



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“Hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el  
Instituto Nacional de Pediatría”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

P R E S E N T A :

**DRA. PAULINA PARRA MORONATTI**

TUTOR DE TESIS:

**M en C. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA NEONATAL EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**



**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ  
PROFESOR TITULAR**



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**M en C. CARLOS LÓPEZ CANDIANI  
TUTOR DE TESIS**

## AGRADECIMIENTOS

A *Dios*, por acompañarme e iluminar mi camino en todo momento.

A *Luis*, por todo el amor y apoyo incondicional. Gracias

A mi *madre*, por ser mi fortaleza y ejemplo a seguir.

A mi *padre*, por sus consejos, comprensión y apoyo en todos los proyectos de mi vida.

A mis *hermanos*, Marcos, Mario y Daniela por sus palabras de aliento, apoyo y cariño.

A mi *asesor* el Dr. Carlos López, por la confianza y paciencia para terminar este proyecto

A los *niños* por permitirme aprender a través de ellos y enseñarme a sonreír ante las adversidades de la vida.

# ÍNDICE

1. Resumen .....	1
2. Antecedentes .....	2
3. Justificación .....	9
4. Pregunta de Investigación .....	10
5. Objetivos .....	11
6. Tipo de estudio .....	11
7. Criterios de inclusión .....	11
8. Criterios de exclusión .....	11
9. Material y métodos .....	12
10. Definiciones operacionales .....	13
11. Consideraciones éticas .....	14
12. Análisis estadístico .....	15
13. Resultados .....	15
14. Discusión .....	21
15. Limitaciones del estudio .....	33
16. Conclusiones .....	33
17. Anexo .....	34
18. Referencia Bibliográfica.....	35

## RESUMEN

**Introducción:** La ictericia se define como la coloración amarilla de la piel y escleróticas debida a la fijación de la bilirrubina en el tejido subcutáneo, puede ocurrir de forma fisiológica o bien ser la manifestación de un proceso patológico; dicha enfermedad, es la principal causa de reingreso al área de neonatología y una de las primeras diez causas de morbilidad en los neonatos.

**Objetivos:** a) Conocer las causas de la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 5 años (2004-2009), de acuerdo al expediente clínico. b) Investigar los factores asociados a ictericia.

**Diseño:** Estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico.

**Criterios de inclusión:** Recién nacidos (0 a 28 días) que fueron egresados del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta (patológica), además de haber sido hospitalizados entre el 1° de septiembre de 2004 y el 31 de agosto de 2009.

**Criterios de exclusión:** Expedientes clínicos con información incompleta, pacientes con ictericia fisiológica y pacientes con colestásis.

**Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes de 0 a 28 días de vida, que cursaron con hiperbilirrubinemia indirecta, egresados del Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido del 1 de septiembre de 2004 al 31 de agosto de 2009. Se incluyeron 473 casos de los cuales, obtuvimos mediante la revisión del expediente clínico: las variables demográficas, antecedentes, manifestaciones, datos de laboratorio y gabinete, tratamiento y evolución.

**Análisis estadístico:** Los datos se procesaron en el programa SPSS versión 15. Las variables cuantitativas se expresan en mediana y valores mínimos y máximos. Las variables dicotómicas se expresan en frecuencias y/o porcentajes y las nominales politómicas en porcentajes.

Se aplicó la  $\chi^2$  de Pearson para buscar asociación entre algunas variables independientes y la presencia de ictericia intensa, con valores de bilirrubina indirecta mayor de 20 mg/dL, valores mayores de 30 mg/dL y con exsanguinotransfusión, considerando diferencias significativas un valor de  $p$  menor a 0.05; se calculó la razón de momios y su intervalo de confianza al 95%. Sólo se anotaron las variables con significancia estadística.

**Resultados:** Se incluyeron 473 pacientes, 183 mujeres y 290 varones; 178 pacientes (37.6%) fueron prematuros. Los factores de riesgo para ictericia encontrados con mayor frecuencia fueron la alimentación exclusiva con leche humana, la prematurez, el ayuno, la sepsis y la dificultad respiratoria. 26.6% de los pacientes tuvieron una pérdida del peso a su ingreso mayor al 10% respecto del peso al nacer. La bilirrubina máxima alcanzada tuvo una mediana de 16.89 mg/dL (5 a 49.6). En 81 casos (17.1%) no pudo identificarse un factor etiológico de la ictericia; en 214 casos (45.2%) se identificó más de una causa suficiente para el desarrollo de la misma.

Se documentó isoinmunización por prueba de Coombs o por Eluído sólo en 62 casos (13.1%). En 88 pacientes (18.6%) se realizó exsanguinotransfusión. En 12.1% de toda la muestra se reportó hipoacusia de grado variable, mediante potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. Sólo falleció un paciente (0.2%) a causa de hiperbilirrubinemia severa.

**Conclusiones:** Las principales causas de hiperbilirrubinemia indirecta (HI) neonatal son: la alimentación con seno materno exclusivo, seguida de prematurez y ayuno. La isoinmunización materno fetal, el antecedente de ictericia en hermanos y la presencia de hemólisis se asociaron a hiperbilirrubinemia severa y a la realización de exanguinotransfusión.

## **ANTECEDENTES**

La descripción científica de la ictericia al parecer, inició en 1785 con Thimoteé. En 1847 Hervieux describió la ictericia cerebral. Posteriormente, en 1875 Orth publicó a un neonato icterico. En 1903 Schmorl introdujo el término Kernicterus. Lo anterior, nos lleva a concluir, que a través del tiempo se han presentado muchos estudios sobre la ictericia neonatal.<sup>1</sup>

La ictericia se define como la coloración amarilla de la piel y escleróticas, debida a la fijación de bilirrubina en el tejido subcutáneo, se observa en los neonatos cuando la bilirrubina sérica total es de más de 5mg/100ml. Este padecimiento, se presenta aproximadamente en el 60-70% de los recién nacidos de término y 80% de los pretérmino.<sup>2</sup> Puede ocurrir en forma fisiológica o ser la manifestación de un proceso patológico, por lo que se debe tener cuidado en la evaluación de un recién nacido con esta enfermedad.

Se utiliza el término hiperbilirrubinemia para indicar concentraciones de bilirrubina sérica superiores a los valores normales, que para el adulto que son hasta de 1.5mg/100 ml.<sup>3</sup>

### **Metabolismo de la bilirrubina**

La bilirrubina deriva en un 70 a 75% de la hemoglobina de los eritrocitos, y en menor cantidad, de la mioglobina, la catalasa, los citocromos y el triptófano pirrolidasa.

En el sistema retículo-endotelial el factor hem se separa de la globina, éste, por acción de la enzima hemoxigenasa se transforma por oxidación en biliverdina,

produciéndose además monóxido de carbono que se elimina por los pulmones y hierro libre que puede ser reutilizado en la síntesis de hemoglobina. La biliverdina, por medio de la biliverdina reductasa (NADPH), se convierte en bilirrubina. Esta bilirrubina se denomina indirecta o no conjugada y es un anión liposoluble y tóxico en su estado libre. La albúmina, capta dos moléculas de bilirrubina indirecta, la primera se une fuertemente a la bilirrubina, pero la segunda tiene una unión lábil y puede liberarse fácilmente en presencia de factores exógenos o endógenos que compiten con esta unión y liberan bilirrubina en forma libre a la circulación, la cual, penetra fácilmente al sistema nervioso causando encefalopatía. Al llegar la bilirrubina a los sinusoides hepáticos se separa de la albúmina e ingresa al hepatocito, ahí se une a las proteínas “Y” (ligandina, glutathion S transferasa) y “Z”, mediante las cuales se transporta al retículo endoplásmico liso, donde se lleva a cabo la conjugación mediante la uridín difosfoglucuronil transferasa (UDPGT), formándose monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina. La bilirrubina ya conjugada o directa es un compuesto hidrosoluble, que se excreta por el árbol biliar y penetra en el tracto gastrointestinal para eliminarse por las heces, normalmente la bilirrubina directa no es reabsorbida por el intestino a menos que se transforme nuevamente en bilirrubina no conjugada por acción de la enzima betaglucuronidasa. La reabsorción de la bilirrubina a través del tracto gastrointestinal y la nueva distribución hasta el hígado para una reconjugación se denomina circulación enterohepática. Las bacterias intestinales pueden disminuir la circulación enterohepática de la bilirrubina convirtiendo la bilirrubina conjugada en urobilinógeno <sup>2, 4-9</sup>



## **Ictericia fisiológica**

El 90% de los neonatos tienen bilirrubina mayor a la de un adulto; del 25 al 60% presentan ictericia clínica en la primera semana, y en los tres primeros días de vida todos tienen cifras fisiológicas de bilirrubina de 5 a 12 mg/dl. Aparece a partir del 2do día de vida, la hiperbilirrubinemia es exclusivamente a expensas de la indirecta y el incremento diario no debe ser superior a 5 mg /dl, es benigna y autolimitada. La incidencia de ictericia en el neonato de término es del 60 a 70% y se alcanzan niveles máximos de bilirrubina entre los 3 a 5 días de vida <sup>6</sup>, en el pretérmino la incidencia es del 80% en los tres primeros días de vida.<sup>4,10</sup> Las causas de ictericia fisiológica son las siguientes: elevada producción de bilirrubina, disminución de la vida media de los eritrocitos (90 días), ausencia o escasa flora bacteriana, disminución en la actividad de la enzima uridil difosfogluconil transferasa, aumento en la reabsorción y captación defectuosa debido a disminución de la ligandina y de la unión de las proteínas “Y” y “Z” con otros aniones.<sup>11,12</sup>

## **Ictericia Patológica**

La ictericia se considera patológica en caso de que cumpla con alguno de los siguientes criterios:

- Ictericia en las primeras 24 horas de vida.
- Bilirrubina total que incremente más de 0.5mg/dl por hora o 5mg/dl por día.
- Bilirrubina indirecta superior a 12 mg/dl en niños de término.
- Ictericia presente después de los primeros 15 días de vida.
- Si existe hemólisis aguda o si persiste por más de 10 días en un niño de término o por más de 21 en uno de pretérmino.<sup>3, 10</sup>

La hiperbilirrubinemia indirecta es una de las primeras 10 causas de morbilidad en los neonatos, destacando que en los primeros 7 días de vida el 75% de readmisiones hospitalarias es por ictericia,<sup>10,15</sup> por ello se deben reconocer los factores de riesgo asociados, los cuales pueden ser maternos, perinatales o neonatales:<sup>16, 17</sup>

#### Factores Maternos

- Grupo étnico
- Diabetes mellitus
- Incompatibilidad a grupo o Rh
- Seno materno exclusivo

#### Factores Perinatales

- Cefalohematoma
- Hemorragia subgaleal o intraventricular
- Equimosis
- Infecciones
- Asfixia perinatal

#### Factores Neonatales

- Prematurez
- Alteraciones genéticas: Síndrome de Gilbert, Crigler-Najjar, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvato cinasa, deficiencia de hexocinasa, porfiria congénita, defectos estructurales de los eritrocitos (esferocitosis, eliptocitosis, etc.)

- Policitemia
- Medicamentos: estreptomicina, cloranfenicol
- Baja ingesta de leche materna
- Peso bajo al nacer
- Pérdida de peso de más del 15% en la primer semana de vida en prematuros
- Nacimiento por cesárea
- Retraso en la expulsión de meconio
- Sepsis
- Hipotiroidismo
- Dosis elevadas de vitamina K.

Algunas patologías asociadas a hiperbilirrubinemia indirecta son: apnea, taquipnea transitoria, enfermedad de Hirschprung, encefalopatía hipóxico-isquémica, enterocolitis necrozante y enfermedad por membranas hialinas.<sup>4, 18</sup>

El exceso de bilirrubina indirecta, la cual es liposoluble, penetra fácilmente al sistema nervioso central e interfiere con la síntesis de DNA, inhibe la síntesis de proteínas, produce edema axonal, interfiere con las señales neuroexcitatorias y de conducción nerviosa (principalmente en el nervio auditivo) e inhibe la captación de tirosina, todo esto, produce cambios bioquímicos que dañan a la célula neuronal.<sup>16</sup> La encefalopatía por bilirrubina se puede presentar con cifras de bilirrubina de 18 a 20 mg/dl; sin embargo, no existen valores exactos de bilirrubina que determinen con exactitud si habrá o no daño neurológico. Esta complicación también incrementa la estancia intrahospitalaria.<sup>18-21</sup>

Asimismo, se han documentado alteraciones neurológicas y de la vía auditiva.<sup>21-26</sup> La hipoxemia, hipercarbia y alteraciones osmolares aumentan el riesgo de que la bilirrubina penetre en el cerebro y cause toxicidad.<sup>5, 12</sup> La encefalopatía en la fase aguda se presenta en las primeras semanas después del nacimiento, se manifiesta por hipotonía muscular, succión débil, somnolencia y en ocasiones convulsiones, la fase intermedia está caracterizada por estupor moderado, irritabilidad e hipertonía (se manifiesta por retrocolis y opistótonos), pueden presentar fiebre y llanto agudo que alterna con periodos de somnolencia e hipotonía. Los datos de encefalopatía y la disminución en la velocidad de conducción acústica pueden ser reversibles si se instala un tratamiento rápido. En la fase avanzada, el daño causado al sistema nervioso central es probablemente irreversible, se caracteriza por rechazo al alimento, retrocolis y opistótonos exagerados, apnea, fiebre, estupor o coma, crisis convulsivas y en algunas ocasiones la muerte.<sup>27</sup> El término kernicterus, es utilizado cuando la toxicidad de la bilirrubina ha causado daños crónicos y permanentes, en esta fase se desarrolla parálisis cerebral, disfunción auditiva, displasia dental y parálisis de la mirada.<sup>27</sup> En últimas fechas, se ha notado un incremento en los neonatos con hiperbilirrubinemia que acuden con datos de encefalopatía; desconocemos si el incremento es real o ahora se busca intencionadamente.

El tratamiento es con fototerapia, exanguinotransfusión ó ambas. La Academia Americana de Pediatría publicó en 2004, las guías para el manejo de esta patología, con las cuales, se pretende disminuir el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa y sus complicaciones.<sup>27</sup>

Aunque en la mayor parte de los casos de ictericia neonatal no tiene trascendencia la etiología, debido a que no siempre hay hemólisis excesiva y el tratamiento con fototerapia es efectivo, disminuyendo así la posibilidad de complicaciones neurológicas,

es conveniente profundizar en el estudio diagnóstico, ya que en los últimos años se ha reportado un incremento en la encefalopatía por bilirrubina, la cual puede ser consecuencia de alta temprana en los cuñeros.

Asímismo, debido a que las secuelas neurológicas son muy graves, debemos conocer las causas más frecuentes en nuestro medio para identificarlas a tiempo y poder brindar un tratamiento oportuno.

Desafortunadamente en México, no se cuenta con una estadística nacional en la cual se reporte la incidencia, etiología y complicaciones de la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal, ya que se revisaron los registros de la Secretaría de Salud, sin encontrarse datos relacionados con el tema, además se revisaron los registros de las Tesis de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) en los que se incluyera en el título el término: ictericia o hiperbilirrubinemia. Del mencionado registro, la tesis más antigua data del año 1923. Se encontraron un total de 98 tesis, de las cuales, 63 estaban relacionadas con hiperbilirrubinemia indirecta neonatal y de éstas, sólo 11 son estudios sobre etiología o incidencia de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal, el resto se refieren a tratamiento y complicaciones. Cabe destacar, que en los últimos diez años sólo hay 3 tesis sobre el tema en análisis y de éstas el estudio realizado con mayor número de pacientes fue el del Hospital Infantil Privado con 67 pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

La hiperbilirrubinemia es la patología más frecuente en Neonatología. Tan solo en el año 2006 se atendieron en el departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría 135 neonatos con ictericia de 330 egresos (41%); no en todos fue el diagnóstico principal, pero en 86 casos sí lo fue. Su etiología varía de una población a otra, no obstante, en los últimos años se ha notado un incremento en neonatos amamantados exclusivamente (secundario a programas de lactancia exclusiva) sin otros factores de riesgo asociados; por otro lado, se han disminuido los casos por isoimmunización lo que ha llevado a disminución en la realización de exsanguinotransfusión. ¿Qué tan frecuente es la ictericia secundaria a deprivación hídrico-calórica? ¿Qué tanto ha disminuido la isoimmunización? La respuesta actual sólo se puede hacer por la percepción personal, pero en una institución de enseñanza de la pediatría debemos tener muy claras estas respuestas dado que tienen implicación en el estudio y tratamiento de los niños con ictericia, causa primera de consulta neonatal y de rehospitalización después del egreso de niños aparentemente sanos de cuneros fisiológicos.

Por otra parte, las causas de ictericia dependen mucho de las características de la población; en otros países se refiere como causa frecuente, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, situación que se observa en México excepcionalmente.

¿Por qué se quiere hacer el estudio? Porque hay un desconocimiento en la proporción de causas de hiperbilirrubinemia, siendo que ésta representa la patología más frecuente de atención neonatal. Es pertinente aclarar, que no en todos los casos se logra determinar el diagnóstico etiológico y únicamente se puede determinar que no es hemolítica.

Aunado a lo anterior, el único estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría sobre este tema fue en 1988, el cual fue retrospectivo a dicho año.

¿Para qué se quiere hacer? Para establecer un diagnóstico situacional de la entidad patológica en este INP y así normar criterios de estudio que nos permitan realizar un mejor abordaje y tratamiento oportuno.

Este proyecto retrospectivo se pretende elaborar como punto de partida exploratorio para realizar estudios prospectivos en neonatos ictericos, siguiendo una cohorte.

¿A quién beneficia el estudio? A los pacientes, ya que, si como resultado del estudio cambian los criterios, cambiará también la forma de abordaje, asimismo beneficia al servicio de Neonatología, ya que generará conocimiento y quizá una nueva ruta diagnóstica.

A pesar de que la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal es un tema muy estudiado en todo el mundo y ocupa las principales causas de hospitalización en el área de neonatología, en México no contamos con programas de evaluación en salud que permitan conocer la situación real de la morbi-mortalidad neonatal.

Con base a estas consideraciones, nos pareció conveniente hacer un estudio en el que se pueda identificar las principales causas de hiperbilirrubinemia neonatal en un hospital de tercer nivel, así como los factores de riesgo asociados.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las causas de ictericia en recién nacidos atendidos en el INP?

## **OBJETIVOS**

- Conocer las causas de la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 5 años (2004-2009) de acuerdo al expediente clínico.
- Investigar los factores asociados a ictericia intensa.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1) Recién nacidos (0 a 28 días) que fueron egresados del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta (patológica).
- 3) Haber sido hospitalizado entre el 1° de septiembre de 2004 y el 31 de agosto de 2009.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1) Expedientes clínicos con información incompleta.
- 2) Pacientes con ictericia fisiológica.
- 3) Colestásis.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se buscó en la base de datos de egresos hospitalarios del departamento de neonatología, el número de registro de los pacientes que cursaron con ictericia del 1º de septiembre de 2004 al 31 de agosto de 2009. Se localizaron los expedientes en el archivo clínico y se encontraron 504 expedientes, los cuales fueron revisados por el investigador para seleccionar sólo aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. La información se vació en una hoja de recolección de datos (anexa).

Las variables analizadas fueron: edad gestacional, edad de vida extrauterina al inicio de la ictericia y al ingreso hospitalario, peso al nacer, peso al ingreso, género, nacionalidad de los padres, madre con diabetes o preeclampsia, pérdida de peso patológica, lactancia materna, ayuno, equimosis, policitemia, baja ingesta oral, cefalohematoma, vía de nacimiento, retraso en la expulsión de meconio, enfermedad de Hirschprung, hipotiroidismo congénito, historia de ictericia familiar, incompatibilidad a grupo ABO o a Rh, hemorragia intraventricular, sepsis, encefalopatía hipóxico-isquémica, dificultad respiratoria, enterocolitis necrosante, nutrición parenteral, hemólisis, encefalopatía por bilirrubina, tratamiento, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y días de fototerapia.

En 5 casos, el expediente estaba incompleto y no permitió obtener la información necesaria por lo que se excluyeron. De los 499 casos restantes, se excluyeron 25 por considerar que la cifra máxima de bilirrubina sérica se mantuvo en nivel fisiológico y probablemente se aplicó fototerapia por tener algún factor de riesgo que incrementara las cifras, evitando así estar en un nivel patológico. También se excluyó un caso en el que predominó colestásis. Se incluyeron 473 casos de los cuales obtuvimos las variables

demográficas, antecedentes, manifestaciones, datos de laboratorio y gabinete, tratamiento y evolución.

Se consideró ictericia fisiológica en aquellos neonatos nacidos a término cuando no existieron factores asociados conocidos que generan ictericia y las cifras de bilirrubina sérica total fueron hasta de 12 mg/dL. En neonatos pretérmino, la cifra de bilirrubina mínima para incluirse fue de 5 mg/dL, cifra mínima para considerar fototerapia por Madan.<sup>28</sup> Se consideró secundaria a leche humana en neonatos alimentados exclusivamente con ésta, cuando la ictericia, o bien inició o bien se intensificó de manera importante después de la primera semana y no existió ningún otro factor identificable que la explicara. El diagnóstico de isoimmunización se hizo en neonatos con incompatibilidad sanguínea y prueba de Coombs y/o prueba de Eluído positivas. El resto de diagnósticos se tomó del expediente clínico.

## **DEFINICIONES OPERACIONALES**

*Hiperbilirrubinemia indirecta:* Se consideró en los pacientes de término niveles de bilirrubina total mayores a 13 mg/dl y en los pretérmino cifras superiores a 5 mg/dl.

*El tipo de alimentación, vía de nacimiento del neonato (parto o cesárea), baja ingesta oral e historia familiar de ictericia* de acuerdo a lo descrito por la madre o familiar del neonato y asentado en la historia clínica.

*Prematurez:* Pacientes menores de 37 semanas de gestación.

*Madre con diabetes mellitus gestacional y/o con preclámpsia:* Según los datos asentados en el expediente clínico.

*Pérdida de peso patológica durante la primera semana de vida:* neonatos que perdieron más del 10% de su peso al nacer respecto del peso al ingreso.<sup>29</sup>

*Equimosis:* Extravasación de sangre bajo la piel, de acuerdo a los datos clínicos del expediente

*Policitemia:* Hematocrito venoso mayor de 65%.

*Cefalohematoma:* Formación serohemática en el tejido celular subcutáneo, por debajo de la piel cabelluda, confirmada al palpar una bolsa blanda que no deforma el hueso.

*Enfermedad hemolítica por isoinmunización a antígeno RhD:* Madre Rh negativa, con recién nacido Rh positivo y prueba de Coombs directo: positivo.

*Enfermedad hemolítica por isoinmunización a grupo sanguíneo ABO:* Neonatos con grupo A o B con madres O; neonatos con grupo B o AB con madres A y neonatos con grupo A o AB con madres B. Deben tener prueba de Coombs o prueba de eluído positivas.

*Hemorragia intraventricular:* Diagnosticada mediante ultrasonido.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se ha respetado la confidencialidad de los datos de cada paciente, por lo que sólo se dan a conocer las cifras del grupo en su conjunto.

Además, se obtendrá un beneficio para futuros pacientes al tener mejor conocimiento de la epidemiología local, así como beneficio a los médicos adscritos, residentes y estudiantes quienes podrán conocer las cifras reales de la Institución.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se procesaron en el programa SPSS versión 15. Inicialmente se exploraron las variables, sus frecuencias y comportamientos y se obtuvieron los valores atípicos, lo cual, permitió detectar problemas en la obtención de los datos o en su captura y regresar a las fuentes a verificar la información.

Las variables cuantitativas se expresan en mediana y valores mínimos y máximos; algunas de ellas mostraron sesgo en su distribución. Las variables dicotómicas se expresan en frecuencias y/o porcentajes y las nominales politómicas en porcentajes.

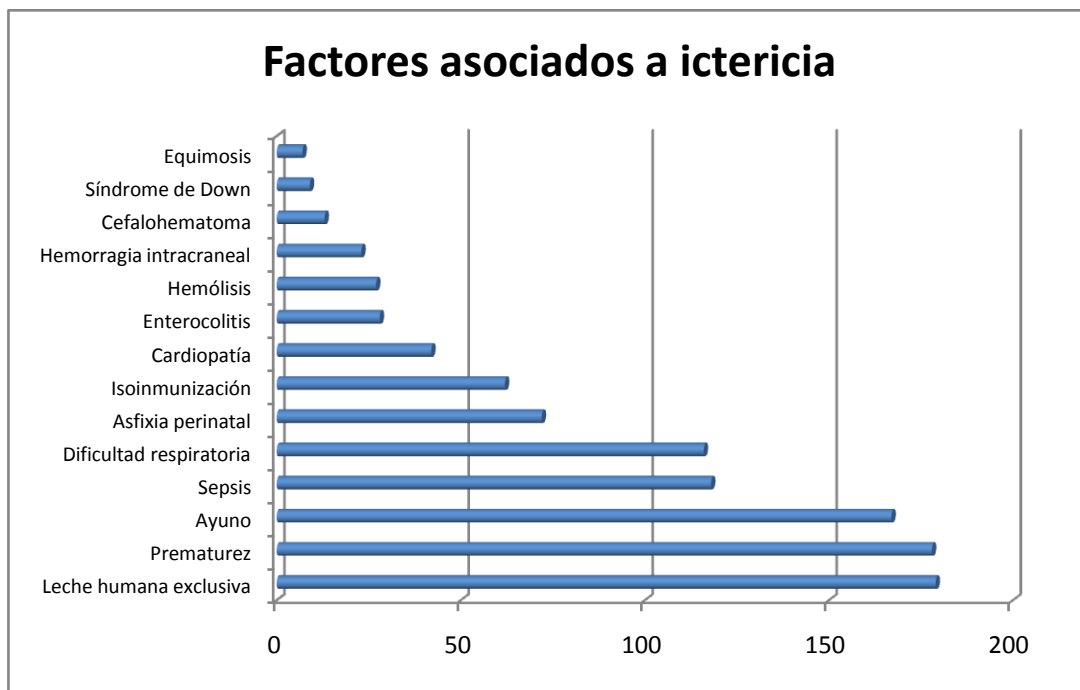
Se buscó asociación entre algunas variables independientes y la presencia de ictericia intensa con valores de bilirrubina indirecta mayor de 20 mg/dL, valores mayores de 30 mg/dL y con exsanguinotransfusión; a menos que se mencione diferente, se aplicó la  $\chi^2$  de Pearson para buscar dicha asociación considerando diferencias significativas, un valor de  $p$  menor a 0.05; se calculó la razón de momios y su intervalo de confianza al 95%. Sólo se anotaron las variables con significancia estadística.

## **RESULTADOS**

De los 473 pacientes incluidos, hubo 183 mujeres (38.7%) y 290 varones (61.3%); la mediana de edad gestacional fue de 38 semanas (26 a 43); 178 pacientes (37.6%) fueron prematuros. La mediana de inicio de ictericia fue de 2 días (0 a 24). 17 de las madres tuvieron diabetes gestacional (3.6%) y 42 preclampsia (8.9%). En 20 casos (4.2%) hubo antecedente de algún familiar con ictericia. Las madres de dos pacientes fueron extranjeras: una argentina y una guatemalteca.

167 neonatos (35.3%) estaban en ayuno antes del inicio de la ictericia, 179 (37.8%) eran alimentados exclusivamente al seno materno, 53 (11.2%) con fórmula y 74 (15.6%) con alimentación mixta; en un caso se desconoció. 111 pacientes tuvieron nutrición parenteral.

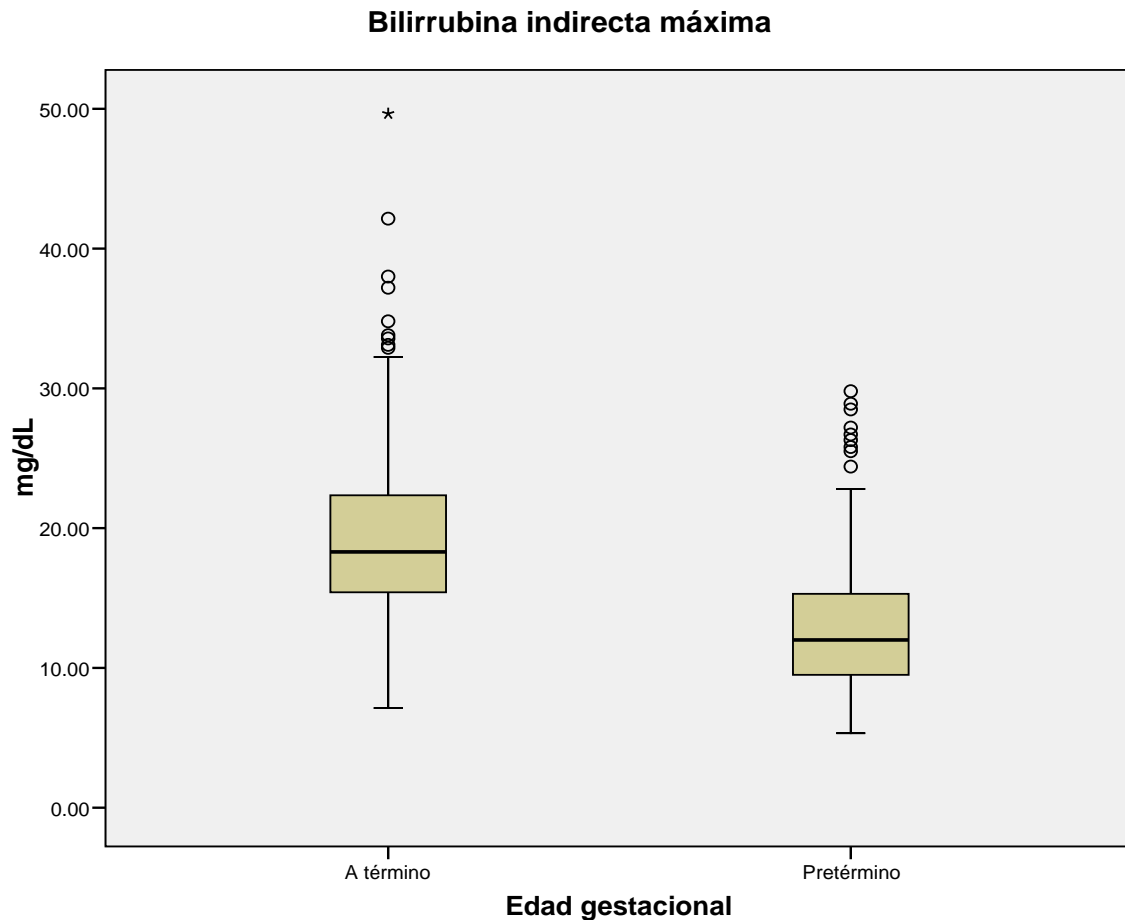
Los factores de riesgo para ictericia encontrados con mayor frecuencia se pueden observar en la gráfica 1; destacan la alimentación exclusiva con leche humana, la prematurez, el ayuno, la sepsis y la dificultad respiratoria.



Gráfica 1. Frecuencia de algunos factores asociados a ictericia neonatal. INP 2004-2009.

126 pacientes (26.6%) tuvieron una pérdida del peso a su ingreso mayor al 10% respecto del peso al nacer. Al compararlos de acuerdo al tipo de alimentación previa se encontró que 60/178 (33.7%) pacientes alimentados exclusivamente con leche humana tuvieron pérdida de peso mayor al 10% contra 66/293 pacientes (22.5%) no alimentados exclusivamente con leche humana;  $p = 0.008$ , razón de momios 1.79 (IC<sub>95</sub> 1.15 a 2.64).

La bilirrubina máxima alcanzada tuvo una mediana de 16.89 mg/dL (5 a 49.6). El promedio fue diferente en nacidos a término ( $19 \pm 5.9$  mg/dL) que en pretérmino ( $13 \pm 5$  mg/dL) con  $p < 0.001$ . La gráfica 2 muestra los diagramas de caja para las cifras de bilirrubina máximas en prematuros y nacidos a término.



Gráfica 2. Cifra máxima de bilirrubina indirecta para neonatos a término o pretérmino. INP 2004-2009.

Aunque en 104 pacientes existió incompatibilidad sanguínea, se documentó isoimmunización por prueba de Coombs o por Eluído sólo en 62 casos (13.1%). En la tabla I se pueden observar la proporción de incompatibilidad a sistemas mayores.

<b>Grupo</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje entre neonatos con incompatibilidad</b>	<b>Porcentaje de la muestra total</b>
<b>A</b>	52	50	10.99
<b>B</b>	30	28.8	6.34
<b>Rh</b>	19	18.3	4.0
<b>A y Rh</b>	2	1.9	0.4
<b>B y Rh</b>	1	0.9	0.2

Tabla I. Incompatibilidad sanguínea materno fetal según sistema ABO y Rh. INP 2004-2009.

En 81 casos (17.1%) no pudo identificarse un factor etiológico de la ictericia; en 214 casos (45.2%) se identificó más de una causa suficiente para el desarrollo de la misma.

La mediana de días de fototerapia fue de 2 (1 a 13). En 88 pacientes se realizó exsanguinotransfusión (18.6%).

En 109 pacientes se realizó estudio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral; en 57 de ellos (52.2%) se reportó hipoacusia de grado variable. Ellos representan el 12.1% de toda la muestra. 44 pacientes (9.3%) fallecieron, pero sólo uno (0.2%) fue a causa de hiperbilirrubinemia severa.

Algunas variables se presentaron con mayor frecuencia en neonatos pretérmino; la tabla II muestra las que lo hicieron en forma significativa.

La tabla III muestra las variables que se asociaron significativamente a bilirrubina indirecta mayor a 20 mg/dL; las que mostraron ser más importantes fueron ictericia en hermanos, isoimmunización y hemólisis. La tabla IV muestra las variables asociadas de manera significativa a bilirrubina indirecta mayor a 30 mg/dL y la tabla V las que lo hicieron a exsanguinotransfusión.

<b>Variables asociadas a prematurez</b>					
<b>Variable</b>	<b>Término (%)</b>	<b>Pretérmino (%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>RM</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Isoimmunización</b>	19.3	2.8	0.000	0.12	0.47 - 0.31
<b>Hemólisis</b>	8.5	1.1	0.001	0.12	0.03 - 0.53
<b>Leche humana exclusiva</b>	52.9	12.9	0.000	0.13	0.08 - 0.22
<b>Hipernatremia</b>	8.5	1.7	0.002	0.18	0.05 - 0.62
<b>Ictericia en hermanos</b>	5.8	1.7	0.033	0.28	0.08 - 0.97
<b>Encefalopatía por bilirrubina</b>	9.5	3.9	0.025	0.39	0.17 - 0.91
<b>Cardiopatía</b>	4.7	15.7	0.000	3.7	1.9 - 7.3
<b>Asfixia perinatal</b>	7.8	27.5	0.000	4.5	2.6 - 7.7
<b>Enterocolitis</b>	2.7	11.2	0.000	4.5	1.9 - 10.5
<b>Encefalopatía hipóxica</b>	6.1	25.8	0.000	5.3	2.9 - 9.6
<b>Sepsis</b>	12.9	44.9	0.000	5.5	3.5 - 8.7
<b>Dificultad respiratoria</b>	12.2	44.9	0.000	5.8	3.7 - 9.3
<b>Ayuno</b>	32.3	67.7	0.000	7.7	5.0 - 11.8
<b>Equimosis</b>	0.3	3.4	0.013 *	10.26	1.22 - 85.9
<b>Hemorragia intraventricular</b>	0.3	12.4	0.000	41.5	5.5 - 310

\*Prueba de Fisher.

Tabla II. Variables cuya frecuencia fue diferente entre neonatos nacidos a término y pretérmino. Los porcentajes se calcularon sobre el total de nacidos a término (segunda columna) y sobre el total de pretérmino (tercera columna). INP 2004- 2009.



<b>Bilirrubina indirecta mayor de 20 mg/dL</b>					
<b>Variable</b>	<b>≤ 20 (%)</b>	<b>&gt;20 (%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>RM</b>	<b>IC al 95%</b>
<b>Hemorragia intraventricular</b>	95.7	4.3	0.008	0.1	0.01 - 0.8
<b>Prematurez</b>	90.4	9.6	0.000	0.16	0.09 - 0.27
<b>Dificultad respiratoria</b>	91.3	8.7	0.000	0.18	0.09 - 0.35
<b>Asfixia perinatal</b>	93.1	6.9	0.000	0.2	0.06 - 0.39
<b>Encefalopatía hipóxica</b>	90.6	9.4	0.000	0.22	0.09 - 0.53
<b>Sepsis</b>	88	12	0.000	0.3	0.14 - 0.48
<b>Varón</b>	75.1	24.9	0.026	0.63	0.42 - 0.95
<b>Deshidratación mayor a 10%</b>	63.2	36.8	0.017	1.7	1.09 - 2.6
<b>Deshidratación mayor al 15%</b>	53.8	46.2	0.001	2.46	1.44 - 4.21
<b>Leche humana exclusiva</b>	51.7	48.3	0.000	4.7	3.1 - 7.1
<b>Ictericia en hermanos</b>	30	70	0.000	6.4	2.4 - 16.9
<b>Hemólisis</b>	40.7	59.3	0.000	6.4	2.4 - 16.9
<b>Isoinmunización</b>	30.6	69.4	0.000	7.82	4.35 - 14

Tabla III. Asociación entre diferentes variables y bilirrubina mayor a 20 mg/dL. El porcentaje se calculó sobre el total de pacientes que presentaron la variable anotada según nivel de bilirrubina indirecta. INP 2004-2009.

<b>Bilirrubina indirecta mayor de 30 mg/dL</b>					
<b>Variable</b>	<b>≤ 30 (%)</b>	<b>&gt; 30(%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>RM</b>	<b>IC al 95%</b>
<b>Prematurez</b>	100	0	0.003 *	0.95	0.93 - 0.98
<b>Ictericia en hermanos</b>	85	15	0.014 *	7.8	1.9 - 31
<b>Hemólisis</b>	85.2	14.8	0.004 *	8.4	2.4 - 29.5
<b>Isoinmunización</b>	87.1	12.9	0.000 *	12	3.79 - 38.1

\*Prueba de Fisher

Tabla IV. Asociación entre diferentes variables y bilirrubina mayor a 30 mg/dL. El porcentaje se calculó sobre el total de pacientes que presentaron la variable según nivel de bilirrubina indirecta. INP 2004-2009.

<b>Exsanguinotransfusión</b>					
<b>Variable</b>	<b>Sin EXT (%)</b>	<b>EXT (%)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>RM</b>	<b>IC al 95%</b>
<b>Varón</b>	85.5	14.5	0.004	0.5	0.32 - 0.81
<b>Deshidratación mayor al 15%</b>	71.2	28.8	0.022	1.98	1.09 - 3.58
<b>Ictericia en hermanos</b>	60	40	0.019	3.1	1.2 - 7.9
<b>Isoinmunización</b>	43.5	56.5	0.000	8.76	4.9 - 15.6
<b>Hemólisis</b>	25.9	74.1	0.000	15.9	6.5 - 39

\*Prueba de Fisher

Tabla V. Asociación entre diferentes variables y exsanguinotransfusión. El porcentaje se calculó sobre el total de pacientes que presentaron la variable. INP 2004-2009.

## **DISCUSION**

En la actualidad, la ictericia es la principal causa de reingreso al área de neonatología y a pesar de que existen guías clínicas que nos orientan en la realización del diagnóstico e identificación de factores de riesgo, existen muchas variables que modifican la severidad de la hiperbilirrubinemia en los niños, lo cual hace más difícil la realización de un algoritmo diagnóstico.

En el estudio realizado, podemos ver, que la hiperbilirrubinemia indirecta predomina en dos terceras partes en el género masculino, el cual, se reporta en la literatura como factor de riesgo,<sup>2</sup> no así, factor de mal pronóstico, ya que, así como los varones son más susceptibles a presentar complicaciones (sobre todo en los de muy bajo peso al nacer), ésta variable ejerce un efecto protector para la realización de exsanguinotransfusión, con un valor de p de 0.004, RM 0.5 e intervalo de confianza de

0.32 a 0.81. La Academia Americana de Pediatría (AAP) cataloga al género masculino como factor de riesgo menor.<sup>27</sup>

Es importante destacar, que como principal factor asociado con el tema en estudio, encontramos la alimentación con leche humana exclusiva (37.8%), con una media de presentación, en cuanto a días de vida extrauterina de 3.25. Existen varios estudios<sup>2,11,30,31</sup> en los que se postula la etiología de esta asociación, entre los que se mencionan, las altas concentraciones de pregnane 3 (alpha) 20 (beta) diol, un metabolito de la progesterona que inhibe la conjugación de la bilirrubina in vitro; o la presencia de beta glucuronidasa en la leche humana; asimismo, en un estudio realizado por Huang et al,<sup>32</sup> los pacientes con variantes en los genes UGT1A1 (difosfo glucuronosiltransferasa 1A1) y SLCO1B1 (proteína de la membrana sinusoidal que facilita la captación hepática de la bilirrubina indirecta) asociado a la ingesta de leche humana exclusiva, tenían mayor probabilidad de desarrollar ictericia; sin embargo, ninguno de los estudios cuenta con el soporte necesario. Llama la atención que en el estudio realizado por Solis et al,<sup>33</sup> el cual, se realizó en 1988 en el Instituto Nacional de Pediatría, la alimentación con leche humana exclusiva asociada a ictericia se encontró en sólo 1.12% de la población estudiada. Esto, como ya se ha mencionado, se encuentra altamente relacionado con el resurgimiento de los programas de lactancia materna exclusiva y egreso hospitalario de los neonatos en las primeras 24 horas de vida. En las guías de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría de 2004,<sup>27</sup> la alimentación al seno materno exclusivo, especialmente si hay pérdida de peso, está catalogada como factor de riesgo mayor para desarrollar hiperbilirrubinemia severa en pacientes de más de 35 SDG.

De los pacientes alimentados con leche humana exclusiva, se encontró que el 48.3% tenían cifras de bilirrubina mayores a 20 mg/dl. De estos, el 30% no tenía ningún otro factor asociado y el 70% restante estuvo asociado principalmente a pérdida de peso mayor a 10%, isoimmunización, sepsis, hemólisis y dificultad respiratoria entre otros.

De los pacientes con ictericia asociada a leche humana exclusiva, en nuestro estudio, el 33.7% presentaron deshidratación de más del 10%, lo cual, se encuentra asociado a que durante los primeros días de lactancia, la producción de leche es insuficiente, llevando a deshidratación, disminución de la ingesta calórica y por consiguiente a la disminución del tránsito intestinal, retrasando la expulsión de meconio y dejando más expuesta a la bilirrubina ya conjugada a la acción de la betaglucuronidasa intestinal, lo cual incrementa la circulación enterohepática. Por esta razón, se recomienda que las madres que amamantan a sus hijos deben alimentarlos de 8 a 12 veces por día durante los primeros días,<sup>27</sup> en razón de que la producción de leche aún no es óptima.

Otra variable asociada fue la deshidratación, es decir, aquellos pacientes que presentaron pérdida de peso de más de 10% a su ingreso con respecto del peso al nacimiento, encontrándose en 26.6% de nuestra población. Estos resultados, son similares a los encontrados en la literatura, Sgro et al,<sup>34</sup> en un estudio prospectivo realizado a través del Programa de Supervivencia Pediátrica Canadiense, reportó que el 21.1% de los pacientes readmitidos con hiperbilirrubinemia neonatal presentaron deshidratación de más de 10%. En nuestro reporte, como se mencionó en el párrafo anterior, un tercio se presentó en los pacientes con alimentación a base de leche materna exclusiva y 22.5% de los casos en los pacientes alimentados con fórmulas lácteas o con alimentación mixta. En este grupo

de niños deshidratados, la mediana de inicio de la ictericia fue de 2.9 días de vida extrauterina; sin embargo, llama la atención que la cifra máxima de bilirrubina en estos pacientes fue de 42.14 mg/dl, lo cual es alarmante, en virtud de que, aunque no hay niveles establecidos de bilirrubina que sean exactos para determinar si habrá o no daño neurológico permanente, sabemos que cifras por arriba de 25 mg/dl son de riesgo para el desarrollo de kernicterus en niños de término. El 100% de estos pacientes requirió tratamiento con fototerapia y al 11% se les realizó exsanguinotransfusión sin complicaciones. Cabe precisar, que de los pacientes que tuvieron deshidratación mayor al 15%, 46.2% presentaron bilirrubina indirecta mayor a 20 mg/dl por lo que tal deshidratación es un factor de riesgo con un valor de P de 0.001, RM de 2.46 e IC 95% 1.44 – 4.21.

La prematurez, fue el segundo factor asociado con mayor frecuencia, encontrándose en 37.6 % de los pacientes. Este porcentaje es alto en comparación con lo encontrado en la literatura, ya que varios estudios reportan una incidencia de aproximadamente 10%.<sup>35, 36</sup> Los mecanismos que predisponen a ictericia en los pacientes de término y los pretérmino son similares, sin embargo, en estudios prospectivos como el de Sarici et al,<sup>37</sup> encontraron que los prematuros tienen 2.4 veces más riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa que los pacientes de término, definiendo dicho término por medio de una gráfica en la que se consideró peso al nacimiento, edad postnatal y niveles de bilirrubina, aunado a ello, reportan que en los pacientes pretérmino la capacidad de conjugación de la bilirrubina en el hígado es más lenta debido a la disminución de la actividad de la enzima uridin difosfogluconil transferasa, así como a la inmadurez en la función gastrointestinal, causando incremento en la circulación

enterohepática, lo cual causa incremento en la prevalencia, severidad y duración de la ictericia, por lo que el riesgo de alcanzar cifras de bilirrubina mayores a 20 mg/dl en pacientes menores de 36 SDG se incrementa 4 veces en comparación con los niños de 40-41 SDG.<sup>38</sup> En cambio, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes prematuros no alcanzaron cifras mayores a 20 mg/dl, de hecho, el promedio fue de 13+- 5 mg/dl, esto es debido a que el principal motivo de hospitalización en estos pacientes no fue ictericia, sino la presencia de sepsis, dificultad respiratoria, asfixia perinatal, etc. por lo que al momento de presentar ictericia o incremento en las cifras de bilirrubina, se ofreció tratamiento inmediato, evitando así, cifras más elevadas o tratamientos más agresivos. En la tabla II se destacan las variables cuya frecuencia fue diferente entre los pacientes de término y pretérmino, encontrando que en los prematuros, los principales factores asociados fueron ayuno en 67.7%, sepsis y dificultad respiratoria en 44.9%, seguidos de asfixia perinatal en 27.5% y encefalopatía hipóxica en 25.8 %. Villalobos et al,<sup>39</sup> en un estudio de casos y controles realizado en el Instituto Nacional de Perinatología reportó a la sepsis como segundo factor de riesgo para ictericia, tanto en pacientes pretérmino como en los de término, con RM 16.95, IC 95% 1.98-37.10.

La prematurez es un factor de riesgo per se para desarrollar múltiples patologías, incrementando el riesgo al disminuir la edad gestacional.<sup>40</sup> Newman et al,<sup>41</sup> reportan 0.6 veces más riesgo por cada semana de gestación menos. En los últimos 20 años los nacimientos de niños menores a 34 SDG han incrementado 10% y de los pretérmino tardíos en un 25%<sup>42</sup>. La bibliografía<sup>43</sup> reporta que debido a la inmadurez relativa que presentan, los pretérmino tardíos tienen entre 3 y 4 veces más riesgo de fallecer que un paciente de término, por lo que es importante realizar un abordaje diagnóstico más

completo en ellos, incluyendo no sólo los niveles de bilirrubina total, sino todos los factores de riesgo asociados.

En tercer lugar encontramos como factor asociado el ayuno en 35.3% de los pacientes. Éste, es un factor bien conocido y descrito en la literatura, ya que provoca un descenso importante en la motilidad intestinal favoreciendo la absorción de la bilirrubina no conjugada a este nivel y por lo tanto el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia indirecta, generalmente se suma a otros factores como son sepsis, dificultad respiratoria, prematurez etc., haciendo una mezcla de mecanismos por los que se incrementan las cifras de bilirrubina. Cabe destacar, que este factor, se manifestó principalmente en el grupo de los prematuros, ya sea porque a esta edad existe inmadurez neuronal, lo cual causa coordinación pobre entre la succión y deglución <sup>42</sup> o porque como ya se mencionó previamente, el motivo de ingreso en dichos pacientes no fue ictericia y al momento de ser hospitalizados, la gran mayoría se dejó en ayuno hasta estar hemodinámica y ventilatoriamente estables. Villalobos et al,<sup>39</sup> reportaron como principal factor promotor de hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica al ayuno, con RM 3.75 (IC 95% 1.63-9.43), predominando en el grupo de los pretérmino. Dicho reporte, concuerda con los resultados obtenidos en nuestro análisis, en razón de que como podemos ver en la tabla II, el ayuno se asoció en 67.7% de los pacientes pretérmino y 32.3% en los de término y en el de Villalobos et al <sup>39</sup>, en 60.6% y 42.8% respectivamente.

Por otra parte, si bien la incompatibilidad sanguínea, en los últimos tiempos ha sido desplazada por los factores asociados anteriormente mencionados, ésta continúa siendo un grave problema de salud. Se presenta incompatibilidad a sistema ABO en los

niños con grupo sanguíneo A o B, hijos de madres con grupo sanguíneo O, aproximadamente en 15% de los embarazos.<sup>31</sup> En los últimos años, la frecuencia de la incompatibilidad a Rh ha disminuido considerablemente debido a la aplicación de la inmunoglobulina anti D a las madres en riesgo; sin embargo, actualmente la incompatibilidad al sistema ABO sigue siendo en muchos países la principal causa de hiperbilirrubinemia neonatal.<sup>34</sup> En el estudio realizado por Solis et al,<sup>33</sup> en el Instituto Nacional de Pediatría en 1988, se reportó a la isoimmunización materno fetal al sistema ABO como causa principal de hiperbilirrubinemia indirecta en 49.4% de los pacientes estudiados. En la revisión que nosotros realizamos, se demostró isoimmunización en 62/473 pacientes (13.1%). En la tabla I podemos observar los porcentajes de incompatibilidad a los sistemas mayores, de los cuales el grupo A es el más frecuente. A diferencia de nuestro reporte, en la literatura Canadiense, Sgro et al,<sup>34</sup> en un estudio prospectivo realizado en el 2006, reportan a la incompatibilidad ABO como causa principal de hiperbilirrubinemia neonatal severa (BT > 25 mg/dl), con una prevalencia de 51.61%.

Es pertinente señalar que en nuestro estudio, la isoimmunización materno fetal, fue el principal factor de riesgo para desarrollar niveles de bilirrubina mayores a 20 mg/dl, con RM 7.82 e IC 95% 4.35-14, lo cual se muestra en la tabla III; asimismo, fue uno de los factores de riesgo más importantes para la realización de exsanguinotransfusión, misma que se realizó en más de la mitad de los neonatos isoimmunizados. Estos datos nos demuestran, que a pesar de que en nuestro medio la isoimmunización materno fetal ha disminuido considerablemente, continúa siendo una causa importante de



hiperbilirrubinemia indirecta severa, principalmente en los pacientes de término. La AAP la cataloga como factor de riesgo mayor.<sup>27</sup>

Debido a que el presente fue un estudio retrospectivo, en 17.1 % de los pacientes no se identificó causa aparente y en casi la mitad de los casos la etiología fue multifactorial, principalmente en los pacientes prematuros, lo anterior, debido a la asociación de factores ya discutidos previamente. Considero que estos puntos son de suma importancia, pues confirman la necesidad de realizar un algoritmo diagnóstico, que nos ayude a identificar la etiología y factores de riesgo, con la finalidad de ofrecer tratamiento temprano y evitar complicaciones.

En cuanto al antecedente de ictericia en hermanos, sabemos que se relaciona con la recurrencia de incompatibilidad ABO o Rh, así como a la exposición de los mismos factores ambientales asociados a una alteración genética en común.<sup>31</sup> Kuzniewicz et al,<sup>44</sup> en un estudio de casos y controles realizado en California, E.U., encontraron que cuando existe historia familiar de ictericia, el riesgo de presentar hiperbilirrubinemia indirecta severa incrementa casi 4 veces al compararse con neonatos sin este antecedente. En nuestro estudio solo 4.2% de los pacientes tuvieron el antecedente de algún hermano afectado y podemos observar en las tablas II y III que es uno de los factores de riesgo con mayor importancia para desarrollar hiperbilirrubinemia severa, con valor de  $p$  0.0014, RM 7.8, IC 95% 1.9-31, lo mismo que para la realización de exsanguinotransfusión, ya que al 40% de estos pacientes se les realizó dicho procedimiento. Cabe mencionar que en la mayoría de los expedientes no está documentado si hay o no antecedente de hermanos afectados, por lo que las cifras obtenidas en nuestro reporte pueden estar subestimadas.

Se encontró hiperbilirrubinemia asociada a síndrome de Down en 9 pacientes (1.9%) y en ninguno se identificó otro factor de riesgo. Kaplan et al<sup>45</sup> realizaron un estudio en Israel, en una cohorte de neonatos con síndrome de Down, en el que reportan una incidencia de ictericia neonatal en más del 55% de estos pacientes. Existen pocos estudios en los que se trate de identificar la fisiopatología de dicha asociación, se menciona que los pacientes con síndrome de Down tienen incrementado el catabolismo del hem, o que la eritropoyesis es inefectiva, pero ningún estudio es concluyente.

Se identificaron 2 pacientes que cursaron con estenosis hipertrófica de píloro (EHP) asociada a hiperbilirrubinemia indirecta sin encontrar otra causa aparente. Se sabe que secundario a la hipertrofia de píloro hay disminución en la velocidad del tránsito intestinal, de la ingesta calórica y deshidratación cuando el diagnóstico no se realiza de forma temprana, lo que incrementa la circulación enterohepática provocando incremento en la bilirrubina indirecta. En la literatura la asociación de hiperbilirrubinemia y estenosis hipertrófica de píloro se ha descrito como síndrome icterotrópico. En un estudio realizado por Hua et al,<sup>46</sup> se encontró una prevalencia de hiperbilirrubinemia en 14.3% de los pacientes con estenosis hipertrófica de píloro. Se sospecha que dicho síndrome es una manifestación temprana de síndrome de Gilbert, ya que la mutación de la UGT 1<sup>a</sup>1\*28 (región promotora del gen de la uridindifosfoglucoronil transferasa) encontrada en el síndrome de Gilbert se identificó en el mencionado estudio en 43.8% de los pacientes con síndrome icterotrópico y sólo en un 10.7% en los pacientes con EHP sin ictericia.

No obstante, en nuestra revisión no se documentó ningún caso de síndrome de Gilbert debido a que dicha entidad habitualmente se manifiesta después de la segunda década de la vida y no se buscó intencionadamente.

En el estudio realizado, se buscaron intencionadamente dos complicaciones secundarias a hiperbilirrubinemia indirecta, que son encefalopatía por bilirrubina aguda y alteraciones auditivas, mismas que se pueden evaluar durante el periodo de hospitalización del paciente, y otras complicaciones como la displasia del esmalte, alteraciones en el coeficiente intelectual o retraso mental sólo se pueden valorar en estudios prospectivos a largo plazo. De las complicaciones valoradas encontramos encefalopatía aguda por bilirrubina en 35 pacientes (7.4%), identificándose en los pacientes de término en 9.5% y en los pretérmino en 3.9% de los casos, con niveles de bilirrubina indirecta máxima de 49.65 mg/dl y 26.7 mg/dl respectivamente. Comparada con la literatura Canadiense nuestra incidencia es relativamente baja, Sgro et al,<sup>34</sup> reportan que el 19.8% de los pacientes de término con hiperbilirrubinemia indirecta presentan alteraciones neurológicas; sin embargo, para evaluar realmente el daño neurológico se debe realizar un estudio prospectivo en el que se efectúen evaluaciones periódicas del neurodesarrollo en todos los pacientes que hayan cursado con hiperbilirrubinemia indirecta en el periodo neonatal. En Estados Unidos se reporta una incidencia aproximada de 1 en 40,000 – 70,000 recién nacidos vivos.<sup>30</sup>

Existen varios factores de riesgo, ya descritos en la literatura,<sup>12, 30, 32, 39,</sup> para el desarrollo de neurotoxicidad, dentro de los que destacan la prematurez, asfixia, hipoalbuminemia, sepsis, acidosis, meningitis, hipercarbia, hiperosmolaridad, radiación y distermias ya que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, aunado a

ello, el riesgo incrementa en los pacientes con hemólisis, lo cual corroboramos en nuestro estudio, ya que el 20% de los pacientes que desarrollaron encefalopatía por bilirrubina tuvieron hemólisis, en este aspecto, es importante destacar que 37.1% de los pacientes no tenían factores de riesgo asociados, de hecho la cifra de bilirrubina más baja asociada a encefalopatía fue de 15.25 mg/dl en un paciente de término sin factores asociados, y aunque es poco común encontrar que niveles de bilirrubina tan bajos causen encefalopatía por bilirrubina, las guías clínicas de la AAP<sup>27</sup> los mencionan como causantes de alteraciones neurológicas, esto se traduce a que tenemos que vigilar de forma estrecha a todos los pacientes, evaluando el estado neurológico de forma frecuente y los niveles de bilirrubina.

La otra complicación fue hipoacusia, encontrándose en 57 pacientes, que representan 12.1% de toda la muestra. Se identificó mediante la realización de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), los cuales sólo se realizaron a 109 pacientes, de estos, poco más de la mitad se reportaron anormales. Es importante destacar que la mayoría de nuestros pacientes contaban con otros factores predisponentes para el desarrollo de hipoacusia,<sup>7, 47</sup> como son: sepsis, encefalopatía hipóxico - isquémica, síndrome de dificultad respiratoria y asfixia principalmente, los cuales asociados a la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta potencializan el daño a la vía auditiva. No se encontró en los expedientes clínicos, algún parámetro específico para elegir a que pacientes se le debía realizar PEATC, de hecho, algunos de los pacientes a quienes se les solicitó dicho estudio, nunca se lo realizaron. Algunos estudios sugieren la realización de PEATC en los pacientes que presenten concentraciones de bilirrubina mayores a 14 mg/dl en pretérmino y 20 mg/dl en el de término<sup>48</sup>, no obstante, en nuestro análisis, los niños a

quienes si se les realizó PEATC, tenían niveles de bilirrubina desde 6.6 mg/dl hasta 49.65 mg/dl y al 45% se le había realizado exsanguinotransfusión, asimismo, en aquellos en los que el resultado fue anormal la cifra más baja de bilirrubina total fue de 10.7 mg/dl por lo que no debemos basarnos únicamente en las cifras de bilirrubina sino también identificar los factores de riesgo. En la literatura<sup>49</sup> se reporta que los pacientes pretérmino que tienen factores de riesgo asociados y niveles de bilirrubina mayores a 14 mg/dl tienen 30% más riesgo de padecer hipoacusia.

Del 9.3% de los pacientes fallecieron, sólo en 1 de ellos se reportó como causa de muerte hiperbilirrubinemia indirecta, identificando los siguientes factores: incompatibilidad a Rh, hemólisis, historia familiar de ictericia, alimentación exclusiva con leche humana y sepsis. Cabe destacar que se trataba de un paciente de término. Santos et al<sup>50</sup> reportan que la morbilidad neonatal se encuentra 3 veces más elevada en los pacientes pretérmino que en los de término.

Por otro lado, Sgro et al,<sup>34</sup> mencionan que la segunda causa en Canadá de hiperbilirrubinemia es la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en 21.50%, dicha patología no se reportó en ninguno de nuestros pacientes, debido a que el tamiz neonatal realizado institucionalmente por ley en México no incluye deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. La realización del tamiz neonatal ampliado, con capacidad de detectar esta deficiencia enzimática, se introdujo en forma rutinaria, en el sitio donde se efectuó éste estudio para todos los pacientes que ingresaron a partir de 2009; hasta el momento no se ha identificado ningún paciente con dicha patología.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Por tratarse de una investigación retrospectiva, sólo tuvimos acceso a los datos que se encuentran en el expediente clínico. En muchos de los pacientes el estudio diagnóstico fue parcial, debido a que no contamos con todos los métodos diagnósticos, principalmente para deficiencias enzimáticas. Algunos de los pacientes a quienes se les solicitó potenciales evocados auditivos de tallo cerebral no se lo realizaron, por lo que esta complicación puede estar subestimada.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio encontramos que las principales causas de hiperbilirrubinemia indirecta (HI) neonatal son la alimentación con seno materno exclusivo, seguida de prematurez y ésta a su vez de ayuno.

Las variables que se asociaron con hiperbilirrubinemia grave y realización de exsanguinotransfusión fueron isoimmunización materno fetal, antecedente de ictericia en hermanos y la presencia de hemólisis.

En nuestro medio, la epidemiología ha cambiado significativamente en los últimos 20 años, pudimos comparar que la isoimmunización materno fetal fue la primera causa de HI en los años 80's presentándose en 49.4% de los casos y actualmente se presenta en 13.1% de la población.

Aún existe un gran desconocimiento sobre la etiología de esta entidad, ya que en 17.1% de los casos no se identificó ningún factor de riesgo para ictericia, lo cual puede ser debido a que los métodos de diagnóstico actuales en México no identifican todas las causas de ictericia neonatal (principalmente deficiencias enzimáticas específicas).

## ANEXO

A	Número	Progresivo (no anotar)		A
B	Nombre (Apellido paterno, m, n)			B
C	Registro			C
D	Fecha de ingreso	Día-mes-año		D
E	Edad gestacional	Semanas completas		E
F	Inicio ictericia	Días de vida completos		F
G	Edad al ingreso	Días de vida completos		G
H	Peso al nacer	Gramos		H
I	Pérdida de peso al ingreso	Gramos del nacimiento al ingreso		I
J	Pérdida de peso patológica	0: <10% 1: 10 a 15% 2: >15 a 20% 3: >20%		J
K	Género	0: Femenino 1: Masculino		K
L	Vía de nacimiento	0: Vaginal 1: Fórceps 2: Abdominal X: Se desconoce		L
M	Alimentación	0: Ayuno 1: Humana exclusiva 2: Fórmula 3: Mixta		M
N	Ingesta oral (volumen).	0: Ayuno 1: Normal 2: Rechazo 3: Desconocida (pecho)		N
O	DM materna	0: No 1: Sí X: Se desconoce		O
P	Preclampsia	0: No 1: Sí X: Se desconoce		P
Q	Ictericia en la familia	0: No 1: Sí X: Se desconoce		Q
R	Nacionalidad de los padres	0: Mexicana. Anotar si es diferente.		R
S	Cefalohematoma	0: No 1: Sí		S
T	Equimosis	0: No 1: Sí		T
U	Ileo o tapón meconial	0: No 1: Sí X: Se desconoce		U
V	Hirschprung	0: No 1: Sí		V
W	Hemólisis documentada	0: No 1: Sí		W
X	Hemorragia Intraventricular	0: No 1: Sí		X
Y	Sepsis	0: No 1: Sí		Y
Z	Hipotiroidismo	0: No 1: Sí		Z
AA	Encefalopatía hipóxica	0: No 1: Sí		AA
AB	Dificultad respiratoria	0: No 1: Sí		AB
AC	Enterocolitis	0: No En caso positivo anote el grado.		AC
AD	Encefalopatía x bilirrubina	0: No 1: Fase I 2: Fase II 3: Fase III X: Se ignora		AD
AE	Enfermedades asociadas	0: No 1: Anote cuál		AE
AF	Hemoglobina (al dx.)	mg/dL		AF
AG	Reticulocitos	Porcentaje corregidos. X: No se realizaron.		AG
AH	Bilirrubina total al ingreso	mg/dL		AH
AI	Indirecta (máxima)	mg/dL		AI
AJ	Directa (máxima)	mg/dL		AJ
AK	Incompatibilidad sanguínea	0: No 1: A 2: B 3: Rh 4: Grupo y Rh		AK
AL	Coombs directo	0: Negativo 1: Positivo		AL
AM	Eluído	0: Negativo 1: Positivo X: No se realizó		AM
AN	Tratamiento	0: Ninguno 1: Fototerapia 2: Fototx y Exsanguinot.		AN
AO	Días de fototerapia	Número de días		AO
AP	ETIOLOGIA			AP
AQ	Potenciales auditivos	0: No tiene 1: Tiene y es normal 2: Tiene y es anormal		AQ
AR	Observaciones			AR

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hansen W. Pioners in the scientific study of neonatal jaundice and Kernicterus. *Pediatrics* 2000; 106(2):e15.
2. Colletti JE et al. An Emergency Medicine Approach to Neonatal Hyperbilirubinemia. *Emerg Med Clin N Am* 2007;25: 1117-1135
3. Gartner L M. Neonatal Jaundice. *Pediatrics in Review* 1994;15 (11): 422-432.
4. López CC: Ictericia neonatal. En: Rodríguez Weber M A. Udaeta ME (eds). *Neonatología clínica*. México D.F: Mc Graw Hill; 2003: 327-334.
5. Torres M, Tayaba R, Weintraub A, et al. Perspectives on neonatal hyperbilirubinemia. *Mount Sinai J Med* 1994; 61(5): 424-426.
6. Klein A. Management of hyperbilirubinemia in the healthy full-term infant. *Neonatology on the web* 1999 Sep Available from: CSMC <http://www.neonatology.org/syllabus/bili.Klein.htm> 1
7. Solís V J, López C C, Valencia S G. *Pediatría Médica*. Instituto Nacional de Pediatría. México D. F: Trillas;1994.
8. Mazzi E et al. Hiperbilirrubinemia neonatal. *Rev Soc Bol Ped* 2005; 44(1): 26-35
9. Moerschel S., Cianciaruso L., Tracy L. A Practical Approach to Neonatal Jaundice. *Am Fam Physician* 2008;77(9):1255-1262.
10. Melton K, Akinbi HT. Neonatal Jaundice: strategies to reduce bilirubin-induced complications. *Postgrad Med* 1999;106(6):167-78.
11. Gartner LM., Herschel M., Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin of North Am* 2001; 48 (2): 23A-25A



12. Hansen TW., Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol*, 2002; 29(4): 765-78, viii
13. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: A fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002 Oct;110(4): e47.
14. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the Term Newborn: A Kinder, Gentler Approach. *Pediatrics* 1992; 89:809-818.
15. Britton JR, Britton HL, Beebe SA. Early discharge of the term newborn: a continued dilemma. *Pediatrics* 1994;94(3):291-5.
16. Dennery P, et al. Neonatal Hyperbilirubinemia, *N Engl J Med*, 2001; 344(8): 581-590
17. US Preventive Services Task Force Agency for Healthcare Research and Quality. Screening of infants for Hyperbilirubinemia To Prevent Chronic Bilirubin Encephalopathy. *Pediatrics* 2009; 124(4): 1172-7
18. Watchko J F, Classen D. Kernicterus in premature infants: Current prevalence and relationship to NICHD phototherapy study exchange criteria. *Pediatrics* 1994; 93(6): 996-999.
19. Ebbesen F. Recurrence of Kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1-5.
20. Stanley TV. A case of Kernicterus in New Zealand: a predictable tragedy? *J Paediatr Child Health* 1997; 33(5): 451-453.
21. Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for the management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 1998; 25: 555-574.

22. Johnson LH, Bogas TR. Bilirubin-dependent brain damage. Incidence and indications for treatment. In: Phototherapy in the newborn: An overview. Washington DC: National Academy of Sciences, 1974:122-149.
23. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-A clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. Pediatrics 1999 Supplement 104: 746.
24. Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia and the potencial risk of subtle neurological dysfunction. Pediatric Research. 2001; 50(6): 679-680.
25. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z. Hospital readmisi3n due to neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1995; 95: 727-729.
26. Soorani-Lunsing I, Woltil HA, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? Pediatr Res 2001; 50: 701-705.
27. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. American Academy of Pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics 2004; 114 (1): 297- 316
28. Madan A, Mac Mahon JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. En Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds): Avery's Diseases of the newborn, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2005, pp 1247.
29. Cloherty JP, Stark AR. Manual de cuidados neonatales. 3ra. Ed. Barcelona: Masson. 2000: 422-424.
30. Bhutani VK, Johnson L. The Jaundiced Newborn in the Emergency Department: Prevention of Kernicterus. Clin Ped Emerg Med 2008;9: 149-159
31. Watchko JF. Identification of Neonatos at Risk for Hazardous Hyperbilirubinemia: Emerging Clinical Insights. Pediatr Clin North Am 2009, 56(3): 671-687

32. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirrubinemia in neonates. *Pediatr Res*, 2004;56(5): 682-689.
33. Solis VJ, Valencia SG, et al. Etiología, frecuencia, tratamiento y secuela de ictericia neonatal patológica en el Instituto Nacional de Pediatría de la SS, México, D.F. 1992;13(2) 63-68
34. Sgro M., Campbell D., Shah V., Incidente and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*, 2006: 175 (6):587-590
35. Geiger AM, Petitti DB, Yao JF. Rehospitalisation for neonatal jaundice: risk factors and outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001;15:352-358
36. Truman P. Jaundice in the preterm infant. *Paediatric nursing*. 2006;18 (5): 20-22
37. Sarici SU, Muhittin A. et al., Incidente, Course, and Prediction of Hiperbilirrubinemia in Near-Term and Term Newborns. *Pediatrics* 2004;113 (4):775-780
38. Newman TB, Escobar GJ, et al. Frequency of Neonatal Bilirubin Testing and Hiperbilirrubinemia in a Large Health Maintenance Organization. *Pediatrics* 1999; 104 (5):1198-1203
39. Villalobos AG., Bárcenas JG., González PV., Rojas HA. Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en una unidad de cuidados intermedios del recién nacido. *Perinatol Reprod Hum* 2001, 15(3): 181-187
40. Bastek JA, Sammel MD, Paré E, et al. Adverse neonatal outcomes: examining the risk between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:367.e1-367.e8

41. Newman TB, Xiong B, et al. Prediction and Prevention of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in a Mature Health Maintenance Organization. Arch Pediatr Adolesc Med,2000; 154: 1140-1147
42. Ramachandrappa A, Lucky J. Health Issues of the Late Preterm Infant. Pediatr Clin N Am 2009;56: 565-577
43. Kramer MS, Demissie K, et al. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Jama 2000; 284: 843
44. Kuzniewicz MW., et al. Risk Factors for Severe Hyperbilirubinemia among Infants with Borderline Bilirubin Levels: A Nested Case-Control Study. J Pediatr 2008;153:234-240
45. Kaplan M.,Vreman HJ., Merman C., Stevenson DK. Neonatal bilirubin production, reflected by carboxyhaemoglobin concentrations, in Down´s Syndrome. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1999;81: F56-F60
46. Hua et al., The role of UGT1A1\*28 mutation in jaundiced infants with hypertrophic pyloric stenosis. Pediatr Res.2005;58(5);881-884
47. Valencia SG, et al. Hiperbilirrubinemia neonatal como causa de hipoacusia. A Pediatr Mex 2001;22(1):3-10
48. Nuñez-Batalla F, et al. Incidencia de hipoacusia secundaria a hiperbilirrubinemia en un programa de cribado auditivo neonatal universal basado en otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos. Acta Otorrinolaringol Esp, 2008;59(3): 108-113

49. Vries LS, Lary S, Dubowitz LM, Relationship of Serum Bilirubin Levels to Ototoxicity and Deafness in High-Risk Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics* 1985;76 (3): 351-354
50. Santos IS, Matijasevich A, et al., Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2008;22\_350-359FF., Mezzacappa MA, et al. Follow-up of neonatal jaundice in term and late premature newborns. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(4): 313-318.