presenta alrededor del tercer día de vida y puede persistir hasta 2 semanas aproximadamente. El pico máximo de bilirrubina indirecta en los niños a término se da entre el tercer y el quinto día de vida, sin embargo, en los prematuros, a partir del séptimo día. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020).

### **Ictericia Por Leche Materna**

Es un fenómeno de común manifestación, la bibliografía menciona que se da en el 0,5 al 2 % de los neonatos sanos. La ictericia, en estos pacientes, tiene lugar alrededor del cuarto día de vida (patrón temprano) o hacia el final de la primera semana (patrón tardío), los picos séricos máximos suelen aparecer alrededor del final de la segunda semana de vida y puede extenderse hasta 1 o 2 meses.

Aunque su etiopatogenia no está del todo clara se sugiere que, la leche materna puede contener ácidos grasos e inhibidores de  $\beta$ -glucuronidasa, tales como, pregnanediol y  $\beta$ -Sdiol (hormona producto de la degradación de la progesterona materna), al inhibir el accionar de  $\beta$ -glucuronidasa, impide la desconjugación de la bilirrubina, y por consiguiente su reabsorción, que desplazan la bilirrubina en el contenido intestinal y amplían su circulación enterohepática, y por consiguiente su reabsorción. (Sabillón, 1998) (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020)

### **Enfermedades Hemolíticas**

La hemólisis de diversas causas, tales como incompatibilidad Rh y ABO con prueba de Coombs positiva, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, los defectos a nivel de

la membrana eritrocitaria y esferocitosis, aumentarán notablemente la carga de bilirrubina, además de los cefalohematomas, hemorragia cerebral o pulmonar, policitemia neonatal, sepsis, hipoxia, hipoglucemia, galactosemia, la intolerancia a la fructosa, la estenosis pilórica y otras formas de obstrucción intestinal alta.

En cuanto a las patologías de obstrucción a nivel intestinal alto las cifras elevadas de bilirrubina se resuelven una vez practicada la intervención quirúrgica oportuna, no obstante, en la enfermedad hemolítica grave sin importar la etiología de la misma, se requiere fototerapia agresiva y en muchos casos exanguineotransfusiones. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020)

### **Trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina**

- Síndrome de Gilbert:

Se trata de una entidad benigna que presenta ictericia sin otra comorbilidad, se presenta en el 3 % y el 10 % de la población general. Las manifestaciones clínicas se observan cerca de la pubertad con mayor frecuencia, con aumento leve de la bilirrubina indirecta, ante patológicas concomitantes, altos niveles de estrés, ayuno prolongado o luego de la administración de medicamentos. Su etiología molecular se basa en una mutación a nivel de la enzima UDP-GT hepática. No requiere tratamiento ni seguimiento a largo plazo. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020)

- Síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 (SCN-1):

Es una patología que se caracteriza por una actividad nula o casi nula de la enzima UDP-GT, con transmisión autosómica recesiva en homocigotos y heterocigotos. Por lo general los pacientes que presentan dicha enfermedad debutan precozmente con valores séricos de bilirrubina no conjugada entre 20 y 50 mg/dL (250-850  $\mu\text{mol/l}$ ). Tiene una alta probabilidad de complicarse con encefalopatía y muerte, aun con fototerapia y exanguinotransfusión, y mayor aún si el tratamiento no se inicia a tiempo o si el paciente presenta concomitantemente deshidratación o sepsis. Se la conoce como una patología potencialmente letal, ya que hasta la adultez hay riesgo de toxicidad a nivel cerebral y en consecuencia de producir kernicterus. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020)

- Síndrome de Arias (SCN-2):

Patología en la cual se observa una reducción menor del 10 % de lo normal en la actividad de la enzima UGT1A1, debida a la sustitución de un aminoácido. Se presenta con ictericia con un incremento de bilirrubina no conjugada no mayor de 20 mg/dL (200-300  $\mu\text{mol/l}$ ) en los primeros días de vida que, raramente, predispone a la toxicidad cerebral. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020)

- Síndrome de Lucey- Driscoll (hiperbilirrubinemia neonatal transitoria familiar):

Se trata de un desorden familiar raro que causa incremento de bilirrubina indirecta grave en los primeros días de vida. Al realizarse pruebas in vitro en el suero de madre e hijos se reveló la presencia de un inhibidor de la actividad enzimática de UGT1A1. Cursan con la misma clínica que los pacientes con SCN-1. (Sociedad Argentina de Pediatría, 2020)

## **Criterios de Diagnóstico y Tratamiento**

### **Criterios según las Zonas de Kramer para la aplicación de fototerapia**

Dichos criterios, parten de la investigación de Kramer que se remonta hacia el año de 1969, en los cuales se establece que, por medio del examen físico de los recién nacidos efectuado por el personal de salud, en un ambiente con buena iluminación sea esta artificial o natural, y mediante la digitopresión con el pulgar en el punto de mayor progresión distal de la ictericia se debe observar el color de la piel subyacente cuando el pulgar se encuentre haciendo presión. (Kramer, 1969).

Tras este hallazgo se debe realizar una medición sérica correspondiente, para lo cual se distribuirá en zonas conforme a la progresión de la ictericia sobre la superficie corporal del paciente, por lo que en la zona 1 que corresponde a cabeza y cuello los niveles de bilirrubina total puede estar alrededor de 5.8 mg/dL (100  $\mu\text{mol/L}$ ), zona 2 parte superior del tronco hacia el ombligo 8.8mg/dL (150  $\mu\text{mol/L}$ ), zona 3 porción distal del tronco desde el ombligo hasta las rodillas 11.7 mg/dL (200  $\mu\text{mol/L}$ ), zona 4 brazos y piernas 14.7 mg/dL (250  $\mu\text{mol/L}$ ), zona 5 palmas y plantas > 14.7 mg/dL (>250  $\mu\text{mol/L}$ ) (Anexo 4). (Kramer, 1969)

Por su parte, en la actualidad las zonas de Kramer son consideradas como un método diagnóstico un tanto subjetivo ya que depende del medio en donde se realice y el evaluador, debido a que debe realizarse en un espacio con buena iluminación, la luz natural no favorece a este factor debido a las constantes fluctuaciones climáticas que se pueden dar, además de la gran discrepancia de criterios entre el personal médico. En la guía de diagnóstico y tratamiento de ictericia neonatal realizada por el Instituto Mexicano de Seguridad Social publicado en el año 2019, se menciona que su uso debe ser delimitado para el primer nivel de salud y hospitales en los cuales no esté disponible el servicio de laboratorio clínico, en donde se pueda establecer la presencia o no de ictericia y en base a ese criterio referir a una unidad de mayor complejidad donde se realice el cotejo de niveles séricos de bilirrubina para una resolución oportuna. (IMSS, 2019).

### **Criterios diagnósticos según la Academia Americana de Pediatría**

En julio del año 2004, la Academia Americana de Pediatría a través de los estudios realizados por el subcomité de hiperbilirrubinemia, presenta una guía de manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido 35 o más semanas de gestación, misma que sería la directriz para posteriores actualizaciones (2009, 2011), en la cual establece nomogramas de carácter predictivos de bilirrubinemia basado en la concentración de bilirrubina sérica según las horas de vida en los recién nacidos  $\geq 35$  semanas de edad gestacional, con el objetivo de "*reducir la incidencia de hiperbilirrubinemia severa y encefalopatía por bilirrubinemia*". (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004).

Por lo que el investigador Buthani junto a sus colaboradores, desarrolla un nomograma en el cual, aunque no describe la causa etiológica de la hiperbilirrubinemia neonatal, se consideran las horas de vida del niño como potencial de riesgo para presentar posteriormente hiperbilirrubinemia significativa en 3 niveles: riesgo alto ( $\geq$  percentil 95), riesgo intermedio (percentil 40-95) y riesgo bajo ( $<$  percentil 40). Pese a que, en dicha herramienta no determina la historia natural de la hiperbilirrubinemia es un instrumento de diagnóstico muy útil para la toma de decisiones durante las próximas 24 horas (Anexo 5). (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004).

Sin embargo, es de suma importancia mencionar que no describe la evolución natural de la hiperbilirrubinemia neonatal a partir de las 48-72 horas de vida. Los pacientes que

precisarán vigilancia serán aquellos que al alta tienen una cifra de bilirrubina sérica  $\geq$  percentil 95. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019).

La Academia Americana de Pediatría plantea, además, el estudio de la historia natural de la ictericia en los recién nacidos, mediante el diagnóstico complementario partiendo por la madre por lo cual sugiere, la tipificación sanguínea en todas las mujeres embarazadas, además del factor Rh y la detección selectiva de anticuerpos isoimunes no habituales. En el caso de que la madre no cuente con la determinación de su grupo sanguíneo y factor Rh o es Rh-negativa, es necesario determinar el grupo sanguíneo, factor Rh y prueba de Coombs directa en el neonato. (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004).

La Academia Americana de Pediatría propone, se instaure el tratamiento conforme a los niveles séricos de bilirrubina que presente el recién nacido que signifiquen un riesgo bajo, intermedio y alto para desarrollar neurotoxicidad, conforme a las horas posnatales, por lo que se toma en cuenta los valores que se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla 1**  
*Niveles séricos de bilirrubina total conforme a la edad posnatal y el riesgo de generar neurotoxicidad*

<b>Riesgo Pacientes</b>	<b>Horas De Vida</b>							
	<b>12h</b>	<b>24h</b>	<b>36h</b>	<b>48h</b>	<b>60h</b>	<b>72h</b>	<b>96h</b>	<b><math>\geq</math>120h</b>
<b>Bajo (mg/dL)</b>	9	12	14	15	17	18	20	21
<b>Intermedio (mg/dL)</b>	8	10	12	13	15	16	17	18
<b>Alto (mg/dL)</b>	6	8	9	11	12	13	14	15

**Tomado de:** Guía de manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido 35 o más semanas de gestación de la Academia Americana de Pediatría 2004

**Fuente:** Revisión Bibliográfica

Los grupos que se catalogan de conflicto son; riesgo bajo: edad gestacional  $\geq 38$  semanas y sin patologías concomitantes; riesgo intermedio: edad gestacional  $\geq 38$  + factores de riesgo de neurotoxicidad o 35 a 37 semanas y 6 días de gestación sin patologías asociadas; riesgo alto: 35 a 37 semanas y 6 días de edad gestacional con factores de riesgo de neurotoxicidad. (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004).

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de neurotoxicidad se establecen, enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfixia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina  $< 3$  g/dL. (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004).

Al ser una guía de manejo también cuenta con recomendaciones puntuales a tomar cuenta para realizar fototerapia:

- No desestimar los valores de bilirrubina directa de los hallazgos clínicos en los recién nacidos para la consideración de medidas terapéuticas.
- Es viable la realización de fototerapia en el hospital o en el hogar si los niveles de bilirrubina están 2 - 3 mg/dL por debajo de los señalados en el nomograma propuesto. Sin embargo, se evita la recomendación de baños de sol en los recién nacidos con el fin de prevenir insolaciones y quemaduras por la exposición inadecuada, la falta de medidas de protección y tiempos prolongados.
- Está contraindicado llevar a cabo fototerapia domiciliaria en recién nacidos con factores de riesgo.
- Los equipos de fototerapia adecuados tendrán una capacidad estándar de administrar desde 8 a 10  $\mu\text{w cm}^2/\text{nm}$  hasta fototerapia intensiva a 35  $\mu\text{w cm}^2/\text{nm}$  en una superficie de 60 x 30 cm.
- Los controles clínicos en los pacientes que cursen con fototerapia dependerán de la zona a la que corresponda en cuanto a la cuantificación y cualificación del riesgo a desarrollar hiperbilirrubinemia severa, la edad del niño (en horas) y la evolución de la bilirrubina.
- Tras el uso de fototerapia intensiva, puede darse una disminución entre 0,5 mg y 1 mg/dL por hora en las primeras 4-8 horas.

- En el caso del tratamiento con fototerapia estándar se considera que puede obtenerse una disminución del 6 a 20% en las cifras elevadas de bilirrubina dentro de las primeras 24 horas.
- Se considerará la suspensión de fototerapia tras una evaluación clínica detallada, además de complementarios diagnósticos que presenten valores de bilirrubina alrededor de 13-14 mg/dL. (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004)

Con el fin de prevenir el potencial riesgo de desarrollar de hiperbilirrubinemia grave (>17 mg/dl) al alta, la Academia Americana de Pediatría sugiere diversas consideraciones a tomar en cuenta:

- La apreciación visual de la ictericia es subjetiva y depende directamente del criterio del evaluador por lo que puede arrojar datos imprecisos; si existe dudas del grado de ictericia, deberá medirse los niveles de bilirrubina en concentraciones séricas o transcutáneas.
- Evaluar la edad del paciente en horas y tras el primer valor que muestre el descenso en los niveles de bilirrubina total sérica, realizar su confirmación y de esta manera certificar la tendencia de descenso y resolución del problema.
- La próxima valoración del neonato dependerá de las horas de vida al alta y la presencia o ausencia de factores de riesgo para hiperbilirrubinemia o riesgo de otros problemas neonatales:

**Tabla 2**  
*Seguimiento de Pacientes Posterior al Alta*

<b>Tiempo</b>	<b>Horas edad</b>
Antes de 24 horas	72 horas de edad
Entre 24 y 47,9 horas	96 horas de edad
Entre 48 a 72 horas	120 horas de edad

**Tomado de:** Guía de manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido 35 o más semanas de gestación de la Academia Americana de Pediatría 2004

**Fuente:** Revisión Bibliográfica

## **Criterios diagnósticos según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE)**

Durante el año 2010 en el mes de mayo el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido presenta la Guía de Manejo de Ictericia Neonatal; con la misma intención de la Academia Americana de Pediatría para prevenir y hacer frente a las complicaciones que trae consigo la neurotoxicidad por la hiperbilirrubinemia en este grupo de pacientes. (Totapally & Torbati, 2010).

Para la aplicación de fototerapia neonatal, durante muchos años en la bibliografía pediátrica se ha descrito una fórmula para establecer el umbral de fototerapia a recibir los recién nacidos, que consiste en bilirrubina en micromol / litro = (edad gestacional  $\times$  10) – 100; tomando en cuenta que para la transformación de miligramos/ decilitro a micromoles se deberá hacer una multiplicación por un valor constante de 17.104; sin embargo, se consideró que era una fórmula que debería utilizarse a partir a  $\geq 72$  horas posnatales y en los pacientes con una edad gestacional menor a 38 semanas se acordó que el umbral debería ser menor debido a la evidencia que muestra que los niveles de bilirrubina están aumentados durante los primeros días de vida (Totapally & Torbati, 2010).

Por lo que, el grupo de desarrollo de directrices acordó que, para los bebés de menos de 38 semanas de gestación, el umbral para la fototerapia debía ser calculado a partir de los niveles de bilirrubina total versus edad en horas, con un nomograma separado para cada edad gestacional (de 23 a 37 semanas de gestación). Los gráficos se construyeron usando la fórmula para bebés de 72 horas de edad y mayores, los niveles de umbral durante las primeras 72 horas se determinaron dibujando una línea recta desde un nivel de 40 micromol / litro (el límite superior normal de bilirrubina en sangre del cordón umbilical) al nacimiento y al nivel basado en fórmulas a las 72 horas (Anexos 7 y 8). (Totapally & Torbati, 2010).

Además de estos puntos, se establecieron consideraciones a tomar en cuenta tales como los factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia, mismos que coinciden con los descritos en la Academia Americana de Pediatría y demás bibliografía pediátrica: edad gestacional menor a 38 semanas, hijo anterior con ictericia neonatal con necesidad de fototerapia, ictericia presente durante las primeras 24 horas y lactancia materna exclusiva. (Totapally & Torbati, 2010).

La guía de NICE también hace referencia a la correcta evaluación de los pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal iniciando desde un buen examen físico que debe realizarse en el recién nacido desnudo en una habitación con buena iluminación o en su defecto con luz natural que no presente mayores fluctuaciones climáticas, además de los predictores tempranos mediante el diagnóstico complementario, en los que al presentar el paciente ictericia durante las primeras 24 horas se le hará un cotejo sanguíneo y si los niveles de bilirrubina total se presentar  $> 6$  mg/dl ( $> 102$   $\mu$ mol/l) en las primeras 24 horas, son se considerará un predictor de un aumento en los valores  $> 17$  mg/dl ( $> 290$   $\mu$ mol/l) al día 3 y 5. (Totapally & Torbati, 2010).

Para instaurar el tratamiento de fototerapia se sugiere: al nacimiento: tomar en cuenta el límite superior normal de niveles de bilirrubina en cordón umbilical (40  $\mu$ mol/l – 2,3 mg/dl) y a las 72 horas Bilirrubinas ( $\mu$ mol/l): (EG x 10) – 100 y con ayuda del nomograma propuesto a la edad de gestacional correspondiente se traza una línea recta entre 2 puntos y se mantiene valor a las 72 horas el resto de los días a tratar (Anexo 8). (Totapally & Torbati, 2010).

Valores de referencia para inicio de fototerapia en neonatos de 35 a  $<38$  semanas de gestación:

- 24 horas de edad = 8 mg / dL (137 micromol / L)
- 48 horas de edad = 11 mg / dL (188 micromol / L)
- 72 horas de edad = 13.5 mg / dL (231 micromol / L) (Totapally & Torbati, 2010)

Indicación de fototerapia simple y múltiple en neonatos de 35 a  $<38$  semanas de gestación:

Fototerapia simple no se recomienda su uso cuando:

- Se presente un aumento rápido en los niveles séricos de bilirrubina, más de 0.5 mg/dl por hora (8.5  $\mu$ mol/l por hora).
- Si la bilirrubina se encuentra a 3 mg/dl (50  $\mu$ mol/l) por debajo del umbral en el que está indicada la exanguinotransfusión después de 72 horas de haber iniciado la fototerapia.
- Puede ser interrumpida durante la alimentación. (Totapally & Torbati, 2010)

Se recomienda iniciar fototerapia múltiple en las siguientes condiciones:

- Aumento rápido de bilirrubina, más de 0.5 mg/dl/hora (8,5  $\mu\text{mol/l}$  por hora)
- Bilirrubinas 3 mg/dl (50  $\mu\text{mol/l}$ ) por debajo del umbral para exanguinotransfusión después de 72 horas de haberse instaurado el tratamiento.
- No se debe interrumpir durante la alimentación.
- Si el nivel de bilirrubinas séricas durante la fototerapia múltiple llega a disminuir y se mantiene en 3 mg/dl (50  $\mu\text{mol/l}$ ) por debajo del umbral en el que está indicada la exanguinotransfusión se debe suspender la fototerapia múltiple y seguir con fototerapia individual. (Totapally & Torbati, 2010)

## **El Recién Nacido**

El período neonatal que se determina desde el nacimiento hasta los 28 días posteriores, se conoce como la finalización de la vida intrauterina de un nuevo ser, periodo en el cual se da fin a procesos fisiológicos necesarios para la vida en el mundo externo del niño, por lo que se trata de un período sumamente vulnerable, tomando en cuenta que las cifras de mortalidad en EEUU durante este periodo ascienden hasta en las 2/3 partes durante el primer año y en nuestro país durante el año 2017 se registra una tasa de mortalidad neonatal del 5,6 por cada 1.000 nacidos vivos, incrementando en 0,4 muertes neonatales por cada 1.000 nacidos vivos con respecto al año 2016; mientras que para el año 2018 se presenta una tasa de mortalidad neonatal del 6,0 por cada 1.000 nacidos vivos, incrementando en 0,3 puntos porcentuales con respecto al año 2017. (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2018); (Censos., 2019).

Para evitar estos índices de mortalidad en el *Tratado de Pediatría de Nelson* (Kliegman & Stanton, 2011) y la *Obstetricia de Williams* (Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, 2011) se consideran de suma importancia los antecedentes materno-fetales, tales como:

- Datos demográficos y sociales: nivel socioeconómico, edad, etnia, escolaridad.
- Antecedentes patológicos maternos y familiares: hábitos tóxicos, trastornos cardiopulmonares, enfermedades infectocontagiosas, trastornos genéticos, enfermedades neuropsiquiátricas, ictericia, anemia, desequilibrios endocrinometabólicos, trastornos a nivel de la tensión arterial.
- Planificación del embarazo: uso de vitaminas prenatales y eliminación de hábitos tóxicos además de control prenatal adecuado.

- Problemas reproductivos previos de la madre: muerte fetal, prematuridad, sensibilización de grupo sanguíneo.
- Problemas del embarazo actual: trabajo de parto pretérmino, valoraciones fetales previas, ecografías previas, hemorragia vaginal, medicaciones, enfermedades agudas, duración de la rotura de las membranas en caso lo hubiera.
- Descripción del trabajo de parto (duración, presentación fetal, compromiso del bienestar fetal, fiebre) y del alumbramiento (cesárea, anestesia o sedación, uso de fórceps, índice de APGAR, necesidad de reanimación) y en nuestro medio partos domiciliarios y condiciones culturales asociadas.

Dichos datos se van recabando conforme la asesoría y control prenatal van avanzando, conductas médicas que deben ser oportunas, en la *Obstetricia de Williams* (Cunnigham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, 2011) se menciona que “se observaron índices más bajos de resultados adversos del embarazo y parto prematuro entre las pacientes con y sin comorbilidades asociadas que recibieron atención previa al embarazo. Se deduce que la asesoría previa a la concepción reduce los costos de atención a la salud en mujeres grávidas”

## **Prematuridad**

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (AMERICAN COLLEGE OF OSTETRICIAN AND GINECOLOGYST, 2013), establece una clasificación acertada acerca de la edad gestacional de los neonatos que se dilucida en la tabla 3, en donde establece:

### Prematuro: 28 – 36.6 semanas de gestación

- Extremo. - menor a 27.6 semanas
- Muy prematuro. - 21 a 31.6 semanas
- Moderado. - 32 a 33.6 semanas
- Tardío. - 34 a 36.6 semanas

### A Término:

- Precoz. - 37 a 36.6 semanas
- Completo. - 39 a 40.6 semanas
- Tardío. - 41 a 41.6 semanas

### Postérmino:

- Mayor a 42 semanas

En nuestro país se presenta una mayor cantidad de nacidos vivos a partir de las 37 hasta las 41 semanas de gestación, sin embargo, el Instituto Nacional de Estadísticas y censos (Censos., 2019) presenta cifras de 8.7% región sierra, 6.2% región costa, 6,9% región amazónica y 7.2% región insular como los recién nacidos vivos antes del término durante el año 2018.

Es necesario puntualizar que entre menor sea la edad gestacional a la cual se da el nacimiento de un paciente será un predictor del aumento de posibilidades de sufrir patologías asociadas a la falta de desarrollo sistémico tales como trastornos neurológicos, cardiovasculares, pulmonares y gástricas entre otros además de aumentar las probabilidades de mortalidad. Marca en sobremanera 1 semana más de vida intrauterina para el feto al permitirle culminar con el desarrollo de aparatos y sistemas para el momento del nacimiento. (Cunnigham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, 2011).

### **Parto Pretérmino Tardío**

Se refiere a todo aquel nacimiento que se da dentro de las 34 a las 36.6 semanas de gestación; conforme a la revisión bibliográfica se menciona que, son el mayor porcentaje de RNPT (Recién Nacidos Pre Terminado) a nivel mundial, se habla de que hasta un 75% son parte de esta población de neonatos.

En cuanto a la ictericia, la implicación de los riesgos que conlleva la prematuridad se debe al anclaje en el complejo bilirrubina- albúmina, ya que, la concentración media de albúmina en el recién nacido a término es de 3.5- 5 mg/dl, por lo que existen suficientes lugares de unión de la albumina para transportar una concentración máxima de bilirrubina de 25-30 mg/dL, y queda un residuo mínimo de bilirrubina no ligada. Sin embargo a niveles superiores de bilirrubina, los lugares de unión a la albúmina pueden quedar saturados, mayor aún si se trata de un paciente pretérmino en el cual los niveles de albúmina disminuyen conforme a la edad gestacional volviéndose insuficiente, asociado a esto una menor actividad de la transferasa y a la posible ausencia UDPGA, por lo que, la cantidad de bilirrubina no conjugada aumenta considerablemente, y se duplica cuando el nivel de bilirrubina total es de 15-20 mg/dl, se cuadruplica a 25 mg/dl y aumenta 8 veces a 30 mg/dl. (Bernal, 2013).

Al momento de la disminución del pH, la propiedad de solubilidad de la bilirrubina disminuye y la bilirrubina es desplazada de la solución, y entra en las células con más facilidad que la bilirrubina conjugada, los neonatos y adultos tienen un pH más bajo y la concentración de albúmina es más baja en los primeros días de vida en los recién nacidos. La fijación de bilirrubina puede ser aún más baja en lactantes prematuros cuya evolución se complica con hipoalbuminemia, hipoxia, hipoglicemia, acidosis, hipotermia, hemólisis y sepsis. El aumento resultante de bilirrubina no conjugada se ha hecho responsable de la neurotoxicidad de la bilirrubina a niveles séricos relativamente bajos en lactantes prematuros. Los tejidos corporales tales como la piel, escleras y mucosas pueden servir como reservorio para la bilirrubina libre cuando los niveles séricos son elevados, protegiendo en parte al encéfalo frente a la entrada y depósito de la bilirrubina. (Bernal, 2013).

La prematuridad puede venir dada a través de mecanismos fisiopatológicos como también por indicación médica, como en el caso de la preeclampsia con signos de severidad, por lo que, la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud Pública del Ecuador de Trastornos Hipertensivos en el Embarazo (Rojas et al., 2016) recomienda la terminación del embarazo como indicación médica en circunstancias de:

1. Embarazos menores de 24 semanas.
2. Embarazo  $\geq$  de 34 semanas.
3. Independientemente de la edad gestacional cuando las condiciones maternas sean inestables o haya compromiso del bienestar fetal.

Durante los años 2017 y 2018 en nuestro país no han cambiado las estadísticas en cuanto a los recién nacidos de madres de 35 años en adelante teniendo los mismos valores de 9.3% embarazos en madres de 35 a 39 años, 2.4% de 40 a 44 años, 0.2% de 45 a 49 años; y no se registran embarazos en madres a partir de los 50 años. (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2018); (Censos., 2019).

La importancia de la preeclampsia además de las implicaciones maternas que tiene, supone un riesgo para desarrollar patologías perinatales entre las cuales se encasilla la hiperbilirrubinemia, ya que la vida media del eritrocito de un recién nacido se encuentra disminuido producto de la hipoxia e hipoglucemia que puede desarrollarse tras la disminución fetal de hasta el 50% de glucógeno por la mala implantación placentaria y la mala perfusión sanguínea de la madre al feto. Al nacer se presenta un estado de acidosis

metabólica producto del lactato acumulado asociado a la hemólisis que se dará por la débil conformación de los glóbulos rojos, además de que en varios estudios realizados se ha encontrado policitemia, provocada por una mayor producción de eritropoyetina fetal. (Romero- Maldonado et al., 2003).

Se ha encontrado también una actividad disminuida de factores II, V y VII. Esto puede sugerir alguna relación entre los trastornos hipertensivos maternos y un probable daño hepático fetal lo que impedirá un metabolismo adecuado de la bilirrubina. (Romero-maldonado et al., 2003)

### **Hábitos Tóxicos**

*Tabaquismo:* la Obstetricia de Williams (Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, 2011) nos menciona que el consumo de tabaco causa restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer, es desencadenante de hipoxia fetal sumado a interacciones vasculares como insuficiencia placentaria, desprendimiento prematuro de placenta, aumenta el riesgo de rotura prematura de membranas y placenta previa; factores que favorecerán al parto pretérmino muchas veces sin importar si el tabaquismo materno sea de forma pasiva.

A más de ser considerado uno de los desencadenantes de parto prematuro, las toxinas del humo de tabaco están relacionadas con la ictericia neonatal ya que, durante la conversión de la hemoglobina a biliverdina es catalizada por la enzima hemoxigenasa, la cual tiene dos isoenzimas ampliamente distribuidas en varios tejidos. La hemo-oxigenasa-1 (HMOX es inducible en el sistema retículoendotelial y dichas toxinas pueden causar estrés oxidativo dando como resultado la destrucción y degradación de glóbulos rojos. (SANTANA, 2011).

## **CAPÍTULO III**

### **3. METODOLOGÍA**

#### **Metodología**

##### **Diseño de Investigación**

El presente trabajo investigativo se realizó en el Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) de la ciudad de Riobamba, con una duración de 1 año ya que su desarrollo transcurre durante el periodo que comprende el internado rotativo; los datos obtenidos corresponden a los años 2017, 2018 y 2019.

Se define retrospectivo, puesto que se recopilaban datos específicos de historias clínicas de pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología durante el período de tiempo anteriormente mencionado, con los diagnósticos de prematuridad tardía e hiperbilirrubinemia.

Observacional al escrutar y registrar la información objeto del presente estudio; y de corte transversal debido a que se realizó en un tiempo previamente determinado, mediante la búsqueda y análisis de datos.

Serie de casos, por recopilar datos de pacientes que presentaron similitudes clínicas mismas que dieron lugar a un posterior análisis estadístico.

##### **Enfoque de Investigación**

La presente investigación cuenta con un enfoque de tipo mixto, porque se realizó una combinación del enfoque cuantitativo y cualitativo; al haber sido establecidas diversas variables, mismas que dieron la pauta para una correcta recolección de información de manera sistemática y posteriormente permitir el análisis de los mismos.

##### **Unidad de análisis**

Recién nacidos prematuros tardíos en el Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS Riobamba.

## **Población de estudio**

Una vez realizada la búsqueda de historias clínicas enmarcadas en el tiempo de estudio y haber tomado en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se determinó la población de estudio, siendo 42 neonatos prematuros tardíos, hospitalizados y atendidos en el área de neonatología del Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS Riobamba, en el periodo comprendido entre enero de 2017 - diciembre de 2019.

## **Tamaño de muestra**

Conforme a la metodología propuesta se realizó la investigación de pacientes prematuros que fueron atendidos por los diagnósticos de prematuridad tardía e hiperbilirrubinemia. Al tener una población pequeña, la muestra se mantiene en los 42 pacientes neonatos prematuros tardíos.

## **Técnicas de recolección de datos**

La técnica de recolección de datos es la revisión de documentos, obteniendo datos de las historias clínicas descritas en el sistema AS00 utilizado como base de datos en los hospitales de la del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS, en este caso en particular del puesto en práctica en el Hospital General Riobamba.

## **Técnicas de análisis e interpretación de la información**

- Tabulaciones
- Gráficos
- Cuadros comparativos
- Chi Cuadrado
- Curva de ROC
- Análisis univariables
  - Frecuencias
  - Porcentajes
- Análisis bivariables

## **Instrumento de recolección de datos**

El instrumento de recolección de datos en el presente trabajo investigativo fueron los documentos existentes con la información necesaria, en este caso, las historias clínicas de los pacientes prematuros que fueron atendidos por los diagnósticos de prematuridad tardía e hiperbilirrubinemia, los valores de bilirrubina descritos fueron posteriormente comparados con los rangos descritos en los nomogramas tanto de la Academia Americana de Pediatría como del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) que han sido puntualizados en el marco teórico.

## **Procesamiento de la información**

Para el análisis univariable bivariable y multivariable, la información fue procesada a través del programa SPSS, obteniendo tablas de frecuencia y porcentajes. Para la comprobación de la hipótesis se realizó a través del método Chi-cuadrado.

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### **Criterios de inclusión**

- Inclusión de todos los pacientes prematuros que fueron atendidos por los diagnósticos de prematuridad tardía e hiperbilirrubinemia.
- Existencia de historias clínicas con todas las variables a analizar.

### **Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión principales son:

- Recién nacidos prematuros extremos
- Recién nacidos muy prematuros
- Recién nacidos prematuros moderados
- Recién nacidos a término
- Recién nacidos a término tardío
- Recién nacidos pos término

- Recién nacidos que no presentan hiperbilirrubinemia
- Recién nacidos que no presentan tinte icterico a nivel de piel, escleras y mucosas

### Aspectos éticos

Los aspectos éticos se basan en la necesidad de regular la actividad científica, ya que la misma ha ido en aumento, requiriendo cada vez instrumentos más estrictos de control bioético. Aplicando los cuatro principios de ética médica, NO MALEFICENCIA, BENEFICENCIA, AUTONOMÍA Y JUSTICIA. A fin de mantener “ACUERDOS DE CONFIDENCIALIDAD” según normativas.

### Identificación de variables

#### Variables independientes

- Edad gestacional
- Valores de bilirrubina
- Horas de vida

#### Variables dependientes

- Sexo
- Peso al nacimiento
- Vía de parto
- Grupo sanguíneo

### Operacionalización de Variables

Para la operacionalización de las variables, se toma en cuenta el tipo de variable, la categoría, la escala y el indicador de todas las variables.

**Tabla 3**  
*Operacionalización de Variables*

Variables Específicas	Definición Conceptual	Definición Operacional			
		Tipo De Variable	Categoría	Escala	Indicador
<b>Edad gestacional</b>	Duración del Embarazo	Cuantitativo y Cualitativo	Nominal	1 Prematuro Extremo (<27 S 6 Días)	Porcentaje

				2 Muy Prematuro (28 -31 S 6 Días) 3 Prematuro Moderado (32 – 33 S 6 Días) 4 Prematuro Tardío (34-36 S 6 Días)	
<b>Valores de bilirrubina</b>	Valor de la degradación de la hemoglobina	Cuantitativo y Cualitativo	Nominal	Baja: (<15mg/d) Normal: (15mg-18mg) Alta: (>18mg)	Porcentaje
<b>Horas de vida</b>		Cuantitativo y Cualitativo	Nominal		Porcentaje
<b>Sexo</b>	Conformación Biológica Individual	Cualitativo	Dicotómica	1 Masculino 2 Femenino	Porcentaje
<b>Peso al nacimiento</b>	Valor Antropométrico	Cuantitativo y Cualitativo	Nominal	1 Peso Normal ( 2500 – 3500 Gr) 2 Bajo Peso ( 1500 – 2500 Gr ) 3 Peso Muy Bajo (< 1500 Gr) 4 Peso Extremadamente Bajo (< 1000 Gr)	Porcentaje
<b>Vía de parto</b>	Vía de salida del Feto	Cualitativo	Dicotómico	1 Céfalovaginal 2 Cesárea.	Porcentaje
<b>Grupo sanguíneo</b>		Cualitativo	Nominal	1: ORH(+) 2: ARH(+) 3: BRH(+)	Porcentaje

Fuente: Trabajo de la Autora

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1 Análisis Univariable

##### Distribución de la población por variable Valores de bilirrubina

Del total de 42 Recién nacidos prematuros tardíos, 34 pacientes tienen Baja bilirrubina (<15mg/d), el 9,5% tienen la bilirrubina Normal (15mg-18mg) y el 9,5% tienen la bilirrubina Alta: (>18mg) constituyendo que la mayoría de Recién nacidos prematuros tardíos son de sexo femenino, la correlación entre la prematuridad y los niveles de bilirrubina se debe al anclaje en el complejo bilirrubina- albúmina, ya que, la concentración media de albúmina en el recién nacido a término es de 3.5- 5 mg/dl, por lo que existen suficientes lugares de unión de la albumina para transportar una concentración máxima de bilirrubina de 25-30 mg/dL, al tratarse de un neonato pretérmino los niveles de albúmina disminuyen conforme la edad gestacional, volviéndose insuficiente. A continuación, se presenta el cuadro de datos tabulados:

**Tabla 4**  
*Distribución de la población por variable Valores de bilirrubina del Neonato*

Valores bilirrubina	Frecuencia	Porcentaje válido %	Porcentaje acumulado %
Baja: (<15mg/d)	34	81,0%	81,0%
Normal: (15mg-18mg)	4	9,5%	90,5%
Alta: (>18mg)	4	9,5%	100%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0%</b>	

Fuente: Historias clínicas-Hospital IESS/ Análisis SPSS

## Distribución de la población por variable Horas de vida

Del total de 42 Recién nacidos prematuros tardíos, 2 pacientes tienen de 0 a 24 horas de vida, representando el 4,8%; 11 pacientes tienen de 25 a 48 horas de vida, representando el 26,2%; 14 pacientes tienen de 49 a 72 horas de vida, representando el 33%; y; 15 pacientes tienen de más de 73 horas de vida, representando el 35,7%, en este último rango existen casos especiales que tienen 8777 y 8811 horas de vida.

**Tabla 5**  
*Distribución de la población por variable Horas de vida del Neonato*

<b>Horas de vida (Rangos)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje válido %</b>	<b>Porcentaje acumulado %</b>
0-24 horas	2	4,8%	4,8%
25-48 horas	11	26,2%	31,0%
49-72 horas	14	33,0%	64,3%
>73 horas	15	35,7%	100%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0%</b>	

**Fuente:** Historias clínicas-Hospital IESS/ Análisis SPSS

## Distribución de la población por variable Sexo

Del total de 42 Recién nacidos prematuros tardíos, 20 pacientes corresponden al sexo masculino siendo el 47,6 %, 22 casos son del sexo femenino 52,4% constituyendo que la mayoría de Recién nacidos prematuros tardíos son de sexo femenino. A continuación se presenta el cuadro de datos tabulados:

**Tabla 6**  
*Distribución de la población por variable Sexo del Neonato*

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje válido %</b>	<b>Porcentaje acumulado %</b>
Masculino	20	47,6%	47,6%
Femenino	22	52,4%	100,0%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0%</b>	

**Fuente:** Historias clínicas-Hospital IESS/ Análisis SPSS

## Distribución de la población por variable Peso al nacimiento

Del total de 42 Recién nacidos prematuros tardíos, 10 pacientes tienen Peso normal (2500-3500 gr) correspondiente al 23,8%, 32 pacientes tienen Bajo peso (1500 – 2500 gr) correspondiente al 76,2% y peso muy bajo y extremadamente bajo no existe ningún caso. A continuación la tabla explicativa de estos datos.

**Tabla 7**  
*Distribución de la población por variable Peso al nacimiento del Neonato*

<b>Peso al nacimiento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje válido %</b>	<b>Porcentaje acumulado %</b>
Peso normal (2500-3500 gr)	10	23,8%	23,8%
Bajo peso (1500 – 2500 gr)	32	76,2%	100,0%
Peso muy bajo (< 1500 gr)	0	0%	100,0%
Peso extremadamente bajo (<1000 gr)	0	0%	100,0%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0%</b>	

Fuente: Historias clínicas-Hospital IESS/ Análisis SPSS

## Distribución de la población por Vía de parto

La distribución de pacientes correspondientes a la vía de parto se dividen en: 32 pacientes que representa el 76,2% pertenece al grupo que nació mediante cesárea, mientras que en menor frecuencia se evidencia en aquellos que la vía de parto fue Céfalovaginal con el 23,8% siendo 10 pacientes.

**Tabla 8**  
*Distribución de la población por variable Vía de parto del Neonato*

<b>Vía de parto</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje válido %</b>	<b>Porcentaje acumulado %</b>
<b>Céfalovaginal</b>	10	23,8%	23,8%
<b>Cesárea</b>	32	76,2%	100,0%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0%</b>	

Fuente: Historias clínicas-Hospital IESS/ Análisis SPSS

## Distribución de la población por variable Grupo sanguíneo

Del total de 42 Recién nacidos prematuros tardíos, 33 pacientes corresponden al grupo sanguíneo ORH(+) siendo el 78,6%; 4 casos son del grupo ARH(+) siendo el 9,5% y; 5pacientes corresponden al grupo sanguíneo BRH(+) siendo el 11,9%, A continuación se presenta el cuadro de datos tabulados:

**Tabla 9**  
*Distribución de la población por variable Grupo sanguíneo del Neonato*

<b>Grupo sanguíneo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje válido %</b>	<b>Porcentaje acumulado %</b>
O RH (+)	33	78,6%	78,6%
A RH (+)	4	9,5%	88,1%
B RH(+)	5	11,9%	100,0%
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0%</b>	

**Fuente:** Historias clínicas-Hospital IESS/ Análisis SPSS

## 4.2 Análisis Bivariable

### Asociación de las variables: Edad gestacional y Valores de bilirrubina

La bibliografía menciona que, a niveles superiores de bilirrubina, los lugares de unión a la albúmina pueden quedar saturados, mayor aún si se trata de un paciente pretérmino en el cual los niveles de albúmina disminuyen según la edad gestacional del paciente, por lo que, la cantidad de bilirrubina no conjugada aumenta considerablemente y más aún durante las primeras 72 horas de vida, los valores se duplican cuando el nivel de bilirrubina total es de 15-20 mg/dl, se cuadriplica a 25 mg/dl y aumenta 8 veces a 30 mg/dl.

En el análisis bivariable entre Edad gestacional y Valores de bilirrubina se identifica que las dos variables tienen una relación de 0,93 esto significa que es muy alta, siendo que 1 es totalmente relacionado; además, se identificó que la correlación es significativa al nivel 0,12 como se muestra a continuación:

**Tabla 10***Análisis bivariable: Edad gestacional y Valores de bilirrubina*

Variable	Edad gestacional	Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)
Edad gestacional	1	0,12 0,93
Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)	0,12 0,939	1

**Fuente:** Análisis SPSS**Asociación de las variables: Horas de vida y Valores de bilirrubina**

En el análisis bivariable entre Horas de vida y Valores de bilirrubina se identifica que las dos variables tienen una relación de 0,38 esto significa que es una relación baja, siendo que 1 es totalmente relacionado; además, se identificó que la correlación no es significativa, siendo el nivel negativo de -0,31, a continuación los resultados:

**Tabla 11***Análisis bivariable: Horas de vida y Valores de bilirrubina*

Variable	Horas de vida	Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)
Horas de vida	1	-0,13 0,38
Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)	-0,13 0,38	1

**Fuente:** Análisis SPSS**4.2 Análisis Multivariable****Análisis Multivariable: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y requerimiento de fototerapia según AAP**

En el análisis multivariable entre Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y el requerimiento de fototerapia según AAP se identifica que la correlación existente es alta asociación entre las variables, especialmente en el Tratamiento APP con un valor de la significación 0,605 siendo cercano a 1. A continuación, los resultados:

**Tabla 12***Análisis Multivariable: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y el Tratamiento AAP*

Variable	Análisis	Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)	Horas de vida	Edad Gestacional	Requerimiento de fototerapia según AAP
Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)	Pearson Correlation	1	-0,138	0,012	0,605
	Sig. (2-tailed)		0,382	0,939	0,000
	N	42	42	42	42
Horas de vida	Pearson Correlation	-0,138	1	0,176	0,104
	Sig. (2-tailed)	0,382		0,266	0,510
	N	42	42	42	42
Edad Gestacional	Pearson Correlation	0,012	,176	1	-0,218
	Sig. (2-tailed)	0,939	,266		0,166
	N	42	42	42	42
Requerimiento de fototerapia según AAP	Pearson Correlation	0,605	0,104	-0,218	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,510	0,166	
	N	42	42	42	42

**Fuente:** Análisis SPSS**Asociación de las variables: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y requerimiento de fototerapia según NICE**

En el análisis multivariable entre Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y el requerimiento de fototerapia según NICE, se identifica que la correlación existente es muy alta asociación entre las variables, especialmente en el Tratamiento NICE con un valor de la significación 0,716 siendo muy cercano 1. A continuación, los resultados:

**Tabla 13***Análisis Multivariable: Edad gestacional, Horas de vida, Valores de bilirrubina y el Tratamiento NICE*

Variable	Análisis	Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)	Horas de vida	Edad Gestacional	Requerimiento de fototerapia según NICE
Valores de Bilirrubina Sérica (mg/dL)	Pearson Correlation	1	-0,138	,012	0,716
	Sig. (2-tailed)		0,382	,939	0,000
	N	42	42	42	42
Horas de vida	Pearson Correlation	-0,138	1	,176	0,001
	Sig. (2-tailed)	0,382		,266	0,996
	N	42	42	42	42
Edad Gestacional	Pearson Correlation	0,012	0,176	1	-0,084
	Sig. (2-tailed)	0,939	0,266		0,599
	N	42	42	42	42
Requerimiento de fototerapia según NICE	Pearson Correlation	-0,716**	0,001	-0,084	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,996	0,599	
	N	42	42	42	42

**Fuente:** Análisis SPSS

### Comparación de los Tratamiento APP y NICE con base a la Curva de ROC

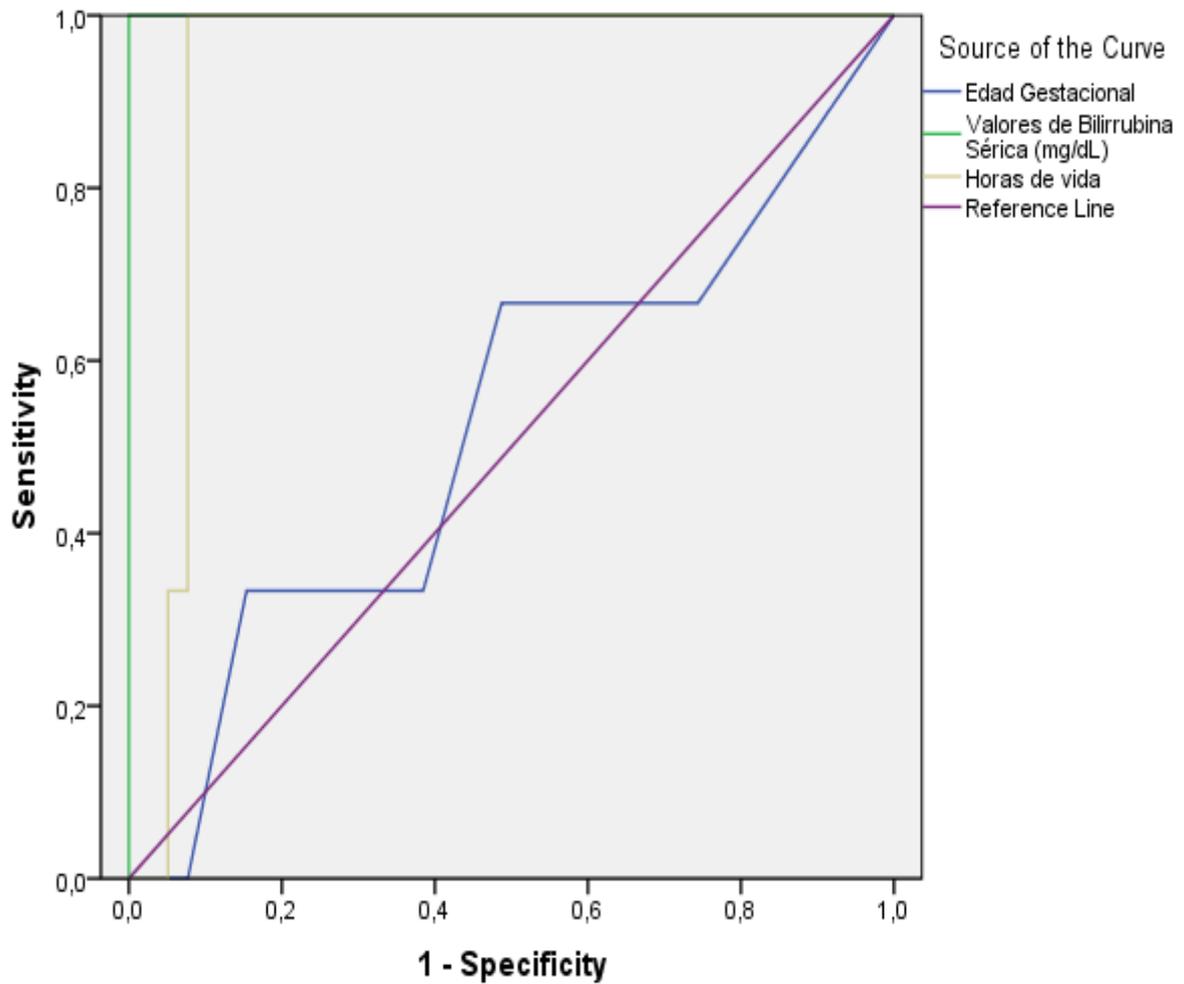
La Curva ROC constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica, ya que pondera la sensibilidad del 0 al 100% y contrasta con especificidad o falsos negativos. Por ello, se ha tomado en cuenta para determinar cuál de los 2 tratamientos se fototerapia: AAP o NICE es el tratamiento oportuno.

### Análisis ROC con relación al Tratamiento AAP

Se realizó el análisis ROC entre las variables Edad gestacional, Horas de vida Valores de bilirrubina y la aplicación del Tratamiento AAP, arrojando como resultados que los Valores de bilirrubina tienen una sensibilidad del 100%, los valores de horas de vida tiene una sensibilidad del 93% y los valores de Edad gestacional tienen una sensibilidad de 52%. Esto quiere decir que con el Tratamiento AAPP, se obtiene una sensibilidad alta y la especificidad media, es decir falso positivos en un 4,8%.

**Figura 1**

Análisis ROC, Edad gestacional, Horas de vida Valores de bilirrubina y Tratamiento AAP

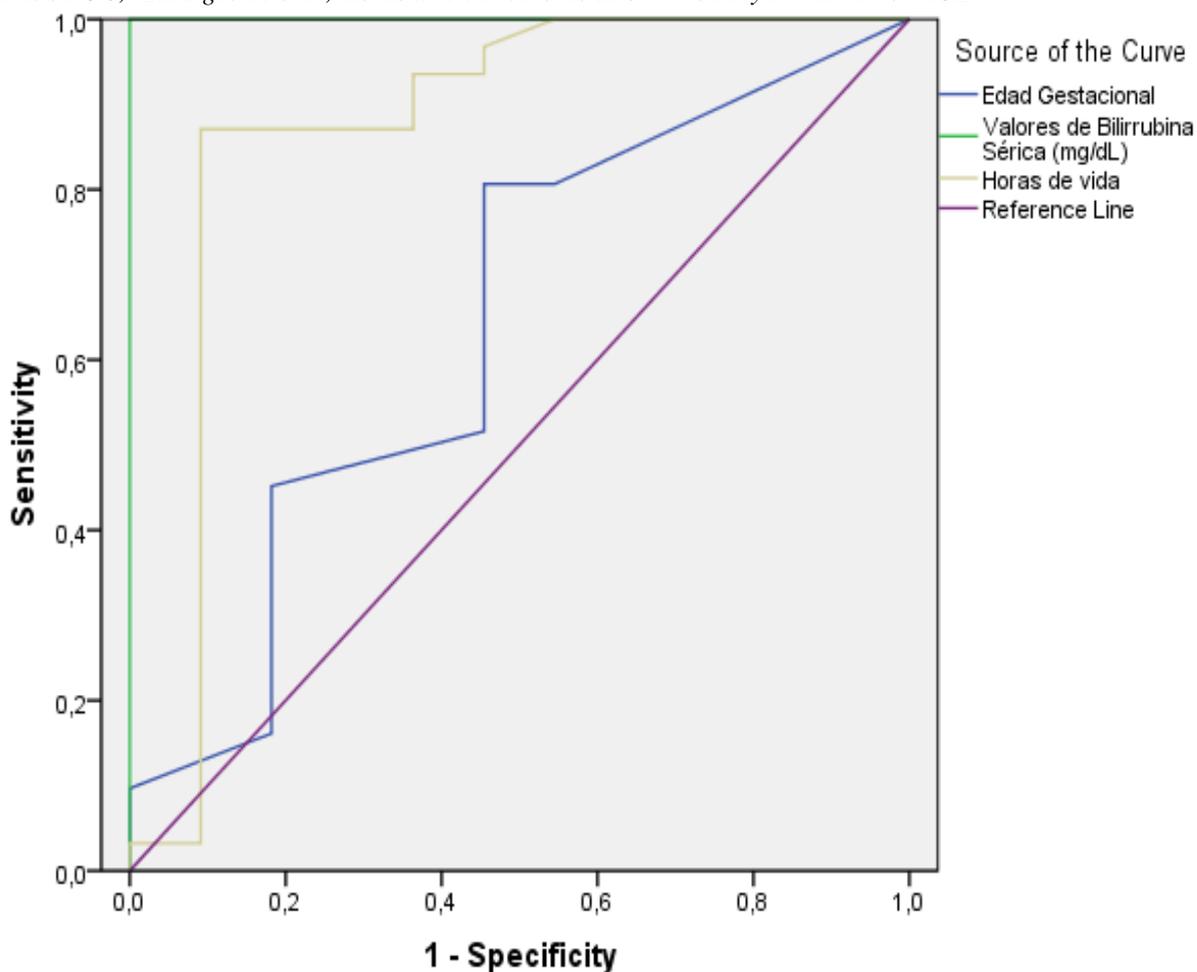


### Análisis ROC con relación al Tratamiento NICE

Se realizó el análisis ROC entre las variables Edad gestacional, Horas de vida Valores de bilirrubina y la aplicación del Tratamiento NICE, arrojando como resultados que los Valores de bilirrubina tienen una sensibilidad del 100%, los valores de horas de vida tienen una sensibilidad del 93% y los valores de Edad gestacional tienen una sensibilidad de 73%. Esto quiere decir que con el Tratamiento NICE, se obtiene una sensibilidad alta y la especificidad media, es decir falso positivos en un 2,8%

**Figura 2**

Análisis ROC, Edad gestacional, Horas de vida Valores de bilirrubina y Tratamiento NICE



### Comprobación de hipótesis

Para verificar la hipótesis se utilizó el estadígrafo Chi cuadrado o  $X^2$ , que permitió contrastar la información para verificar la hipótesis.

Hipótesis alterna (H1): Los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), tienen mayor objetividad diagnóstica para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal en prematuros de 35 a 36 semanas, frente a los criterios propuestos por la Academia Americana de Pediatría (AAP).

Hipótesis nula (H0): Los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), no tienen mayor objetividad diagnóstica para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal en prematuros de 35 a 36 semanas, frente a los criterios propuestos por la Academia Americana de Pediatría (AAP).

Los resultados arrojados son los siguientes:

**Tabla 14**  
*Frecuencia observada para Chi Cuadrado*

Preguntas encuesta	X	Y	$\Sigma x+y$
	(SI APLICA)	(NO APLICA)	
APP	31	11	42
NICE	38	4	42
TOTAL	69	15	84
	$\Sigma x$	$\Sigma y$	$\Sigma x+y$

Fuente: Análisis SPSS

**Tabla 15**  
*Frecuencia esperada para Chi Cuadrado*

$f_{e \frac{\Sigma x \cdot \Sigma y}{\Sigma x+y}}$	X	Y
	(SI APLICA)	(NO (APLICA)
1	34,5	7,5
2	34,5	7,5

Fuente: Análisis SPSS

**Tabla 16**  
*Resumen proceso de verificación de la hipótesis y determinación con Chi Cuadrado*

COMBINACION	O	E	E-O	(E-O)2	(E-O)2/E
1,X	31	34,5	-3,5	12,25	0,355
1,Y	11	7,5	3,5	12,25	1,633
2,X	38	34,5	3,5	12,25	0,355
2,Y	4	7,5	-3,5	12,25	1,633
				<b>CHI CUADRADO</b>	<b>3,977</b>

Fuente: Análisis SPSS

Nivel de significancia y Regla de decisión:

$$\alpha = 0.05$$

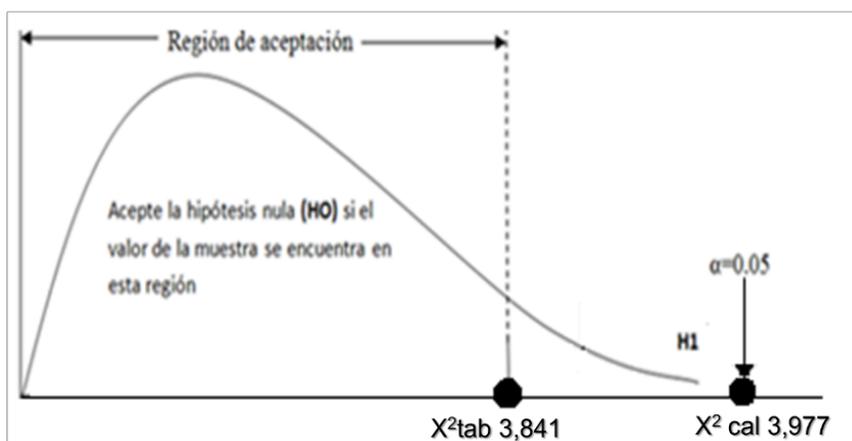
$$gl: (c-1) (h-1) = (2-1) (2-1) = 1$$

$$X^2_t = 3,977$$

Se acepta la hipótesis alterna si el valor a calcularse de  $X^2$  calculada es mayor al valor de  $X^2$  tabular. Es decir:  $X^2_{cal} = \dots > X^2_{tab}$ .

En el cálculo del Chi Cuadrado da como resultado 3,977 siendo que  $X^2_{cal} = 3,977 > X^2_{tab} = 3,841$ .

**Figura 3**  
*Comprobación de la curva Chi Cuadrado*



## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La presente investigación analizó a un grupo de 42 recién nacidos prematuros tardíos de 35 a 36,6 semanas de gestación, el requerimiento de fototerapia enfrentando dos criterios diagnósticos mandatorios a nivel mundial, como lo son los de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), en un periodo que abarca tres años de estudio del 2017 al 2019 en una misma institución, en este caso en particular en el Hospital General del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de la ciudad de Riobamba. Al momento no hay reportes a nivel nacional o mundial en los cuales se objetive el diagnóstico y tratamiento a seguir conforme a lo expuesto por dos instituciones distintas, por lo cual el presente proyecto de investigación pudiera ser la piedra angular para la estandarización de criterios en base a la detección temprana de hiperbilirrubinemia y tratamiento oportuno para evitar complicaciones por dicha patología.

En la población de estudio que cumple con los criterios de inclusión establecidos se pudo dilucidar que conforme a la correlación de los niveles séricos de bilirrubina, la edad gestacional (tomado como el principal y más importante factor de riesgo en ambos criterios diagnósticos) y las horas de vida, según los valores estandarizados por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y puestos a consideración en el nomograma de Buthani, los pacientes nacidos con una edad gestacional de 35 a 35,6 semanas, 21 requieren fototerapia y los pacientes nacidos con 36 a 36,6 semanas de gestación, 10 solicitan también dicho

tratamiento, mientras que los 11 pacientes restantes no son considerados para el ingreso a fototerapia. Es importante puntualizar que dentro de los criterios de inclusión descritos en el criterio diagnóstico de la institución antes mencionada no se determina la historia natural de la hiperbilirrubinemia, sin embargo, es un instrumento de diagnóstico muy útil para la toma de decisiones durante las próximas 24 horas además de que, no precisa la evolución natural de la hiperbilirrubinemia neonatal a partir de las 48-72 horas de vida. Los pacientes que precisarán vigilancia serán aquellos que al alta tienen una cifra de bilirrubina sérica  $\geq$  percentil 95. (González-Valcárcel Espinosa et al., 2019).

Por su parte, los parámetros descritos en el criterio diagnóstico según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), 30 de los pacientes que se encasillan en el nomograma específico para una edad gestacional de 35 a 35,6 semanas, requieren fototerapia, 1 paciente no necesita tratamiento y 2 restantes en este grupo requieren un tratamiento más invasivo tal como lo es la exanguíneo transfusión. No obstante, los pacientes que cuentan con una edad gestacional de 36 a 36,6 semanas propiamente con su nomograma respectivo 11 aplican para el ingreso a fototerapia y 1 paciente requiere exanguíneo transfusión. Cumpliendo con una totalidad de 42 pacientes.

Haciendo hincapié en que durante muchos años en la bibliografía pediátrica se ha descrito una fórmula para establecer el umbral de fototerapia a recibir los recién nacidos, que consiste en bilirrubina en micromol / litro = (edad gestacional  $\times$  10) – 100; NICE consideró que era una fórmula que debería utilizarse a partir a  $\geq$ 72 horas posnatales y en los pacientes con una edad gestacional menor a 38 semanas se acordó que el umbral debería ser menor debido a la evidencia que muestra que los niveles de bilirrubina están aumentados durante los primeros días de vida (Totapally & Torbati, 2010).

Por lo anteriormente puesto a consideración es importante resaltar las diferencias marcadas entre los criterios diagnósticos confrontados, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) nos presenta rangos entre horas de vida y niveles séricos de bilirrubina mucho más específicos basados en que, para los bebés de menos de 38 semanas de gestación, el umbral para la fototerapia debía ser calculado a partir de los niveles de bilirrubina total versus edad en horas, con un nomograma específico para cada edad gestacional (de 23 a 37 semanas de gestación) para su correcta correlación; mientras que, la

Academia Americana de Pediatría (AAP) estandariza un solo nomograma con rangos indistintos, tomando como acápite fundamental la fórmula tradicional para cada edad gestacional en donde no se discrimina entre los neonatos prematuros, a término y postérmino. Esta diferencia es lo que permite otra opción de tratamiento tal como la exanguíneo transfusión y no el requerimiento inespecífico de observación de aquellos pacientes que sobrepasa un percentil.

Por lo que, en una población total de 42 pacientes según el criterio diagnóstico de la Academia Americana de Pediatría (AAP) 31 recién nacidos prematuros tardíos de 35 a 36 semanas requieren fototerapia, por su contraparte según el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) 38 pacientes requieren fototerapia, 3 exanguíneo transfusión y uno solo no requiere ninguna clase de tratamiento

Finalmente, con los resultados obtenidos en los diferentes análisis y específicamente con el Chi Cuadrado, de conformidad a lo establecido en la regla de decisión, se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ) y se acepta la hipótesis alterna ( $H_1$ ). Por lo tanto, se acepta la hipótesis alterna ( $H_1$ ): Los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), tienen mayor objetividad diagnóstica para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal en prematuros de 35 a 36 semanas, frente a los criterios propuestos por la Academia Americana de Pediatría (AAP).

## CONCLUSIONES

- El estudio determinó que el criterio con mayor sensibilidad y especificidad para la detección oportuna de hiperbilirrubinemia y la determinación del tratamiento adecuado es el propuesto por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), basado en la actualización de la fórmula tradicional para la correlación entre niveles séricos de bilirrubina y las horas de vida en recién nacidos con una edad gestacional menor a 38 semanas y las primeras 2 horas de vida; dándonos como resultado rangos puntuales en los nomogramas propuestos para cada grupo de edad desde las 23 a 37 semanas de gestación.
- En cuanto a los beneficios que aporta el criterio diagnóstico de la Academia Americana de Pediatría está en consideración las horas de vida del niño como potencial de riesgo para presentar posteriormente hiperbilirrubinemia significativa en 3 niveles: riesgo alto ( $\geq$  percentil 95), riesgo intermedio (percentil 40-95) y riesgo bajo ( $<$  percentil 40). Pese a que, en dicha herramienta no determina la historia natural de la hiperbilirrubinemia es un instrumento de diagnóstico muy útil para la toma de decisiones durante las próximas 24 horas. Por su parte, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) toma en cuenta la transición fisiológica del metabolismo y almacenamiento de bilirrubina durante las primeras 72 horas de vida de los prematuros de 23 y 37 semanas de edad gestacional para la posterior corrección de la fórmula convencional en la que se basan sus nomogramas.
- La implicación de los riesgos que conlleva la prematuridad se debe al anclaje en el complejo bilirrubina- albúmina, ya que, la concentración media de albúmina en el recién nacido a término es de 3.5- 5 mg/dl, por lo que existen suficientes lugares de unión de la albumina para transportar una concentración máxima de bilirrubina de 25-30 mg/dL, y queda un residuo mínimo de bilirrubina no ligada. Sin embargo, a niveles superiores de bilirrubina, los lugares de unión a la albúmina pueden quedar saturados, mayor aún si se trata de un paciente pretérmino en el cual los niveles de albúmina disminuyen conforme a la edad gestacional volviéndose insuficiente, asociado a esto una menor actividad de la

transferasa y a la posible ausencia UDPGA, por lo que, la cantidad de bilirrubina no conjugada aumenta considerablemente. Por lo que se concluye que, menor sea la edad gestacional a la cual se da el nacimiento de un paciente será un predictor del aumento de posibilidades de sufrir patologías asociadas a la falta de desarrollo sistémico.

- Conforme al enfrentamiento de criterios diagnósticos entre la Academia Americana de Pediatría y el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica de Reino Unido (NICE) el tratamiento a seguir con cada paciente se fundamentará en 3 aspectos de importancia nodal tales como la edad gestacional, los niveles séricos de bilirrubina y las horas de vida.

## RECOMENDACIONES

- Basados en una revisión bibliográfica exhaustiva aplicada dentro del presente proyecto de investigación, se considera que el criterio diagnóstico propuesto por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) ,es una herramienta de alto impacto para la detección de hiperbilirrubinemia neonatal y la elección de tratamiento para evitar posibles complicaciones, por lo que debería ser estandarizada a nivel de la comunidad pediátrica, sobre todo en los pacientes prematuros a partir de las 23 hasta las 37 semanas de edad gestacional.
- Las pautas dentro del criterio diagnóstico propuesto por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido, debería incluirse en las guías clínicas del Ministerio de Salud Pública de Manejo del Recién Nacido, además de su difusión y socialización dentro de las casas de salud de nuestro país para la pronta detección y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, dando como beneficio fundamental la preservación de la vida, basado en un curso de desarrollo saludable permitiendo evitar complicaciones neurológicas de apareamiento temprano y tardío.
- En el caso del uso del criterio diagnóstico de la Academia Americana de Pediatría (AAP), el diagnóstico debe ser complementado con la estadificación de hiperbilirrubinemia neonatal descritos según los nomogramas de (NICE), en especial en los recién nacidos prematuros con una edad de vida dentro de las primeras 72 horas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*, 114(1), 297–316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
- Acosta-Torres, S. M., Torres-Espina, M. T., Colina-Araujo, J. A., & Colina-Chourio, J. A. (2012). Utilidad diagnóstica del método de Kramer para la detección clínica de la hiperbilirrubinemia neonatal. *Investigacion Clinica (Venezuela)*, 53(2), 148–156.
- Acuña, M. D., Alonso, M., Álvarez, J., Arguelles, F., Armas, H., Barrio, A., & Bautista, A. (2010). Protocolos Diagnósticos - Terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SGHNP-AEP.
- AMERICAN COLLEGE OF OSTETRICIAN AND GINECOLOGYST. (2013). Nacimientos Prematuros. Committee Opinion 579. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/es)
- Baker, A. (2017). Hepatosplenomegaly. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom)*, 27(5), 247–249. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2017.02.005>
- Bartolo, G. M. (2015). Hepatomegalia.
- Bergmann, Unnur, A., Thorkelsson, & Thordur. (2020). Alvarleg gula hjá nýburum - nýgengi og áhættuþættir. *Læknablaðið*, 2020(03), 139–143. <https://doi.org/10.17992/lbl.2020.03.473>
- Bernal, C. (2013). Estandarización de bilirrubinometro trascutáneo comparado con bilirrubinas séricas en recién nacidos del hospital general Ecatepec las américas Isem.
- Blaz, J. A. (2019a). Hiperbilirrubinemia neonatal asociada al uso de oxitocina, durante el trabajo de parto en el hospital regional de Loreto, 2016–2018. 47. [http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/6351/Joshi\\_Tesis\\_Titulo\\_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/6351/Joshi_Tesis_Titulo_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

- Blaz, J. A. (2019b). Hiperbilirrubinemia neonatal asociada al uso de oxitocina, durante el trabajo de parto en el hospital regional de Loreto, 2016 –2018. 47.
- Ceán, L. (2010). Hepatoesplenomegalia Síndrome mononucleósico.
- Censos., I. N. de E. y. (2019). Estadísticas Vitales. Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. 1–69.
- Cuningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, S. (2011). *Obstetricia de Williams 23a* (G. D. W. Diane M. Twickler (ed.); 23rd ed.). Mc Graw Hill.
- Deweese, W. (1825). *Tratado sobre el tratamiento físico y médico de los niños* (Carey & Lea (eds.); 1st ed.).
- Expósito de Mena, H., & Torres Peral, R. (2016). Hepatoesplenomegalia. 2016, 1–16.
- George F. Smith, M., & Dharmapuri Vidyasagar, M. (1980). Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine (VOL 2.). Mead Johnson Nutritional Division. <http://www.neonatology.org/classics/mj1980/>
- González-Valcárcel Espinosa, M., Raynero Mellado, R. C., & Caballero Martín, S. M. (2019). Ictericia neonatal. *Pediatría Integral*, 23(3), 147–153.
- IMSS. (2019). Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal Guía de Referencia Rápida. Guía de Referencia Rápida Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos, (2018). Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios Contenido. Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2017, 36. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas\\_Sociales/Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios/Cam\\_Egre\\_Hos\\_2017/Presentacion\\_CEH\\_2017.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2017/Presentacion_CEH_2017.pdf)
- Instituto Nacional de Estadística y Censos, (2019). Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios Contenido. Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios

2018, 36. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas\\_Sociales/Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios/Cam\\_Egre\\_Hos\\_2017/Pr esentacion\\_CEH\\_2017.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2017/Pr esentacion_CEH_2017.pdf)

Instituto Nacional de Estadística y Censos, (2018). Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2017. Instituto Nacional de Estadística y Censos, 6, 1–65. [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion\\_y\\_Demografia/Nacimientos\\_Defunciones/2017/Presentacion\\_Nac\\_y\\_Def\\_2017.pdf](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/2017/Presentacion_Nac_y_Def_2017.pdf)

Jarrett, P., & Scragg, R. (2017). A short history of phototherapy, Vitamin D and skin disease. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 16(3), 283–290. <https://doi.org/10.1039/c6pp00406g>

Kliegman, R. M., & Stanton, B. F. (2011). Pediatría. In R. Stanton, Bonita F, Geme, Joseph, Schor, Nina, Berhman (Ed.), *Tratado de Pediatría* (20th ed.). Elsevier.

Knudsen, A. (1990). The cephalocaudal progression of jaundice in newborns in relation to the transfer of bilirubin from plasma to skin. *Early Human Development*, 22(1), 23–28. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(90\)90022-B](https://doi.org/10.1016/0378-3782(90)90022-B)

Kramer, L. I. (1969). Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn. *American Journal of Diseases of Children*, 118(3), 454–458. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1969.02100040456007>

Lauer, B. J., & Spector, N. D. (2011). Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatrics in Review*, 32(8), 341–349. <https://doi.org/10.1542/pir.32-8-341>

Miranda, M. G. (1962). Ictericia y el metabolismo de la bilirrubina nuevos conceptos. 2(3).

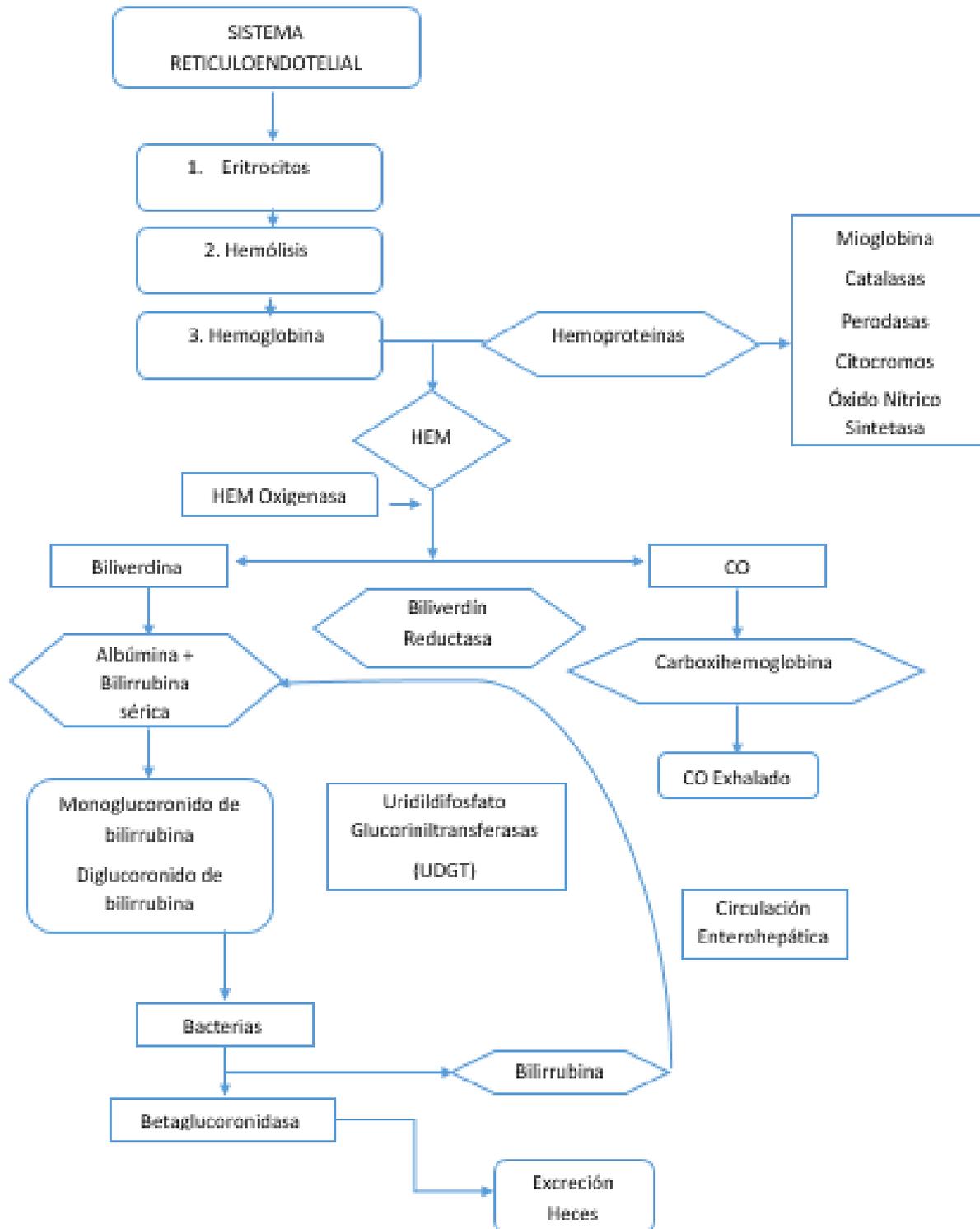
Nazer, J., & Ramirez, R. (2003). *NEONATOLOGÍA Primera Edición Editores* (J. Nazer & R. Ramirez (eds.); 1era ed.). Editorial Universitaria.

- Nguyen, T. T., Zhao, W., Yang, X., & Zhong, D. N. (2020). The relationship between hyperbilirubinemia and the promoter region and first exon of UGT1A1 gene polymorphisms in Vietnamese newborns. *Pediatric Research*, June 2019, 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0825-6>
- Olusanya, B. O., Kaplan, M., & Hansen, T. W. R. (2018). Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 2(8), 610–620. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30139-1)
- Pediatría, O. L. A. D. E., Sánchez-Gabriel, M. D. S., Luis, J., Castellanos, L., Benavente, I., Mu, A. P., Rite, S., Ruiz, C. W., Sanz, E., Sánchez, M., Comisión, D., Neonatología, D., De, D. E., & Espa, S. (2017). Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. xx. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.006>
- POLYN, R., ABMAN, S., ROWITCH, D., BENITZ, W., & FOX, W. (2017). *Neonatal Physiology (Volume 1)*. Elsevier.
- PUNT, A., & SCHIPPERS, B. (1956). The influence of light on the acetylcholine-contracture. *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*, 5(2), 215–216.
- Rana, N., Ranneberg, L. J., Målvist, M., Ashish, K. C., & Andersson, O. (2019). Delayed cord clamping was not associated with an increased risk of hyperbilirubinaemia on the day of birth or jaundice in the first 4 weeks. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 109(1), 71–77. <https://doi.org/10.1111/apa.14913>
- Romero-maldonado, S., Blaz-rodíguez, A. U., Ascencio-mujica, B. M., Villalobos-alcazar, G., & C, A. M. D. L. (2003). *Artemisa*. 17(3), 133–145.
- Sabillón, F. (1998). Ictericia Asociada a la Lactancia Materna. *Honduras Pediátrica*, 19(2), 1–3. <http://www.bvs.hn/RHP/pdf/1998/pdf/Vol19-2-1998-9.pdf%0>  
[http://www.encolombia.com/lactancia\\_plan37.htm](http://www.encolombia.com/lactancia_plan37.htm)

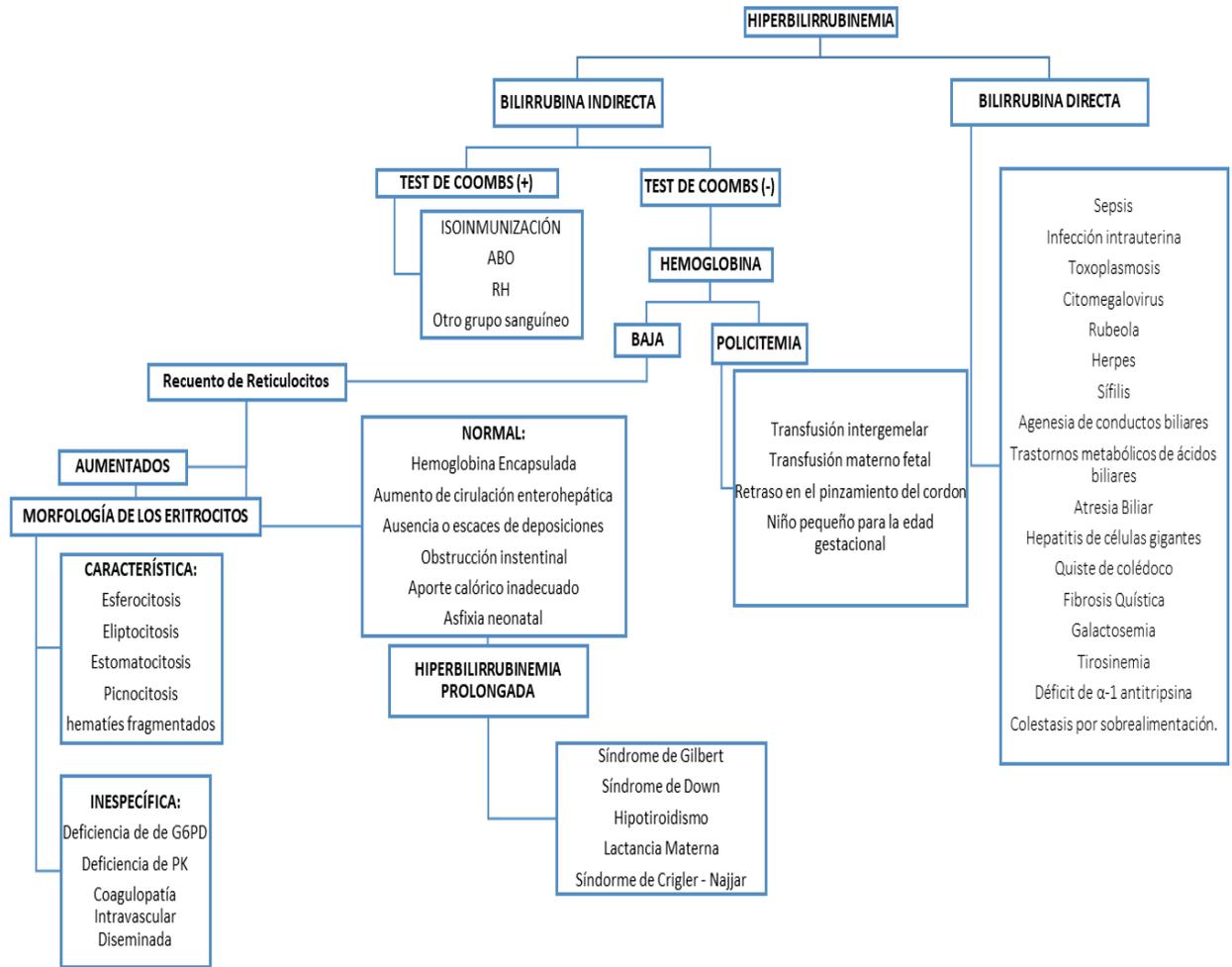
- SANTANA, C. C. (2011). Evaluación de la hiperbilirrubinemia como factor de riesgo de hipoacusia neurosensorial en el programa de Screening universal de hipoacusia infantil del complejo hospitalario universitario insular materno infantil de gran canaria entre los años 2007 al 20.
- Singhi, S., & Singh, M. (1978). oxytocin-induced neonatal hyperbilirubinaemia. November 1977, 400–402.
- Sociedad Argentina de Pediatría. (2020). Consenso de hiperbilirrubinemia del primer trimestre de la vida. 118(1), 12–49.
- SOLA, A. (2011). Cuidados neonatales. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (1st ed., Vol. 53, Issue 9). EDIMED. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Stafford, E. (1643). Carta a John Winthrop.
- Totapally, B. R., & Torbati, D. (2010). Neonatal jaundice. *International Pediatrics*, 20(1), 47–54. [https://doi.org/10.5005/jp/books/12789\\_104](https://doi.org/10.5005/jp/books/12789_104)
- Wiener lab. (2000). Bilirrubina. *Manual*, 1–3. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9113-207-3/00002-3>
- Wong, R. J., Bhutani, V. K., Abrams, S. A., & Melanie, S. (2020). Unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants : Management. 1–28.

## Anexos

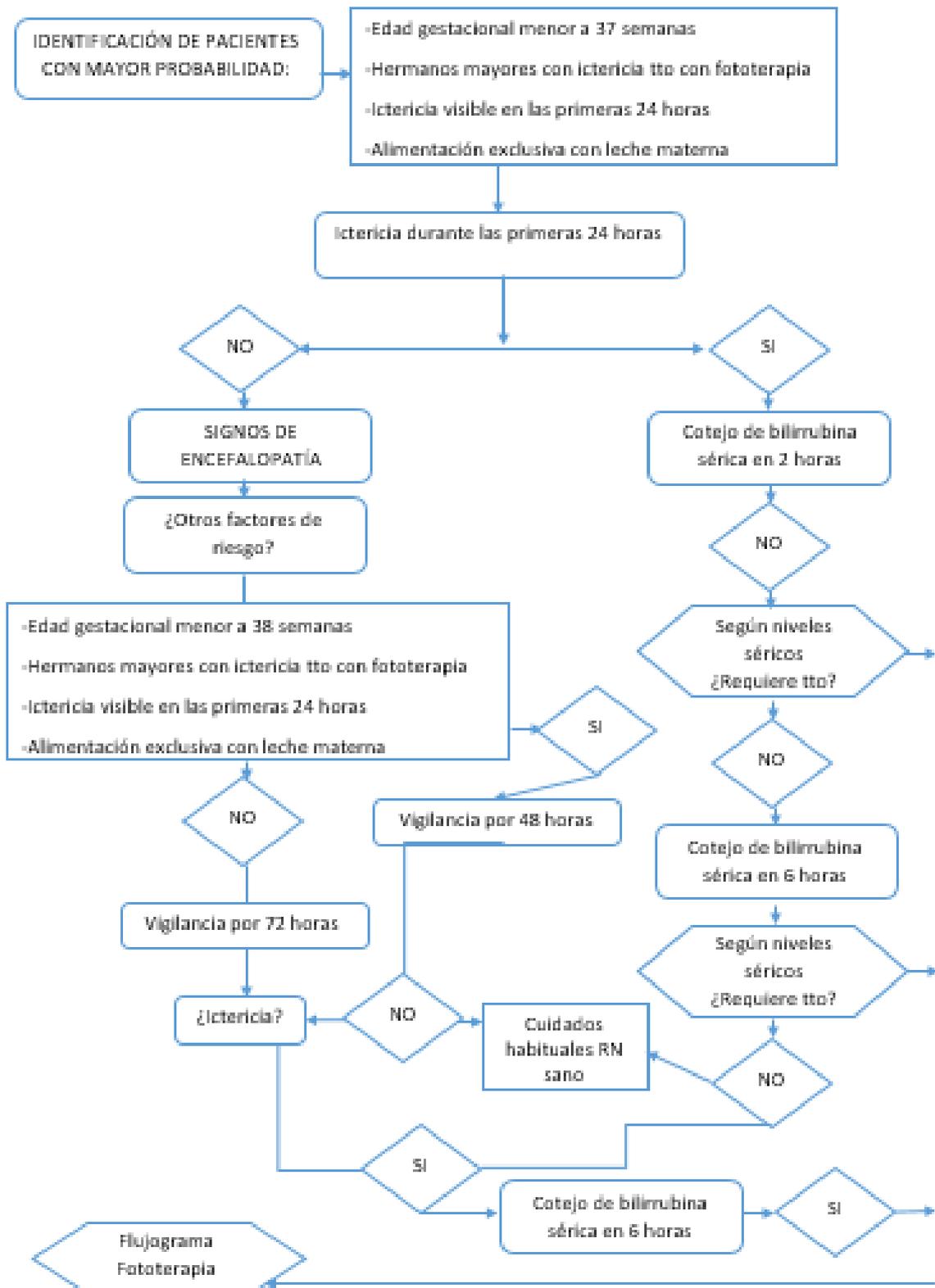
Anexo 1: METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA (Lauer & Spector, 2011)



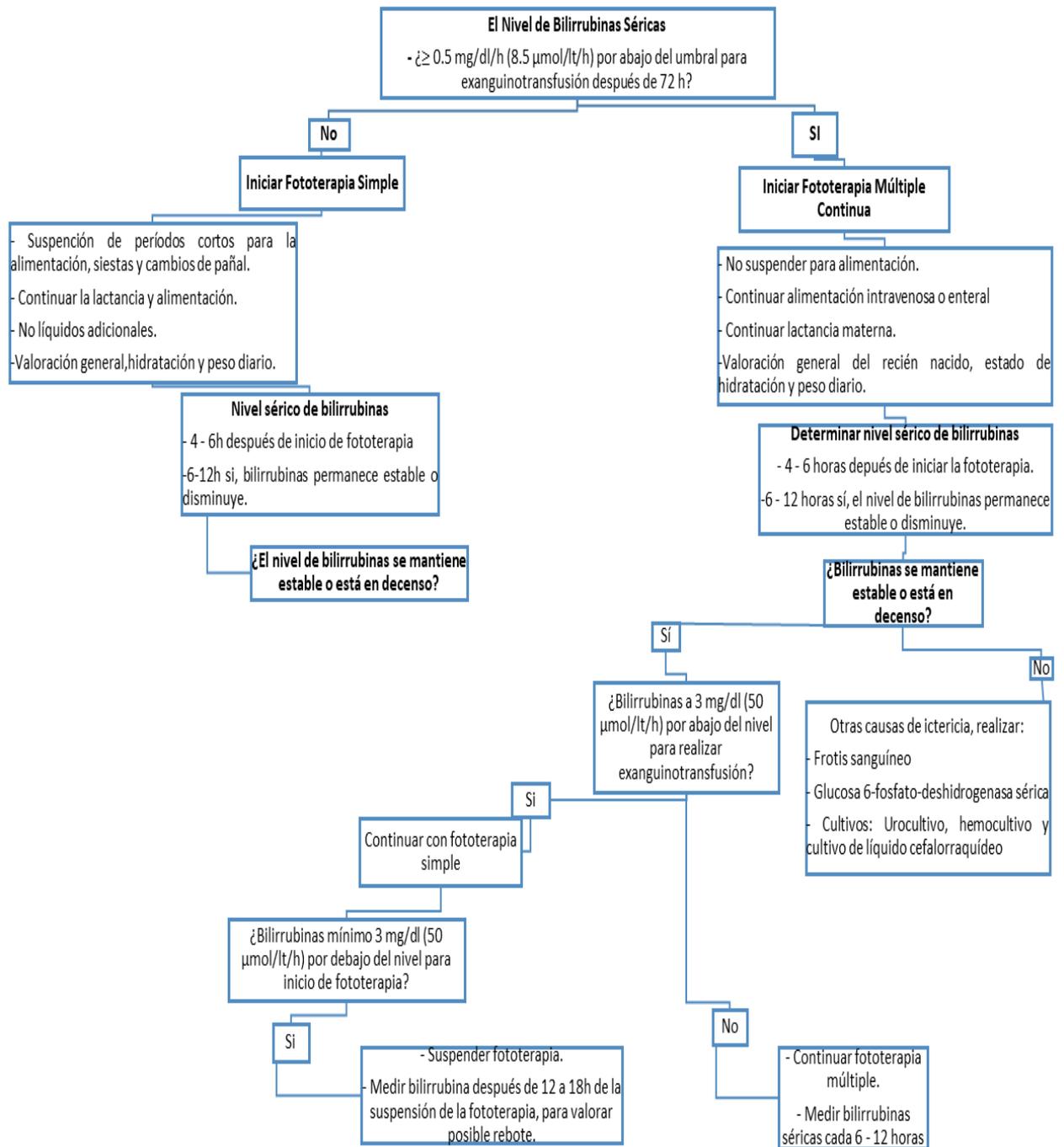
Anexo 2: Causas etiológicas de la hiperbilirrubinemia a partir de la bilirrubina directa o indirecta. (Kliegman & Stanton, 2011)



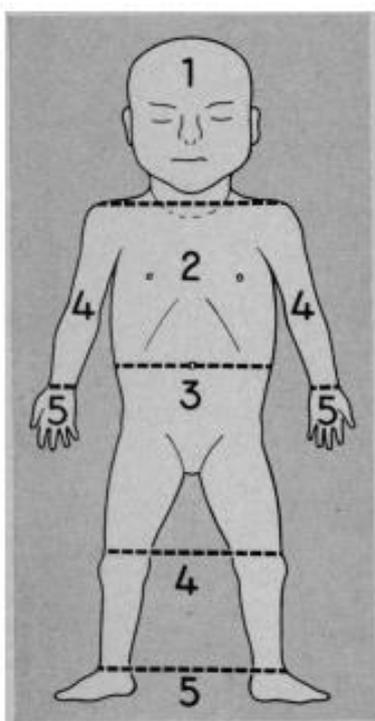
Anexo 3: Diagnóstico de Ictericia (IMSS, 2019)



Anexo 4: Fototerapia (IMSS, 2019))

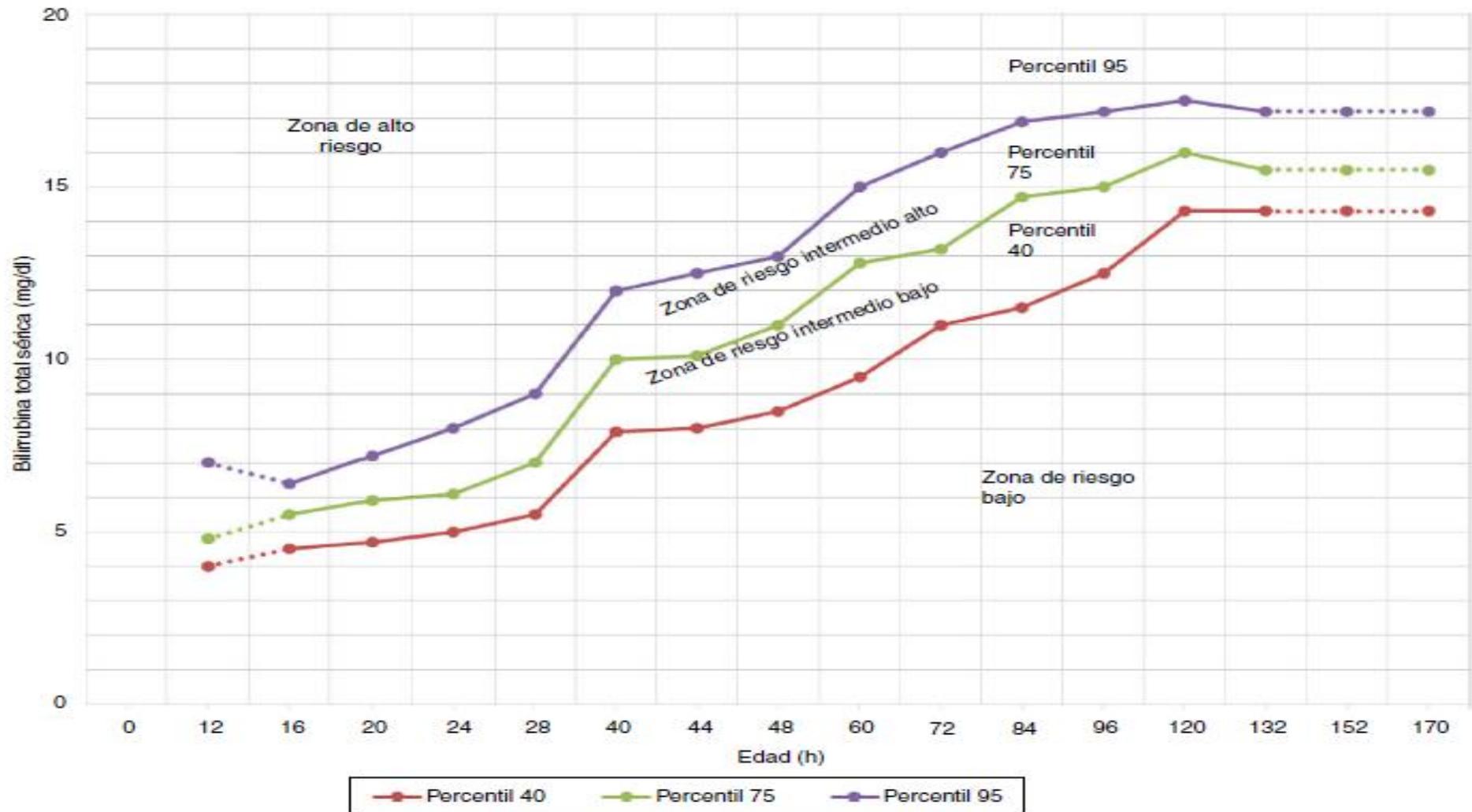


Anexo 5: Zonas de Kramer (Kramer, 1969); (IMSS, 2019)



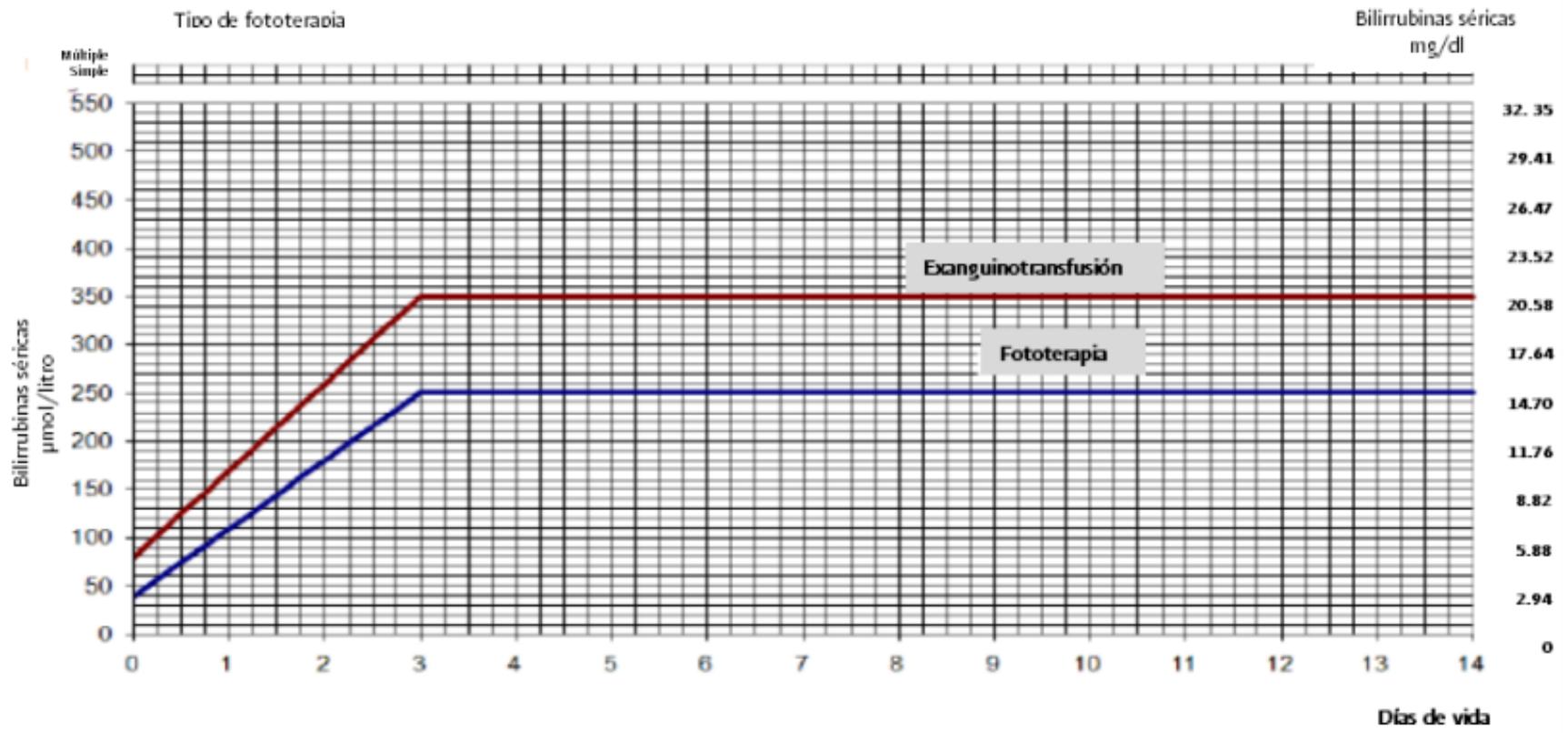
ZONAS	DEFINICIÓN	VALORES SÉRICOS DE BILIRRUBINA TOTAL
ZONA 1	Cabeza y Cuello	5.8 md/dl (100 $\mu$ mol/l)
ZONA 2	Parte superior del tronco hasta el ombligo	8.8 md/dl (150 $\mu$ mol/l)
ZONA 3	Parte inferior del tronco desde el ombligo hasta las rodillas	11.7 md/dl (200 $\mu$ mol/l)
ZONA 4	Brazos y piernas	14.7 md/dl (250 $\mu$ mol/l)
ZONA 5	Palmas y plantas	> 14.7 md/dl (> 250 $\mu$ mol/l)

Anexo 6: Nomograma de Bhutani para designación del riesgo entre 2.840 recién nacidos (RN) sanos con  $\geq 36$  semanas de gestación y peso natal  $\geq 2.000$  g, o con  $\geq 35$  semanas de gestación y peso natal  $\geq 2.500$  g, basado en los valores de bilirrubina séricos específicos por hora. (AAP / Subcommittee on Hyperbilirubinemia, 2004)



Anexo 7: Nomograma de NICE para aplicación de fototerapia y exanguíneo transfusión en pacientes de 35 semanas de edad gestacional. (Totapally & Torbati, 2010)

Nombre del recién nacido \_\_\_\_\_ Cuna \_\_\_\_\_  
 Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Horas de vida \_\_\_\_\_ Coombs directo \_\_\_\_\_ Semanas de gestación **35**

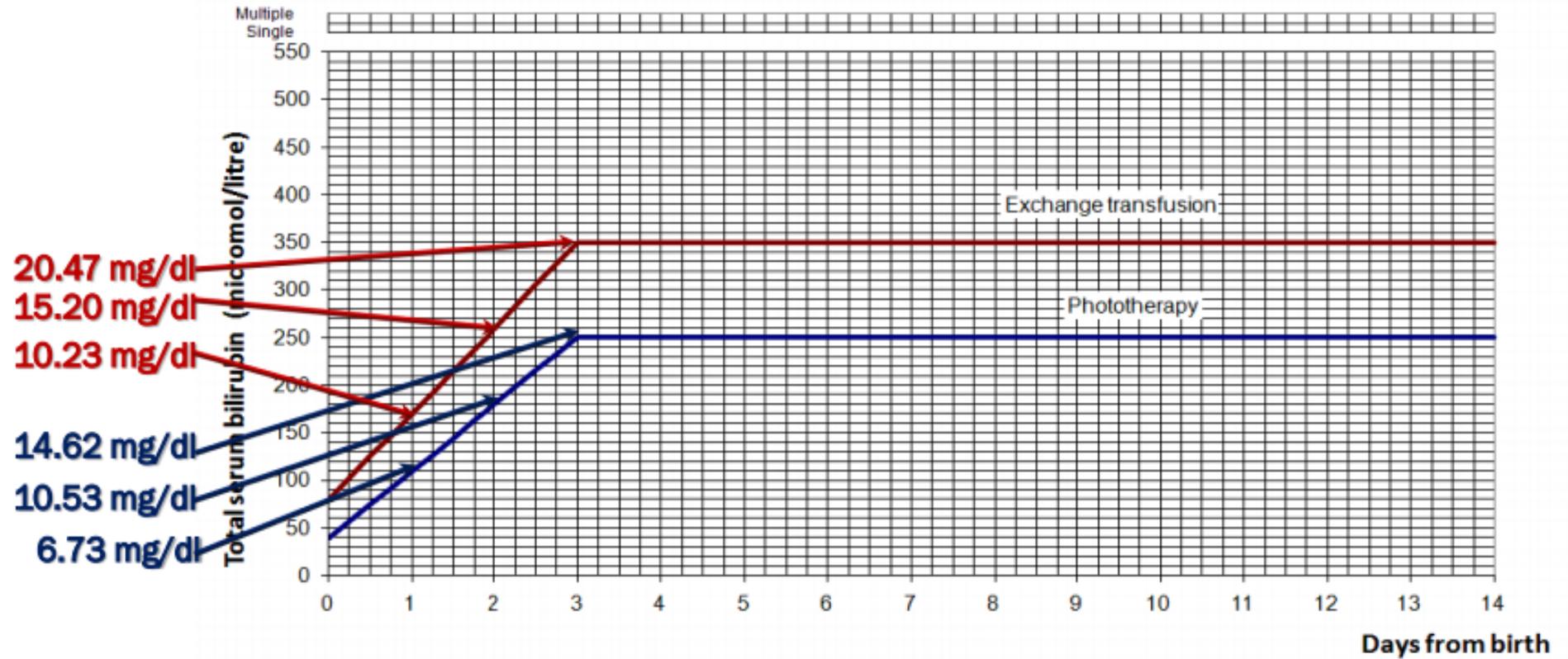


Recién nacido: Grupo sanguíneo \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_      Madre: Grupo sanguíneo \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

Anexo 8: Tratamiento de fototerapia según los criterios de NICE acorde a los niveles séricos de bilirrubina y el nomograma propuesto

EG: 35 sem

Shade for phototherapy

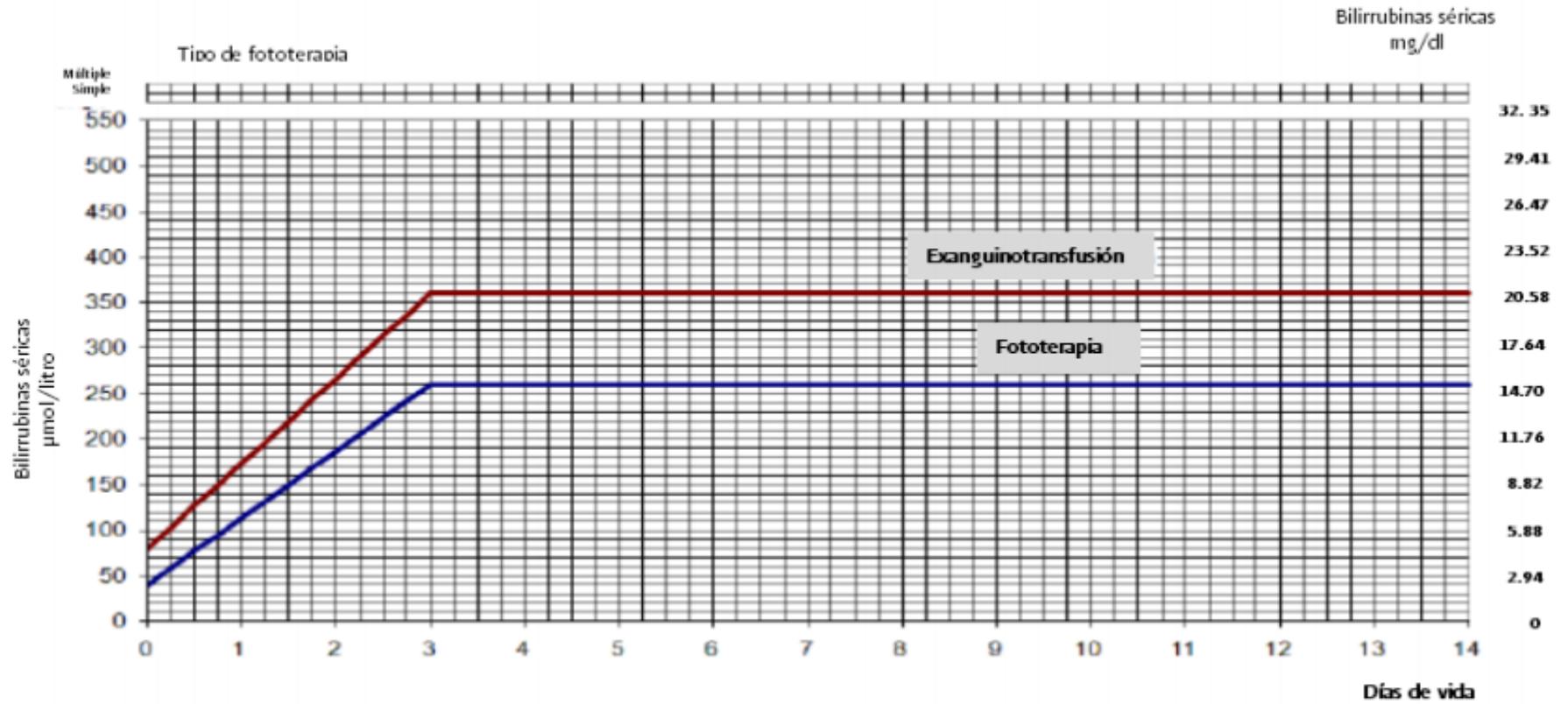


$\text{mmol/L} / 17.1 = \text{mg/dl}$

Anexo 9: Nomograma de NICE para aplicación de fototerapia y exanguíneo transfusión en pacientes de 36 semanas de edad gestacional. (Totapally & Torbati, 2010)

Nombre del recién nacido \_\_\_\_\_ Cuna \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ Horas de vida \_\_\_\_\_ Coombs directo \_\_\_\_\_ Semanas de gestación **36**



Recién nacido: Grupo sanguíneo \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

Madre: Grupo sanguíneo \_\_\_\_\_ Rh \_\_\_\_\_

Anexo 10: Diagnóstico de Ictericia (IMSS, 2019)

