



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“Caracterización de la ictericia en pacientes recién nacidos
ingresados en sala de Neonatología del Instituto Nacional de
Pediatría en los años 2013-2016”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. LUIS FERNANDO PONCE PAREDES

TUTOR:

DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI



CIUDAD DE MEXICO.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

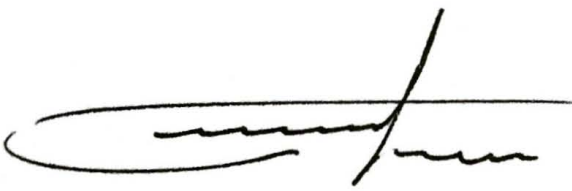
**“Caracterización de la ictericia en pacientes recién nacidos ingresados
en sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría en los años
2013-2016”**



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEONATOLOGIA



DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI
TUTOR DE TESIS

INDICE

Marco Teórico	1
Epidemiología.....	1
Metabolismo de la bilirrubina.....	2
Etiología de la ictericia.....	4
Encefalopatía neonatal por bilirrubina	12
Aproximación clínica al recién nacido con ictericia.....	13
Controles clínicos del recién nacido con ictericia.....	14
Exámenes de laboratorio.....	15
Tratamiento.....	15
Prevención de la ictericia.....	19
Planteamiento del problema	20
Justificación	21
Pregunta de investigación e hipótesis	22
Objetivos	23
Metodología	24
Operacionalización de variables	26
Resultados	31
Análisis y discusión	46
Conclusiones	52
Recomendaciones	53
Bibliografía	53
Cronograma	55
Anexos	59

Marco Teórico

La ictericia neonatal es un problema frecuente en todo el mundo. Se define como la coloración amarilla de piel y mucosas, originada por concentraciones de bilirrubina sérica anormalmente altas. En la mayoría de las veces es ocasionada a expensas de bilirrubina indirecta, y tiene relevancia clínica cuando dichas concentraciones superan el percentil 95 comparadas con la edad del paciente en horas, y se utilizan nomogramas ya establecidos. (1) Traduce un incremento en la concentración de bilirrubina sérica (hiperbilirrubinemia), es decir, valores superiores a 1.5 mg/dL (1 mg/dL = 17.1 μ M/L). Aparece ictericia en el recién nacido con valores de bilirrubina de 5 mg/dL pero en neonatos de piel oscura puede ser necesario una mayor concentración para detectarse. (2,3)

Durante siglos, se ha observado ictericia neonatal (icterus neonatorum) en recién nacidos. Ya en 1724, Juncker, en el *Conspectus Medicinae Theoreticopraticae*, comenzó a distinguir entre "ictericia verdadera" y "el tono icterico que puede observarse en los bebés, inmediatamente después del nacimiento". En 1875, Orth notó durante las autopsias la presencia de bilirrubina. En 1958, sin embargo, una enfermera en el vivero del Hospital General en Rothford, Essex, Gran Bretaña, informó "un aparente desvanecimiento Lejos de la pigmentación amarilla en la piel de los bebés ictericos cuando habían estado poco tiempo en la luz del sol (4)

Epidemiología

La ictericia en el recién nacido es frecuente en el período neonatal. Su incidencia tiene íntima relación con la edad gestacional, patologías asociadas, tipo de alimentación, raza y áreas geográficas. Se observa un aumento en los últimos años probablemente relacionado al aumento de niños con lactancia materna.

En los primeros tres días luego del nacimiento, la ictericia neonatal afecta al 60% de los niños nacidos a término y al 80% de los pretérmino. La ictericia se presenta entre el 50% y 60% de todos los recién nacidos. La ictericia se debe buscar en las primeras horas de nacido y reevaluar previo a su egreso.

En la década de los 90s la frecuencia de la exanguinotransfusión disminuyó, sin embargo, recientemente se ha reportado un resurgimiento en los casos de kernicterus a pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia. (3,4)

Metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina es un producto del metabolismo del hem proveniente en un 75% de la destrucción de los eritrocitos circulantes y en un 25% del catabolismo hepático de proteínas con grupo hem, grupos hem libres o destrucción de precursores de los eritrocitos en la médula ósea o apenas liberados.

El ritmo de ascenso es rápido en las primeras horas y continúa con menor ritmo luego hasta alcanzar el pico máximo que es más alto a menor edad gestacional. Posteriormente, inicia la curva de descenso y llega a valores basales alrededor de la primera semana de vida. (4,5)

El primer paso en el metabolismo del grupo hem es la acción de la hemo oxigenasa, enzima microsomal que lleva a la producción equimolar de biliverdina y óxido de carbono (CO). El CO es eliminado por el pulmón a través de la carboxihemoglobina y es un indicador sensible del grado de producción de bilirrubina. La biliverdina se reduce a bilirrubina y ésta es transportada hacia el hígado, unida a la albúmina sérica. Cada gramo de albúmina puede captar hasta 8 mg de bilirrubina. (3)

Cerca del 80% de la bilirrubina circulante procede de la degradación del hem de los eritrocitos senescentes, y el otro 15-20% procede de las fuentes como:

- 1) La eritropoyesis ineficaz que aparece como consecuencia de la destrucción de las células eritroides en la fase de maduración en la médula ósea.
- 2) El metabolismo de otras proteínas que contienen el grupo hem, fundamentalmente los citocromos hepáticos, la mioglobina muscular y enzimas distribuidas por todo el organismo como la catalasa y las peroxidasas (5)

La ictericia es el resultado de la acumulación de bilirrubina en los tejidos corporales es un signo clínico caracterizado por la pigmentación amarilla, que puede ir de una situación trivial a una situación grave, se caracteriza por la acumulación de bilirrubina en la sangre y se difunde dentro de los tejidos adquiriendo color

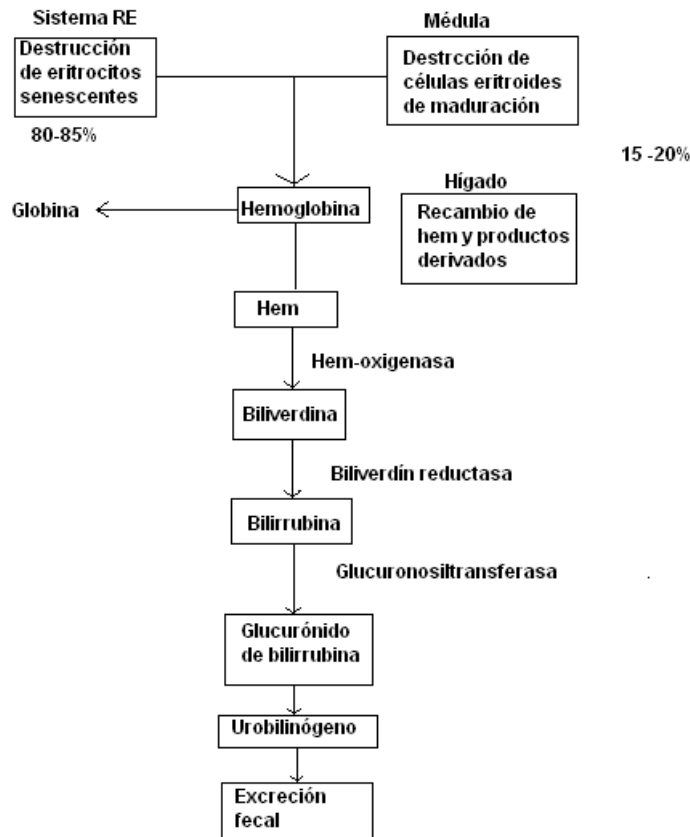
amarillento-verdoso principalmente en la piel y el tejido esclerótico y fluidos corporales. Como consecuencia de la oxidación de parte de la bilirrubina circulante en biliverdina. (5)

Una vez producida la bilirrubina, la mayor parte viaja por la sangre unida a albúmina de una manera reversible (bilirrubina indirecta o no conjugada). Otra pequeña parte se transporta como monoglucurónido o diglucurónido de bilirrubina (bilirrubina directa o conjugada) y, por último, la parte más pequeña viaja como bilirrubina libre en el plasma (4,6).

La hiperbilirrubinemia conjugada o directa puede originarse por deterioro en la excreción de bilirrubina del hígado a causa de enfermedad hepatocelular, fármacos, sepsis virales, bacterianas, parasitarias, trastornos hereditarios u obstrucción biliar extrahepática

La hiperbilirrubinemia también puede deberse a la producción de más bilirrubina de la que el hígado normalmente puede excretar o a la insuficiencia de un hígado dañado para excretar la bilirrubina producida en cantidades normales.

La bilirrubina se transporta a través de la sangre hacia el hígado y se une de forma estrecha a la albúmina y no es hidrosoluble se conoce como bilirrubina no conjugada o libre; la mayor parte de la bilirrubina normal plasmática está en esta forma. El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los pigmentos (Este proceso puede dividirse en tres fases: Captación, conjugación, eliminación en la bilis. (3,7)



Metabolismo neonatal de la bilirrubina.

Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia, Pa: Lippincott Co; 2005: 768 – 846.

Etiología de la ictericia

La principal causa de la aparición de ictericia fisiológica en el RN es la inmadurez del sistema enzimático del hígado, a esto se le suma: una menor vida media del glóbulo rojo, la poliglobulia, la extravasación sanguínea frecuente y la ictericia por lactancia. (2,5) (Ver anexo 1)

1. Aumento en la oferta de bilirrubina:

- Mayor Producción: un RN produce el doble de bilirrubina que un adulto, esto se explica por una mayor masa globular y también por su disminución fisiológica en la 1er. semana (por menor vida media del eritrocito fetal). Esto

aumenta la oferta de bilirrubina al hígado por mayor destrucción de glóbulos rojos.

- Circulación Enterohepática: el RN reabsorbe gran parte de la bilirrubina debido a este mecanismo, esto se debe principalmente a que el intestino no ha instalado su flora, y a una mayor actividad de la enzima betaglucuronidasa.

2. Disminución en la eliminación de la bilirrubina:

Puede suceder por alteraciones en uno o más de los siguientes pasos:

- Captación y Transporte Intracelular: es menor en el RN y logra alcanzar los niveles del adulto al 5to. día de vida.
- Conjugación: la enzima glucuroniltransferasa presenta una disminución de su actividad (no de su concentración) durante los primeros tres días de vida, aumentando luego hasta los niveles del adulto.
- Excreción: en caso de producción excesiva hay una “incapacidad relativa” de eliminación.
- Circulación Hepática: el pinzamiento del cordón produce una cesación brusca de la sangre oxigenada que recibía el hígado en la vida fetal, esto podría ocasionar una insuficiencia relativa y transitoria en los primeros días.

(6,7)

Ictericia Fisiológica

La ictericia neonatal es un fenómeno biológico que ocurre comúnmente en los recién nacidos, como resultado de un desbalance entre la producción y la eliminación de la bilirrubina (4)

La ictericia comienza en el segundo o tercer día y desaparece al cabo de 7 a 10 días de vida, pero puede presentarse una forma más grave, son raros los casos en los que la ictericia fisiológica puede prolongarse durante varias semanas. Los niveles de bilirrubina indirecta no exceden de 12 mg/dl en niños a término y 15 mg/dl en niños prematuros

Se considera que se debe a un retraso en la maduración del sistema glucuroniltransferasa para conjugar bilirrubina en hígado (5,6).

Hay que hacer hincapié que la ictericia neonatal fisiológica no está presente en el momento del parto, y si hay ictericia al nacer hay que considerar otras causas. El diagnóstico de la ictericia fisiológica, tanto en los nacidos a término como los prematuros, sólo se puede establecer una vez que se han descartado otras causas conocidas (8) (Ver Anexo 2)

Ictericia por lactancia materna

La ictericia por lactancia temprana es la causa más frecuente de hiperbilirrubinemia no conjugada. La lactancia materna aumenta la ictericia fisiológica en la primera semana postnatal debido a la privación calórica, lo que conduce a un aumento de la circulación enterohepática. La lactancia exitosa disminuye el riesgo de hiperbilirrubinemia. Los bebés necesitan ser alimentados por lo menos 8 a 12 veces en los primeros días después del nacimiento para ayudar a mejorar el suministro de leche de la madre. (5) La mejor manera de evaluar el amamantamiento exitoso es monitorear la diuresis del recién nacido, la producción de heces y el peso. La suplementación de la fórmula puede ser necesaria si el bebé tiene una pérdida significativa de peso, mala producción de orina, ingesta calórica baja o retraso en la deposición. Las soluciones de agua y dextrosa no deben usarse para complementar la lactancia porque no previenen la hiperbilirrubinemia y pueden conducir a hiponatremia. (2,8)

La ictericia tardía de la leche humana ocurre generalmente del sexto al decimocuarto día después del nacimiento y puede persistir por 1 a 3 meses. Algunas teorías especulan con la causa de la ictericia de la leche humana, pero el mecanismo exacto no está del todo claro. Se cree que la leche humana contiene beta-glucuronidasa y ácidos grasos no esterificados que inhiben enzimas que conjugan bilirrubina en el hígado. Si el diagnóstico está es dudoso, se puede interrumpir la lactancia materna durante 48 horas para observar si ocurre una disminución en la concentración de la bilirrubina. Durante este tiempo, la madre

debe continuar extrayendo la leche para mantener su suministro y suplementar al bebé con fórmula. Las concentraciones de bilirrubina total usualmente alcanzan un pico entre 12 y 20 mg / dL (205.2 y 342.1 mol / L) y deben disminuir 3 mg / dL (51.3 mol / L) por día. Si ocurre esta disminución, se debe reiniciar el amamantamiento. (2,9)

Ictericia y Prematurez

Aunque los neonatos prematuros desarrollan hiperbilirrubinemia por los mismos mecanismos que los neonatos a término, es más común y más grave en los neonatos prematuros y dura más tiempo. Este resultado está relacionado con la inmadurez relativa de los glóbulos rojos, las células hepáticas y el tracto gastrointestinal. Los recién nacidos prematuros enfermos son más propensos a tener un retraso en iniciar la nutrición enteral, lo que resulta en un aumento de la circulación enterohepática. A pesar de la prevalencia de hiperbilirrubinemia en recién nacidos prematuros, el kernícterus es extremadamente infrecuente. Sin embargo, el kernícterus ocurre con concentraciones más bajas de bilirrubina, incluso sin signos neurológicos agudos. (11) No está claro, sin embargo, a qué valor de la bilirrubina se produce daño en el sistema nervioso central. Los valores de bilirrubina tan bajos como 10 a 14 mg / dL (171.0 a 239.5 mol / L) han resultado en formas más leves de disfunción neurológica inducida por bilirrubina en neonatos prematuros. (8)

Ictericia Patológica

Es la ictericia que se produce en las primeras 24 horas de vida, en presencia de un incremento superior a los 0,5 mg por hora, los 5 mg diarios; o bien, en caso de que supere los 15 mg o 10 mg en neonatos a término y pretérmino respectivamente. (Ver anexo 3)

También se considera que la ictericia es patológica cuando hay evidencia de hemólisis aguda o si persiste durante más de 10 o 21 días, respectivamente, en recién nacidos a término o pretérmino (5,8).

Las causas más frecuentes son

1. Aumento patológico de la oferta de bilirrubina:

- Enfermedad Hemolítica:

La gran mayoría causadas por incompatibilidad sanguínea materno-fetal (ABO o Rh).

Otras causas son: Anomalías en la morfología del eritrocito: esferocitosis familiar, Déficit enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD), los cuales disminuyen la vida media de los eritrocitos. En infecciones severas (sepsis) existen hemólisis además de otros factores, como causa de ictericia.

- Hematomas y Hemorragias:

Un ejemplo de estos es el Cefalohematoma, cuya reabsorción aumenta la oferta de bilirrubina.

- Incremento en la Reabsorción Intestinal:

En condiciones patológicas, la mayor actividad del circuito enterohepático produce un aumento de la oferta de bilirrubina al hígado, como sucede en el retraso en la alimentación gástrica en RN enfermos o la presencia de obstrucción intestinal total y parcial.

- Policitemia: Por mayor volumen globular, esto ocasiona una destrucción y producción aumentada de bilirrubina que llevaría a una hiperbilirrubinemia, generalmente entre el 3er. y 4to. día.

2. Disminución patológica de la eliminación de la bilirrubina:

- Defectos Enzimáticos Congénitos:

Déficit enzima G-6-PD: Síndrome de Crigler- Najjar:

Tipo I: déficit total.

Tipo II: déficit parcial, pronóstico menos severo que responde al tratamiento con Fenobarbital.

- Ictericia Acolúrica Familiar Transitoria:

(Síndrome de Lucey-Driscoll). Se presentan en RN cuyas madres son portadoras de un factor inhibitorio en el suero que impide la conjugación. Su pronóstico es bueno. (2,9,10)

Ictericia por incompatibilidad de factor Rh:

Es la causa más frecuente de ictericia neonatal No fisiológica y en el 97% de los casos se debe a isosensibilización para el antígeno Rh D. La administración profiláctica de inmunoglobulina Anti-D, ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y como consecuencia disminuyeron los RN ictéricos por este motivo. Se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de glóbulos rojos Rh (+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh (-). Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh. Las IgG al atravesar la barrera placentaria, llegan al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh (+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren a él y causan hemólisis extravascular en el bazo. (11)

Los productos de hemólisis son derivados vía placentaria hacia la circulación materna, para ser metabolizados. Después del nacimiento ese aumento en la producción de bilirrubina, sumado a la inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (Ligandina Y) y de glucuronización, puede producir hiperbilirrubinemia de diversos grados de severidad, con el riesgo de kernícterus. La ictericia suele manifestarse en las primeras 24 horas de vida; a veces lo hace a las cuatro o cinco horas del nacimiento, con un pico máximo al tercero o cuarto día. (5,12)

Ictericia por Incompatibilidad de grupo ABO

Esta se da porque la vida del hematíe está acortada como resultado de la acción de anticuerpos maternos que pasaron a través de la placenta y que son específicas contra antígenos de origen paterno presentes en las células rojas del recién nacido. La etiopatogenia está basada en la incompatibilidad de grupo sanguíneo madre/neonato, lo que origina el desarrollo de una respuesta inmunitaria en la madre, el paso de anticuerpos de la clase IgG a través de la placenta y su unión a la membrana del hematíe. (8,13)

La ictericia por incompatibilidad ABO entre la madre y el recién nacido es la más frecuente de las enfermedades hemolíticas que llevan a ictericia y se produce en gestantes de grupo O con hijo A, B o AB. Esto es así, porque los individuos de grupo O además de la inmunoglobulina (Ig) M natural contra el antígeno ABO del cual carecen, presentan cierta cantidad de IgG. Así pues, la IgG anti-A o anti-B presente en el suero de la gestante de grupo O podrá atravesar la placenta y unirse a los hematíes fetales o del recién nacido. Salvo raras excepciones se produce en gestantes de grupo A o B.

La hiperbilirrubinemia que apunta hacia la ictericia nuclear ('kernícterus') es el mayor problema. La prueba de Coombs directa generalmente es negativa, a pesar de que un anticuerpo IgG anti- A o anti-B puede ser eludido de los eritrocitos del recién nacido.

Un título de IgG anti-A o anti-B en técnica de Coombs indirecta mayor de 32 es criterio diagnóstico de enfermedad hemolítica por ABO en la mayoría de los servicios de inmunohematología del mundo. (12)

Ictericia por Anomalía de enzimas eritrocitarias

A). Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

La deficiencia de glucosa-6-fosfato (G6PD) es un rasgo recesivo ligado al sexo, cuya presentación en varias formas tiene una distribución geográfica con mayor prevalencia en regiones de África, el Mediterráneo y Asia. Aunque la ictericia neonatal grave es la manifestación clínica más común de la deficiencia de G6PD la relación entre la hiperbilirrubinemia y la anemia hemolítica solo llegó a reconocerse cuando se identificó la deficiencia enzimática a finales de los años 50's. Los eritrocitos no pueden activar la vía metabólica de la pentosa fosfato y por tanto son incapaces de defenderse suficientemente contra el estrés oxidativo, debido a este fenómeno puede producirse hiperbilirrubinemia intensa por a hemólisis. Se estima que entre 200 y 400 millones de personas son portadoras del gen de la deficiencia de G6PD (4,14)

B). Deficiencia de Piruvato Cinasa (PK)

Es un trastorno autosómico recesivo que ocurre infrecuentemente en todos los grupos étnicos. La PK es una enzima clave en la producción de adenosina trifosfato en los eritrocitos. Su deficiencia conduce a una supervivencia acortada de los eritrocitos, produciéndose hemólisis en exceso. Ocurre con mucho menos frecuencia que la deficiencia de G6PD.

Ictericia y sepsis

Se ha observado que en un 25-30% de los pacientes con sepsis tienen ictericia clínica temprano en la enfermedad, alcanzo a veces valores extremados. Se cree que la hiperbilirrubinemia en neonatos con sepsis es una consecuencia de la rápida hemólisis, aunque hay varias teorías acerca del mecanismo de producción. Los eritrocitos del neonato son susceptibles a la lesión celular y formación de cuerpos de Heinz en respuesta al estrés oxidativo. Datos recientes sugieren que la bilirrubina es un antioxidante protector y que al principio de la infección los niveles de bilirrubina pueden estar disminuidos como consecuencia de su consumo.

Defectos de la membrana celular eritrocitaria

➤ Esferocitosis hereditaria (EH)

Es una enfermedad caracterizada por anemia hemolítica de severidad variable, con presencia de esferocitos en sangre periférica y una respuesta clínica favorable a la esplenectomía. La EH es una enfermedad muy heterogénea que se produce por un defecto intrínseco del glóbulo rojo, y existen otras alteraciones secundarias a esta afección. La ictericia aparece en aproximadamente un 50% de los pacientes con esferocitosis y suele diagnosticarse erróneamente como ictericia fisiológica

➤ Eliptocitosis hereditaria

Es una patología menos frecuente que la esferocitosis hereditaria y también se da por una anomalía morfológica del eritrocito. En el recién nacido

ocasionalmente existe suficiente hemólisis a consecuencia del aumento de la fragilidad osmótica que conlleva a hiperbilirrubinemia.

Sangre extravascular

La sangre que ha sido deglutida o que permanece secuestrada tras un episodio hemorrágico, comúnmente da lugar a hiperbilirrubinemia debido al exceso de producción de bilirrubina como consecuencia de la degradación de los eritrocitos de la hemorragia. Los lugares comunes para estas colecciones sustanciales de sangre en los recién nacidos a término son los cefalohematomas y el espacio bajo la aponeurosis de la calota (2,6,14)

Encefalopatía neonatal por bilirrubina

Se denomina “Kernícterus” a la coloración amarilla de los ganglios basales producida por impregnación con bilirrubina, descrita en autopsias de recién nacidos fallecidos con severa ictericia. Constituye la complicación más grave de la ictericia neonatal. Si bien es relativamente infrecuente, su incidencia aumentó con las nuevas políticas sanitarias de alta prematura, esto causa un mayor riesgo de complicaciones debidas a ictericia temprana no detectada, ya que un porcentaje importante de niños no ictericos al momento del alta, posterior a esta, pueden presentarla en niveles que justificarían considerar un tratamiento o aún iniciarlo; y que en última instancia no se realiza porque los padres no cumplen los controles programados. (2,4)

El Kernicterus puede ser asintomático en prematuros pequeños. En la forma clásica de presentación se reconocen tres estadios:

1. Primera fase: caracterizada por inicio con vómitos, letargia, hipotonía, rechazo al alimento, succión débil y llanto agudo.
2. Segunda fase: se caracteriza por irritabilidad, hipertonia y opistótonos.
3. Tercera fase: observada en sobrevivientes de las dos anteriores y caracterizada por la triada de hipertonia, atetosis u otros movimientos extrapiramidales y retardo psicomotor. (1,5)

Pueden quedar secuelas alejadas siendo las más frecuentes la sordera, los trastornos motores y los problemas de conducta. Se puede utilizar la escala BIND (disfunción neurológica inducida por bilirrubina) para determinar el grado de encefalopatía por bilirrubina que tiene el recién nacido (Ver Anexo 4)

Es de importancia mencionar que se desconocen en forma exacta los niveles de bilirrubina tóxicos para el SNC. Siempre se habían aceptado valores de 20mg lo más para recién nacido a término y sanos. Pero revisiones recientes han sugerido que 25mg y aún unos puntos más serían los dañinos en este grupo de pacientes. Estos valores pueden ser sustancialmente inferiores en Recién nacidos prematuros y/o enfermos. (3,7)

Aproximación clínica al recién nacido con ictericia

La AAP ha actualizado sus guías para el manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano de más de 35 semanas de gestación.

El objetivo de las consideraciones siguientes es:

- Saber cuándo sospechar que una hiperbilirrubinemia tiene una causa patológica.
- Tener una orientación sobre qué hacer con un recién nacido con ictericia que se ve clínicamente normal:
 - cuando evaluar la ictericia solo clínicamente.
 - cuando dosificar bilirrubina.
 - cuando mantener el control de ictericia y bilirrubinemia posterior al alta y
 - cuando intervenir con un determinado tratamiento. (4,13)

Para descartar en primer lugar una posible causa anormal de hiperbilirrubinemia:

- Evaluar historia obstétrica: grupo sanguíneo materno, factor RH y detección selectiva de anticuerpos isoimmune.
- Evaluar antecedentes perinatales

- En todo niño con ictericia importante se debe preguntar en forma dirigida por los factores de riesgo obstétricos y neonatales que incrementan significativamente el riesgo de hiperbilirrubinemia (8)

Controles clínicos del recién nacido.

La Academia Americana de Pediatría recomienda medir las bilirrubinas de un recién nacido si la ictericia es clínicamente significativa según el juicio médico, el problema con esta recomendación es que la capacidad de los médicos para reconocer ictericia clínicamente importante varía y en algunos casos puede ser errónea. Además, el hecho de que el valor de la bilirrubina sea clínicamente importante depende tanto del valor real de bilirrubina sérica total como de la edad del recién nacido (13)

La identificación tradicional clínica de la ictericia se basó en blanquear la piel con presión digital para revelar el color subyacente de la piel y el tejido subcutáneo. Aunque este sigue siendo un signo clínico fundamentalmente importante, tiene limitaciones y puede ser poco fiable, particularmente en niños con pigmentación oscura. La diferencia entre un valor de bilirrubina de 8.5mg/dL y 8mg/dL no puede ser percibida por el ojo, pero esto representa la diferencia entre los percentiles 50 y 95 a las 24 horas. Los posibles errores asociados con el diagnóstico visual han llevado a algunos expertos a recomendar que todos los recién nacidos tengan un valor de bilirrubina medido antes del alta. (8,10)

Los bilirrubinómetros transcutáneos aportan datos obtenidos en forma no invasiva ofrecen un valor estimado de la Bilirrubina. La determinación de la bilirrubina transcutánea no es un sustituto de la bilirrubina sérica, pero puede ser muy útil, debido a que el objetivo es evitar que una bilirrubina significativamente alta sea pasada por alto (9)

Toda ictericia de aparición precoz, antes de las 24hs debe considerarse patológica hasta no probarse lo contrario. Mientras más precoz, es más urgente evaluar la ictericia y considerar una eventual intervención, de acuerdo a su etiología. Cuando

la ictericia aparece en las primeras 6 h de vida debe pensarse en enfermedad por incompatibilidad Rh o de subgrupos en primer lugar. Los ascensos rápidos de la bilirrubina de más de 5-8 mg en 24 h, deben considerarse la posibilidad de una causa patológica. Cuando este ascenso es de 0.5mg/hora, debe descartarse inmediatamente alguna causa de hemólisis. (5,7)

Exámenes de laboratorio

Grupo Rh y Coombs directo: son los exámenes de mayor rendimiento para pesquisar una enfermedad hemolítica por izoinmunización Rh o subgrupo. El Coombs directo tiene menor sensibilidad y valor predictivo para el caso de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad de grupo clásico.

La bilirrubina total es junto al grupo Rh y Coombs el examen más útil para la evaluación de una ictericia, nos informa sobre el nivel, la evolución, y es indispensable para decidir la necesidad de tratamiento. (Ver Anexo 5)

Hemoglobina, hematocrito, recuento de reticulocitos, características del frotis y Coombs indirectos y prueba de eluío son exámenes que pueden ayudar. Todos tienen poca sensibilidad y especificidad para hacer diagnóstico de un síndrome hemolítico. No es útil hacerlos de rutina en niños con hiperbilirrubinemia, sino que dejarlos como ayuda para hiperbilirrubinemias importantes en donde se sospeche hemólisis, que no son detectadas por el Coombs directo. (2,3,6)

Tratamiento

Se puede tratar mediante:

- 1) Exanguinotransfusión para eliminar mecánicamente la bilirrubina
- 2) Fototerapia para convertir a la bilirrubina en productos que pueden dejar de lado el sistema de conjugación hepático y excretarse por la bilis o por la orina sin más metabolismo (4)

En el tratamiento se considerará:

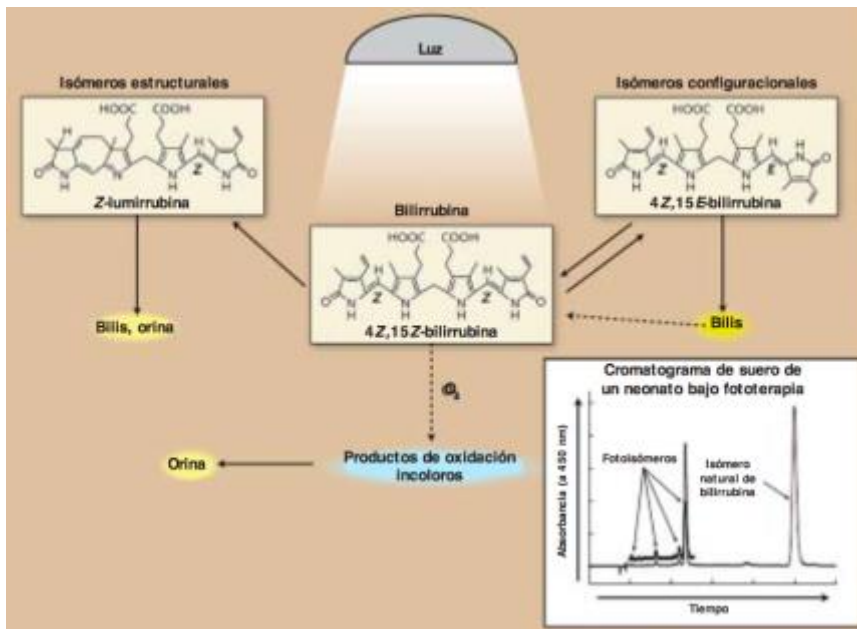
1. Edad gestacional
2. Factores de riesgo
3. Edad posnatal

4. Cifra de bilirrubina total
5. Datos de encefalopatía

En la sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría se utilizan los normogramas de Romagnoli de la Academia Americana de Pediatría del 2004. Los cuales consisten en diferentes gráficas de acuerdo a la edad gestacional y factores de riesgo para determinar la necesidad de fototerapia o exanguinotransfusión (2,15) (Ver Anexo 6)

Fototerapia

Fototerapia actúa por difusión de fotones discontinuos de energía similares a las moléculas de un fármaco. Estos fotones son absorbidos por las moléculas de bilirrubina en la piel y en el tejido subcutáneo, de la misma manera que las moléculas de un fármaco se unen a un receptor. Después la bilirrubina sufre reacciones fotoquímicas para formar isómeros y productos de degradación que pueden ser excretados sin participación del sistema de conjugación hepático u otro paso metabólico. (16)



Fototerapia para la ictericia neonatal

Jeffrey Maisels, M.; McDonagh, Antony F.

La fototerapia muestra un efecto dosis respuesta claro y algunas variables influyen sobre el modo en que la luz actúa para reducir los valores de bilirrubina sérica. Debido a las propiedades ópticas de la bilirrubina y de la piel, las luces más eficaces son las de longitudes de onda dentro de del espectro del azul-verde (425-490nm). (2)

La fototerapia intensiva involucra el uso de radiaciones en la banda 430-490nm de al menos 30mcW/cm/nm aplicadas sobre la mayor superficie posible del paciente. La eficacia de la fototerapia aumenta cuando se expone a ella más superficie corporal. Esto se logra colocando almohadillas fibroópticas o un colchón de diodo emisor de luz (Light-emitting diode, LED) debajo del lactante, o mediante un dispositivo que aplica fototerapia a partir de tubos de fluorescencia azul por encima y por debajo del lactante. (5,13)

A medida que disminuye la distancia entre el niño y la fuente de luz se incrementa la irradiación espectral. Cuando se aplica adecuadamente la fototerapia intensiva se puede esperar una reducción del 30-40% de la bilirrubina en las primeras 24hs y la disminución más importante se produce en las primeras 4-6 horas. (5,8).

Hidratación

Debido a que la foto derivados de la bilirrubina se excretan por la orina y la bilis, mantener una adecuada hidratación y un buen volumen urinario ayuda a incrementar la eficacia de la fototerapia.

Exposición al sol

Los “baños de sol” no debe recomendarse. Aunque el sol provee suficiente irradiación 425-475nm de longitud de onda, las dificultades prácticas en exponer con seguridad a un recién nacido desnudo evitando quemaduras, enfatizan la no utilización de la luz solar como una herramienta confiable. (11)

Exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión (ET) es un procedimiento eficaz para eliminar componentes sanguíneos anormales y toxinas circulantes. Durante la técnica se procede a sustituir la sangre del paciente por sangre fresca o reconstituida (ET total [ETT]) o concentrado de hematíes, suero salino, albumina 5% o plasma (ET parcial [ETP]).

La indicación inicial de este procedimiento fue el tratamiento de la enfermedad hemolítica por anticuerpos anti-D y la prevención de la hiperbilirrubinemia secundaria. La disminución de esta afección, junto con la utilización generalizada de la fototerapia, ha provocado que la realización de ET, sobre todo la ETT, haya descendido significativamente en los últimos años. (17)

Una exanguinotransfusión se efectúa por ciclos repetidos de extracción y sustitución de sangre. Es necesaria una supervisión constante para asegurarse de que no se inyecta aire y evitar complicaciones (8,16) (ver Anexo 7)

El volumen total que se intercambia es el doble de la volemia ($80 \text{ cc} \times \text{kg}$) es decir 160 cc por kilo de peso. Hay que balancear la bolsa del donante por cada 100 cc de sangre extraída de la misma, para evitar por efecto de la gravedad recambiar con un concentrado de glóbulos rojos en forma inicial y luego con un sobrenadante de sangre más diluida o con un contenido plasmático al final del procedimiento, ya que esto puede acarrear complicaciones hemodinámicas cardiovasculares en el recién nacido (10,18)

Complicaciones de la exanguinotransfusión:

- 1.- Vasculares: Embolización con aire o coágulos. Trombosis.
- 2.- Cardíacas: Arritmias, sobrecarga volumétrica, paro.
- 3.- Electrolíticas: Hiperkalemia, hipernatremia, hipocalcemia, acidosis.
- 4.- Coagulación: Sobreheparinización, trombocitopenia.
- 5.- Infecciones: Bacteriemia (Sepsis), hepatitis sérica.
- 6.- Varias: Lesión mecánica de los eritrocitos dadores, Enterocolitis necrotizante, hipotermia, hipoglicemia (18)

Prevención de la Ictericia

Una recomendación clave en la guía de la práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría (AAP) es que cada bebé se evalúe para el riesgo de hiperbilirrubinemia severa posterior antes del alta, en particular los neonatos dados de alta antes de las 72 horas. (Ver Anexo 8).

Dos de los factores de riesgo que se han demostrado repetidamente como muy importantes son la edad gestacional menor de 38 semanas y la lactancia materna, particularmente si la lactancia no va bien. Casi todos los casos de kernícterus recientemente descritos han ocurrido en un lactante amamantado, y los bebés de 35 a 36 semanas de gestación tienen aproximadamente 13 veces más probabilidades que los de 40 semanas de gestación para ser readmitidos por ictericia severa. (13)

Estos recién nacidos son más propensos a tener mayor pérdida de peso. Además, la inmadurez del sistema de conjugación del hígado en el recién nacido pretérmino hace que sea mucho más difícil para los neonatos eliminar la bilirrubina eficazmente. Por lo tanto, no es sorprendente que se vuelvan más icterícos. (11) (Ver Anexo 9)

Planteamiento el Problema

La hiperbilirrubinemia es habitualmente de curso benigno pero dada la toxicidad de la bilirrubina, se debe controlar a los recién nacidos para detectar aquellos que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa, encefalopatía bilirrubínica aguda en las primeras semanas de vida o kernícterus como secuela crónica.

En países latinoamericanos, aproximadamente el 60 a 70% de los neonatos de término y más del 80% de los neonatos pretérmino, presentan ictericia.

Se recomienda diferenciar las ictericias fisiológicas de las no fisiológicas, por medio de procedimientos diagnósticos, con la finalidad de identificar aquellos recién nacidos con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa.

En la década de los 90s la frecuencia de la exanguinotransfusión disminuyó, sin embargo, recientemente se ha reportado un resurgimiento en los casos de Kernícterus a pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia

Debido a que la mayor parte de los recién nacidos, tendrán ictericia fisiológica o asociada a lactancia materna cuya evolución es hacia la autolimitación, los reconocimientos de los pacientes con alto riesgo para presentar complicaciones deben ser reconocidos como el centro del diagnóstico y el tratamiento en los pacientes identificados en este estudio. La valoración clínica y el seguimiento adecuado del recién nacido en los primeros días de vida no son reemplazables por ninguna pauta o recomendación

Por lo expuesto, fue nuestro interés identificar factores maternos y neonatales asociados conocidos a la aparición de ictericia neonatal patológica en los recién nacidos ingresados a la sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en el periodo comprendido entre el 1ro de enero del 2013 al 31 de Diciembre 2016, como es: determinar la incidencia, identificar los factores asociados, determinar orden de frecuencia, identificar factores neonatales y maternos, precisar tiempo de aparición de la ictericia asociada a estos factores.

JUSTIFICACION

La ictericia se presenta entre el 50% y 60% de todos los recién nacidos. La ictericia se debe buscar en las primeras horas de nacido y reevaluar previo a su egreso. En países latinoamericanos, aproximadamente el 60 a 70% de los neonatos de término y más del 80% de los neonatos pretérmino, presentan ictericia

La inmadurez relativa de los sistemas enzimáticos en el neonato se acentúa por factores como la prematurez, incremento en la carga de hemoglobina favoreciendo la "ictericia fisiológica". Durante las dos primeras semanas de vida del recién nacido, la ictericia, es causada por una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto secundaria a múltiples factores. Es considerado un cuadro benigno y autolimitado que desaparece generalmente antes del mes de edad

La hiperbilirrubinemia severa es causa de encefalopatía aguda con neurotoxicidad causando complicaciones graves a largo plazo, secuelas y mortalidad.

En el INP durante el año 2016 se ingresaron a sala de Neonatología, de 361 Recién nacidos de los cuales, 94 pacientes que representan el 26% tuvieron como diagnóstico principal ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta, 16 recién nacidos que representan el 4.4% desarrollaron hiperbilirrubinemia indirecta durante su hospitalización, sumando entre ambos grupos un total de 30.4%, siendo esta patología la principal causa de ingreso a dicho servicio

Debido a la alta incidencia de ictericia neonatal en la población mexicana, los altos índices de ingreso a la sala de neonatología del INP por esta patología y las implicaciones clínicas en contraste con las secuelas directas de las patologías que la producen, se realizara este estudio en los pacientes que hayan sido hospitalizados en la sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatra

Pregunta de Investigación

Cuál es la Frecuencia y etiología de la Ictericia en recién nacidos ingresados en sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre 1 de Enero 2013 y 31 de Diciembre 2016.

Hipótesis

La principal causa de la Ictericia en recién nacidos ingresados en la sala de Neonatología del INP es por isoimmunización a grupo ABO.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Establecer la frecuencia y la etiología de ictericia neonatal en la población neonatal que ingresa al Instituto Nacional de Pediatría desde e 1ro de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2016

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer la frecuencia de recién nacidos con Ictericia ingresados en la sala de neonatología del INP
2. Determinar cuáles son las principales causas de ictericia Neonatal.

OBJETIVO SECUNDARIOS

1. Identificar los factores de riesgo que predisponen a ictericia neonatal en la población en estudio.
2. Establecer cuáles fueron las medidas terapéuticas utilizadas para el manejo de la ictericia en los recién nacidos en estudio
3. Determinar el tiempo que permanece en fototerapia el recién nacido con ictericia hasta que disminuyen sus valores de bilirrubina
4. Determinar las principales complicaciones asociadas a ictericia neonatal o al tratamiento recibido, en pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría

METODOLOGIA

Diseño de Estudio

Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrolectivo.

Universo

Recién Nacidos con diagnóstico de ictericia que requirieron tratamiento

Población

La población estuvo conformada por todos los recién nacidos hospitalizados en sala de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico Ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta, en el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2013 al 31 de Diciembre del 2016

Criterios de inclusión

1. Todos los recién nacidos a término ingresados con ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta
2. Todos los recién nacidos a término, ingresados por cualquier patología que desarrollaron ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta una vez hospitalizados

Criterios de exclusión

1. Ictericia por hiperbilirrubinemia directa
2. Ictericia fisiológica

Calculo de tamaño de muestra

Se realizó muestreo por conveniencia a todos los recién nacidos con diagnóstico de ictericia patológica que requieren tratamiento. Ya que hay dificultad en la evaluación del expediente electrónico, debido a que la ley en México obliga a conservar expedientes con un máximo de 5 años desde la última atención del paciente. En este caso los pacientes con ictericia frecuentemente no requieren seguimiento

Análisis estadístico

Se llevó cabo una revisión de los expedientes clínicos para la recolección de datos mediante un instrumento (VER ANEXO 10) en una base de datos en el programa Microsoft Excel. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos. Las variables cualitativas se medirán en frecuencias absolutas y porcentajes. Para variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Medición de la Variable
Edad gestacional	Es el tiempo entre el primer día del último periodo menstrual normal y el día de nacimiento	Cuantitativa continua	Semanas completas
Inicio de ictericia	Días de vida extrauterina en que inicio la coloración amarilla de piel y/o escleras	Cuantitativa discreta	Días de vida completos
Edad al ingreso	Días de vida extrauterina en que se ingresó a la sala de neonatología	Cuantitativa discreta	Días de vida completos
Peso al nacer	Magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo al nacimiento	Cuantitativa discreta	Gramos (gr)
Peso al ingreso	Magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo al ingreso a sala de neonatología	Cuantitativa discreta	Gramos (gr)
% Pérdida de peso	Diferencia de peso entre en nacimiento y el ingreso expresada en valor porcentual	Cuantitativa continua	Porcentaje
Sodio al ingreso	Valor sérico del electrolito sodio, al momento del ingreso del recién nacido a sala de neonatología	Cuantitativa continua	Mili equivalente por litro
Genero	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Cualitativa Nominal	0: Masculino 1: Femenino X: Ambigüedad
Vía de nacimiento	Mecanismo por el cual el bebe es sacado del útero	Cualitativa Nominal	0: vaginal 1: Forceps 2: Abdominal 3: se desconoce
Motivo de ingreso	Diagnostico principal por el cual el recién nacido amerito ingreso a sala de neonatología	Cualitativa Nominal	0: Otra causa 1: Ictericia
Alimentación enteral previa al inicio de la ictericia	Tipo de alimentación recibida por el recién nacido antes de iniciar la ictericia	Cualitativa Nominal	0: ayuno 1: humana exclusiva 2: Formula 3: Mixta
Alimentación parenteral previa a la ictericia	Nutrición parenteral recibida por el recién nacido antes de iniciar la ictericia	Cualitativa Nominal	0: NO 1: SI

Volumen de ingesta oral	Cantidad de alimentación recibida por el recién nacido previo al inicio de la ictericia	Cualitativa Nominal	0: ayuno 1: Normal 2: Rechazo 3: desconocida
DM materno	Forma de diabetes mellitus inducida por el embarazo	Cualitativa Nominal	0:NO 1: SI X: Se desconoce
Preclampsia	Estado patológico de la mujer en el embarazo que se caracteriza por hipertensión arterial, edemas, presencia de proteínas en la orina y edema	Cualitativa Nominal	0:NO 1: SI X: Se desconoce
Ictericia en familia	Antecedente patológico en el que algún familiar curso con ictericia	Cualitativa Nominal	0:NO 1: SI X: Se desconoce
Nacionalidad de padres	Condición que reconoce a una persona la pertenencia a un estado o nación, de los padres del recién nacido ingreso a sala de neonatología	Cualitativa Nominal	0: Mexicana 1: No mexicana
Cefalohematoma	Acumulación de sangre ubicada debajo del cuero cabelludo producida por una hemorragia subperióstica	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Equimosis	Lesión subcutánea caracterizada por depósitos de sangre extravasada debajo de la piel intacta	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Íleo o tapón Meconial	Obstrucción del intestino delgado distal producido por meconio denso y espeso	Cualitativa Nominal	0:NO 1: SI X: Se desconoce
Enfermedad de Hirschprung	Trastorno del desarrollo caracterizado por la ausencia de ganglios en el colon distal, resultando en una obstrucción funcional	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Hemolisis	Destrucción de los hematíes o glóbulos rojos de la sangre que va acompañada de liberación de hemoglobina	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Hemorragia Intraventricular	Sangrado que se produce dentro o alrededor de los ventrículos, que son los espacios en el cerebro que	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI

	contienen el líquido cefalorraquídeo.		
Sepsis	Presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Hipotiroidismo	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Asfixia perinatal	Síndrome caracterizado por la suspensión o disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Encefalopatía hipoxica	Daño producido al encéfalo como consecuencia de uno o varios eventos de asfixia en el periodo perinatal, cuyas manifestaciones están en relación a la intensidad del evento asfíctico.	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Dificultad Respiratoria	Síndrome clínico evaluado a través de la escala de silverman Anderson acompañado de otras manifestaciones	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Enterocolitis	Proceso inflamatorio intestinal agudo que se produce fundamentalmente en recién nacidos pretérmino, caracterizado por necrosis isquémica de la mucosa gástrica	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI
Cardiopatía congénita	Malformaciones cardíacas o de sus grandes vasos presentes al nacimiento y que se originan en las primeras semanas de gestación.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Acianógena 2: Cianógena
Síndrome de Down	Trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21	Cualitativa Nominal	0: No 1: SI

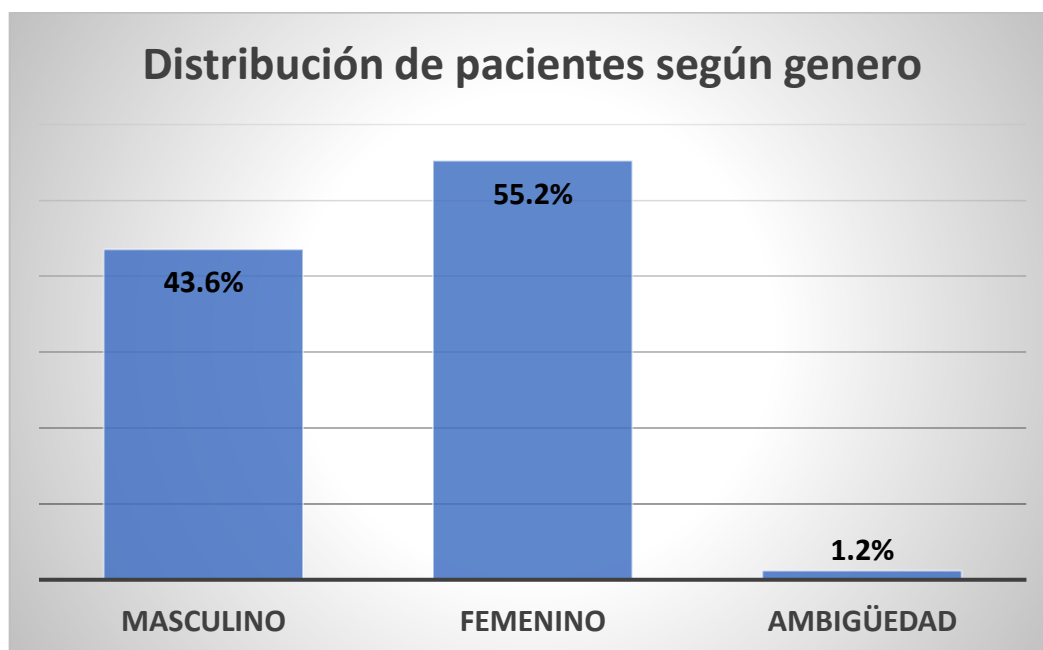
Encefalopatía x bilirrubina	Complicación neurológica grave causada por la elevación de los niveles normales de bilirrubina en la sangre del neonato	Cualitativa Nominal	0: Ninguno 1: leve 2: Moderada 3: Severa
Enfermedades asociadas	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa que se presenta concomitantemente a la ictericia	Cualitativa Nominal	0: NO 1: SI
Hemoglobina	Componente a base de proteína de las células rojas de la sangre que es principalmente responsable de la transferencia de oxígeno.	Cuantitativa continua	Mg/dl
Reticulositos	Son glóbulos rojos inmaduros	Cuantitativa continua	Porcentaje No se realizo
Bilirrubina total	Suma del valor total de bilirrubina indirecta más bilirrubina directa a nivel sanguíneo	Cuantitativa continua	mg/dl
Bilirrubina Indirecta	Bilirrubina no conjugada o libre, es decir, aquella que se produce en la sangre a partir de la degradación de los eritrocitos, siendo transportada hacia el hígado por la albumina	Cuantitativa continua	mg/dl
Bilirrubina directa	Bilirrubina conjugada, es decir, aquella que, después de separarse de la albumina, penetra en la célula hepática donde se conjuga con el ácido glucurónico por acción de la UDP glucuronil transferasa.	Cuantitativa continua	mg/dl
Isoinmunización	Desarrollo de anticuerpos frente a antígenos de la misma especie (isoantígenos),	Cualitativa nominal	0: No 1: A 2: B 3: Rh 4: Gpo A y Rh 5: Gpo B y Rh
Coombs directo	Prueba que detecta anticuerpos unidos a los glóbulos rojos de la sangre	Cualitativa nominal	0: Negativo 1: Positivo

Eluido	Prueba que consiste en separar los anticuerpos unidos a la membrana del glóbulo rojo.	Cualitativa nominal	0: Negativo 1: Positivo x: No se realizo
Tratamiento de ictericia	Método utilizado con la finalidad de curación o el alivio de la ictericia		0: Ninguno 1: Fototerapia 2: Exanguinotransfusión
Días de fototerapia	Describe el tiempo transcurrido desde que la tierra rota en su propio eje totalmente, recibidos de fototerapia para la ictericia	Cuantitativa discreta	Número de días
Potenciales auditivos	Prueba que evalúa respuesta neuroeléctrica del sistema auditivo ante un estímulo sonoro.	Cualitativa nominal	0: No tiene 1: tiene y es normal 2: tiene y es anormal
Defunción	Muerte de una persona.	Cualitativa nominal	0: No 1: Si por otra causa 2: Si por ictericia
Emisiones otacústicas	Son sonidos que se registran en el conducto auditivo externo, se originan en la cóclea y representan el movimiento de las células ciliadas externas.	Cualitativa nominal	0: No tiene 1: tiene y es normal 2: tiene y es anormal
Etiología	Se refiere al origen de la enfermedad	Cualitativa Nominal	

RESULTADOS

De los 241 recién nacidos incluidos en este estudio que ingresaron en sala de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante el periodo comprendido entre el 1ro de Enero del 2013 y el 31 de Diciembre del 2016, 105 (43.6%) fueron del género masculino, 133 (55.2%) fueron del género femenino. 4 pacientes que corresponde a un 1.2% presentaron alteración de la diferenciación sexual.

GRAFICO 1



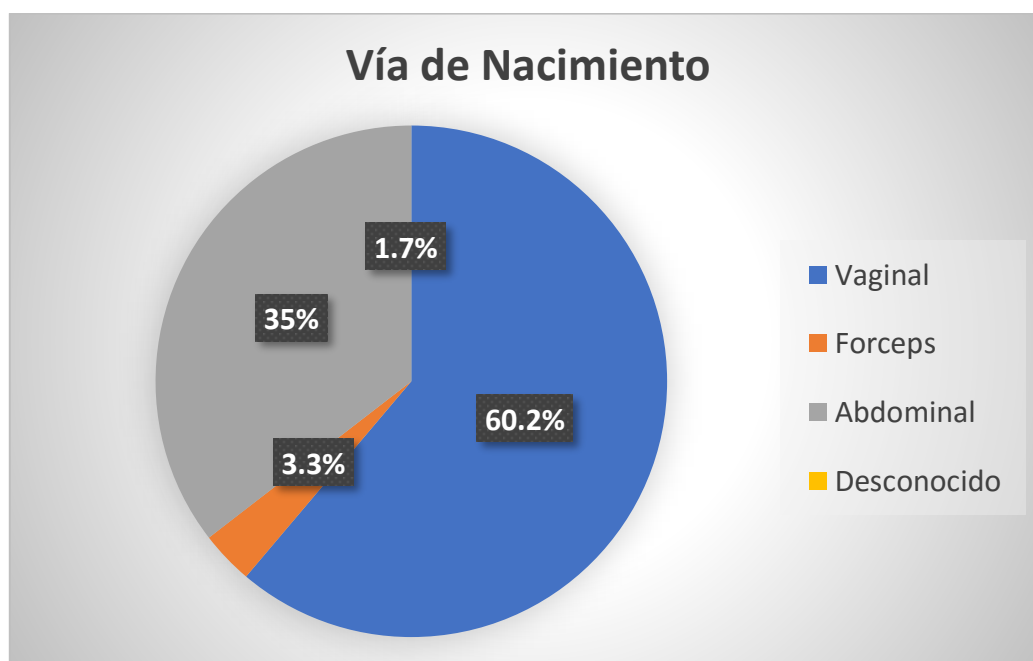
En relación a la edad gestacional el promedio fue de 39 semanas de gestación (SDG) con una desviación estándar (DE) 1.1. La edad promedio de inicio de la ictericia fue de 3.6 días, y la edad promedio del momento de su ingreso a sala de neonatología fue de 7.2 días. Con respecto al peso al nacimiento en promedio fue de 3058 gramos con una DE \pm 438. El peso a su ingreso al INP fue de 2790 gramos con una DE \pm 475.

TABLA 1

VARIABLE	PROMEDIO \pm Desviación estándar
Edad gestacional	39 \pm 1.1
Inicio de Ictericia	3.6 \pm 3.4
Edad de ingreso	7.2 \pm 4.9
Peso al Nacer	3058 \pm 438
Peso al Ingreso	2790 \pm 475

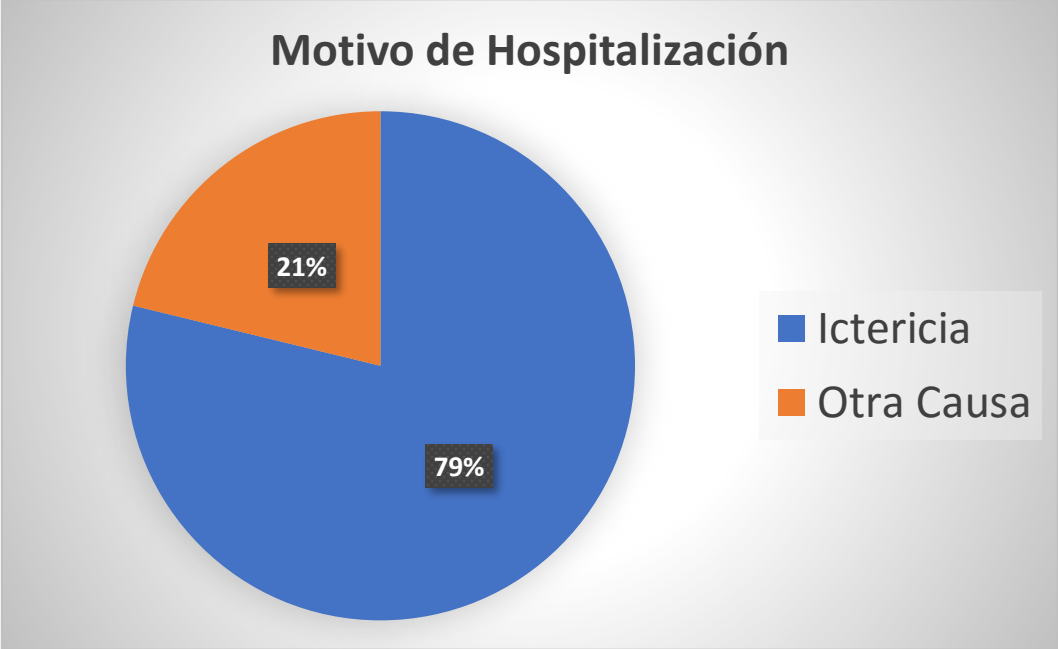
La vía de nacimiento de los pacientes se presentó de la siguiente manera: 145 (60.2%) nacieron vía vaginal, 84 (35%) nació por cesárea, 8 (3.3%) nació vía vaginal con aplicación de fórceps, el resto de pacientes 4 (1.7%) se desconoce la vía de su nacimiento.

GRAFICO 2



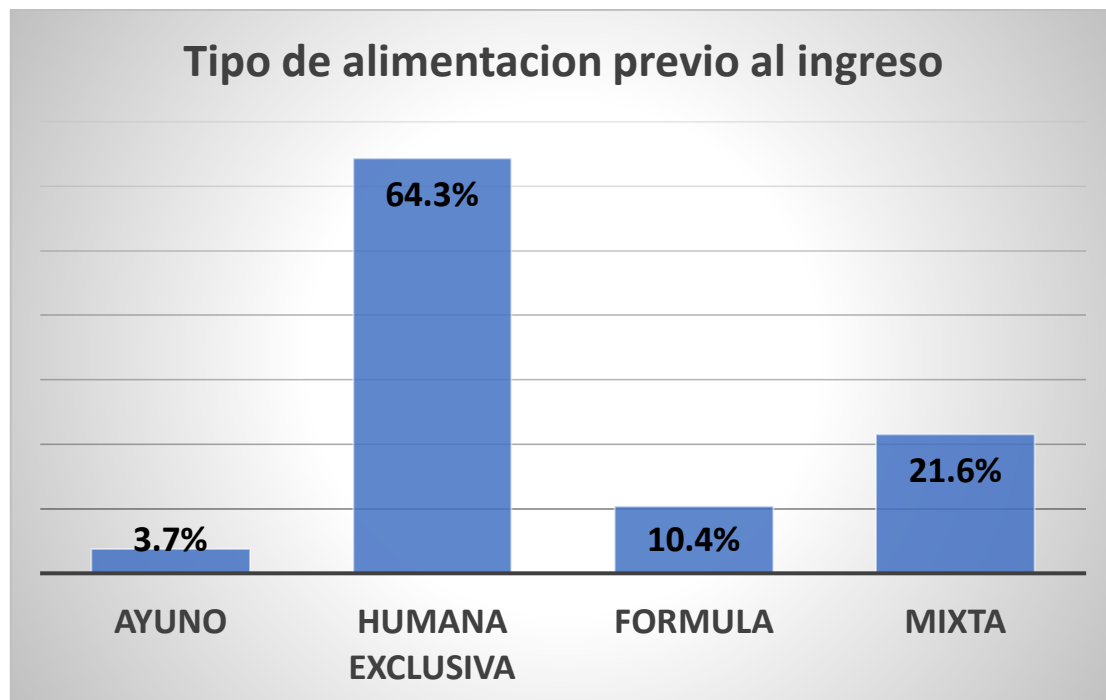
Con respecto al motivo de ingreso, 190 (79%) pacientes tuvieron como motivo principal de ingreso la ictericia, 51 (21%) fueron ingresados por otra causa.

GRAFICO 3



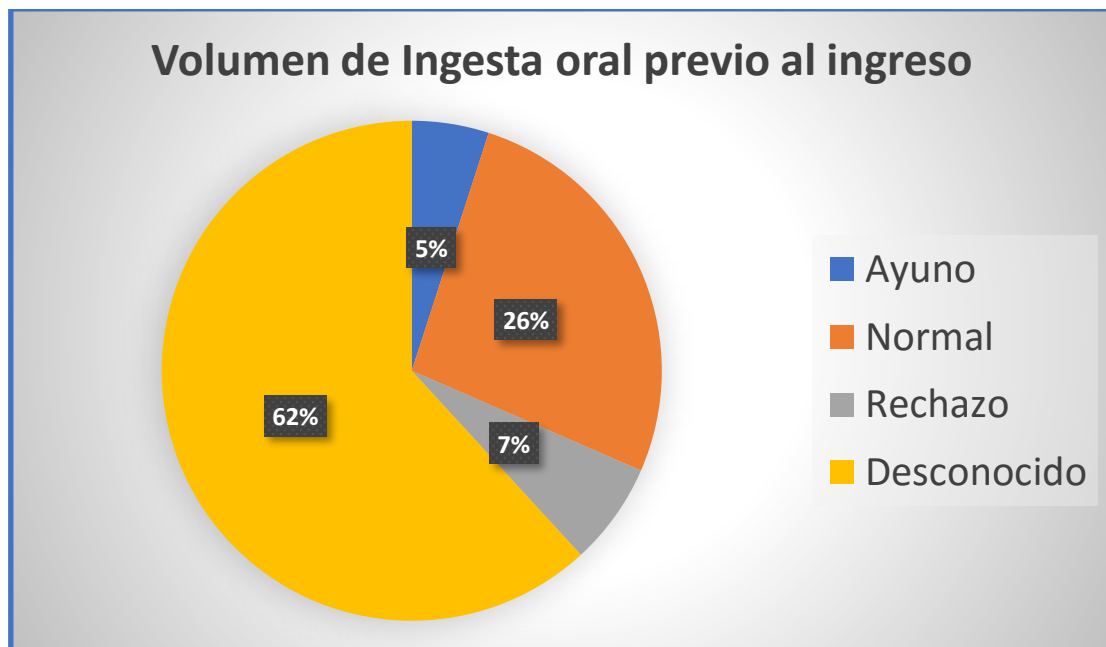
Con respecto a la alimentación recibida previo a su hospitalización al INP, la mayoría de pacientes 155 (64.3%) recibieron lactancia materna exclusiva, 52 pacientes que representó un 21.6% recibieron lactancia mixta. 25 (10.4%) pacientes recibieron exclusivamente fórmula y 9 pacientes que representó un 3.7%, tenían ayuno al momento de su ingreso. De los 9 pacientes en ayuno 7 recibieron nutrición parenteral, 2 recibieron 1 día y 5 recibieron 3 días.

GRAFICO 4



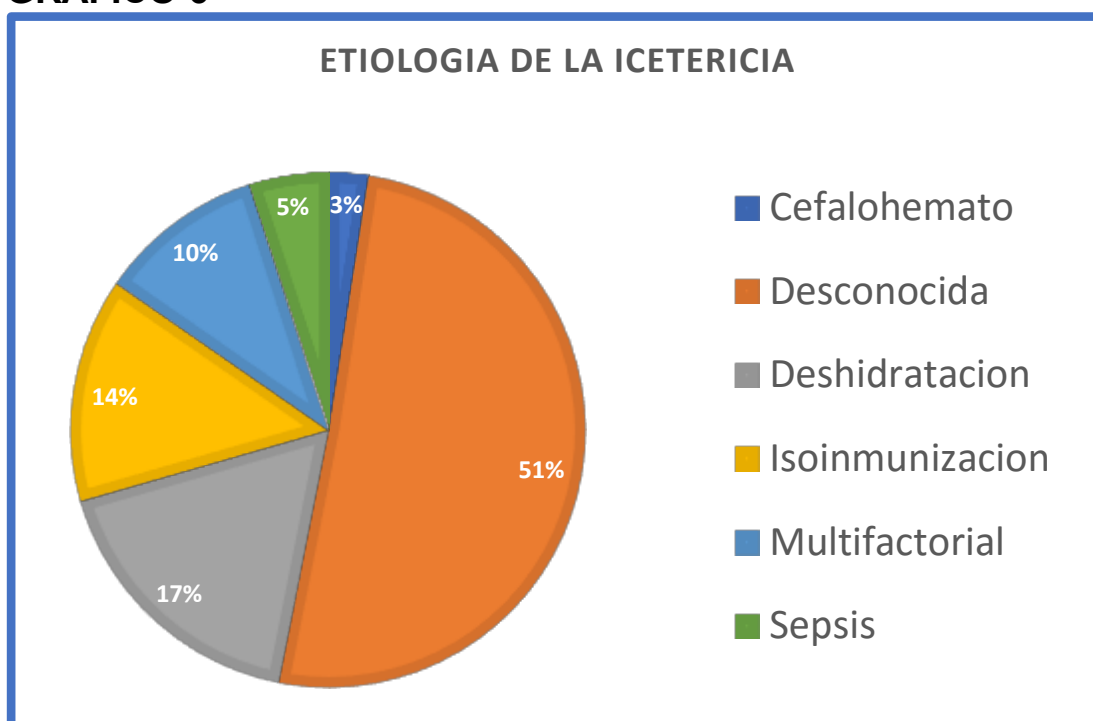
En cuanto al volumen de ingesta oral previo a la hospitalización en sala de neonatología, se encontró que la gran mayoría de pacientes 149 (62%) se desconocía el volumen recibido debido que estos eran alimentado con leche materna exclusiva. En 64(26%) de los recién nacidos, se refirió una ingesta normal de leche. 16 (7%) pacientes presentaban rechazo a la alimentación

GRAFICO 5



Desconocemos la causa de la ictericia en 123 (51%) de los pacientes ingresados. De aquellos que conocemos lo más frecuente es la deshidratación en 58 (24%) pacientes, probablemente producto de una mala técnica de alimentación por parte de la madre. La Isoinmunización a grupo o a Rh se encuentra como la tercera causa en 29 casos que representa un 12%. El síndrome de Down se encontró como causa de ictericia en 2 pacientes que representaron el 0.8%.

GRAFICO 6



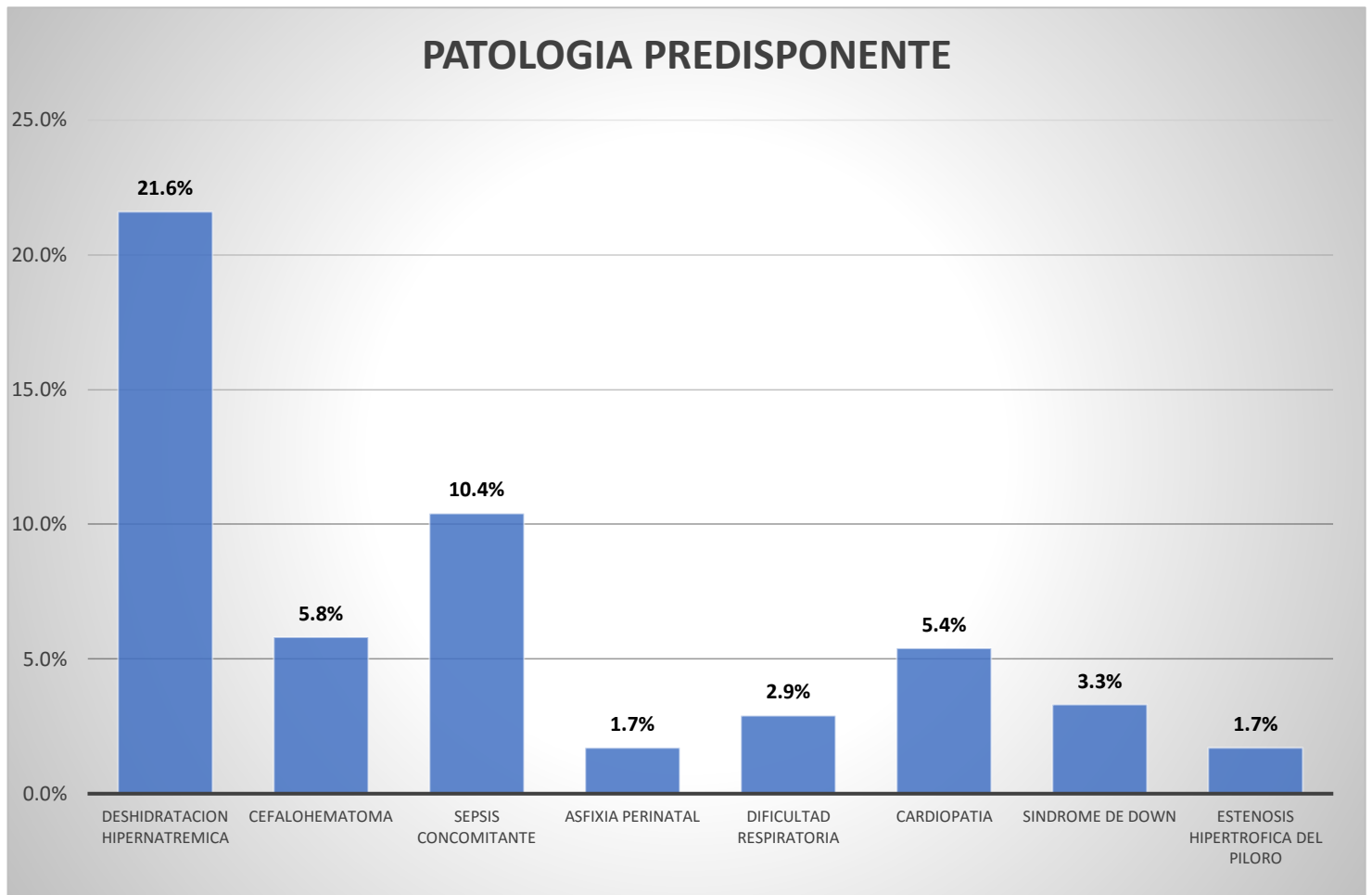
Con respecto a los antecedentes familiares que pueden predisponer al padecimiento de ictericia, se encontró que, de los 241 pacientes en este estudio, 11(4.6%) eran hijos de madres con trastorno diabético antes o durante su embarazo, 12(5%) eran hijos de madre con preeclampsia y en 18(7.4%) pacientes tenían antecedente de presentar un familiar con ictericia.

TABLA 2

ANTECEDENTES FAMILIARES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Diabetes Materna	11	4.6%
Preeclampsia	12	5%
Ictericia en familia	18	7.4%

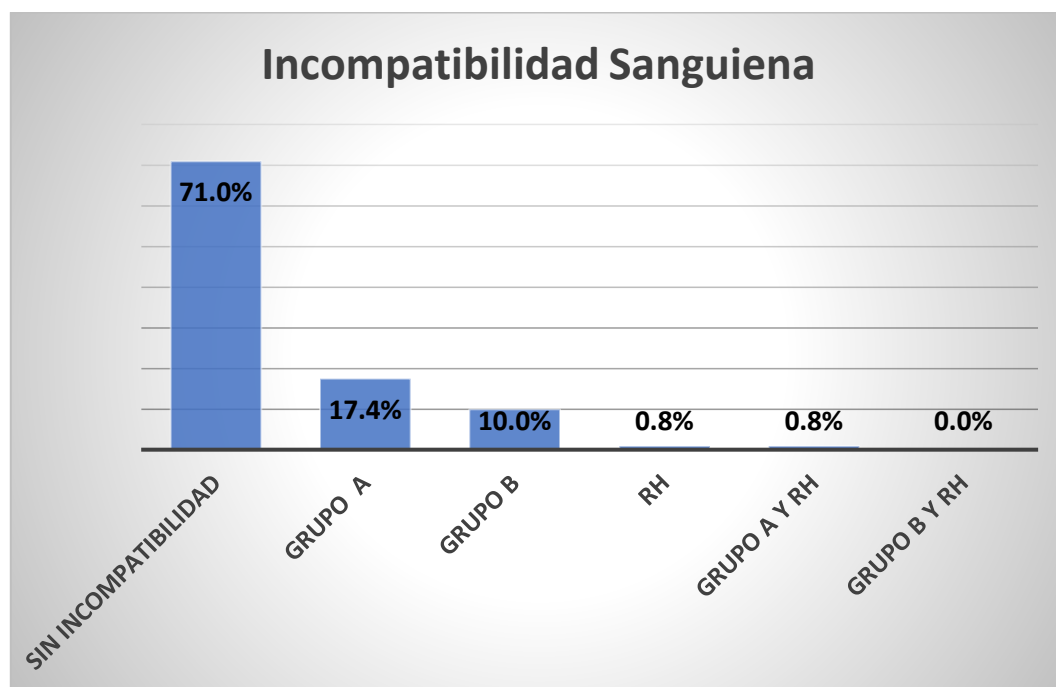
Las patologías concomitantes que presentaron los pacientes a su ingreso en sala de neonatología se encontró la deshidratación hipernatrémica (Sodio sérico \geq a 150 mEq/L) en 52 (21.6%) casos, en segundo lugar, la sepsis neonatal en 25 (10.4%) de los casos y en tercer lugar el cefalohematoma con 14(5.8%) pacientes. De las cardiopatías congénitas 10 correspondieron a cardiopatía congénita acianótica y 3 a cardiopatía congénita cianótica.

GRAFICO 7



En relación a la incompatibilidad sanguínea que presentaba los recién nacidos y su madre se encontró que en 171 (71%) de los pacientes no había incompatibilidad sanguínea. 42 (17.4%) presento incompatibilidad a grupo A (madre O hijo A). 24 (10%) pacientes presentaron incompatibilidad a grupo B (madre O hijo B). se encontraron 2 (0.8%) pacientes con incompatibilidad a Rh y 2 (0.8%) pacientes con incompatibilidad a Rh y grupo sanguíneo A.

GRAFICO 8



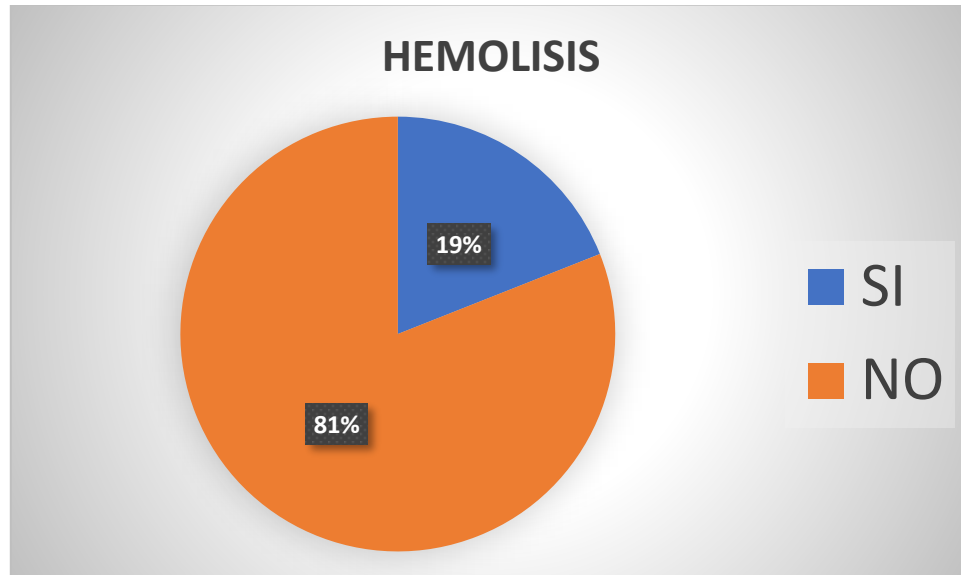
Con respecto a los valores promedio y desviación estándar de los estudios de laboratorio solicitados al momento de su ingreso al INP encontramos, hemoglobina promedio de 16 con DE \pm 2.3, bilirrubina sérica total de 22.2 ± 5 , bilirrubina indirecta de 21.5 ± 4.8 y bilirrubina directa de 0.7 ± 0.4 . En relación a los valores de reticulocitos, 13 pacientes presentaron valores arriba del 5%

TABLA 3

LABORATORIOS	PROMEDIO \pm DE
Hemoglobina	16 \pm 2.3
Bilirrubina total	22.2 \pm 5
Bilirrubina indirecta	21.5 \pm 4.8
Bilirrubina directa	0.7 \pm 0.4

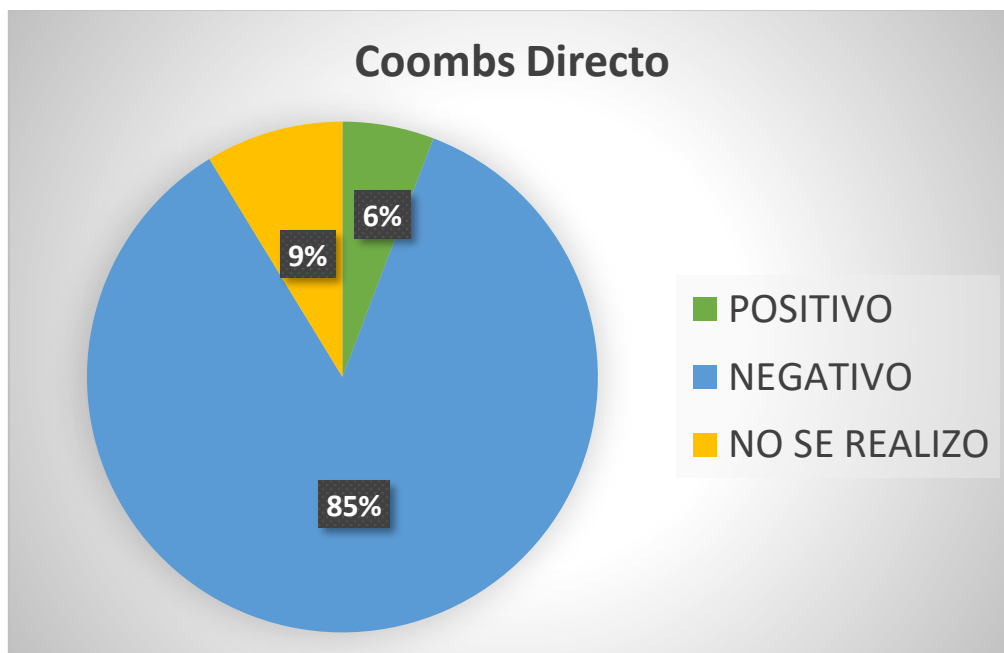
46 (19%) pacientes se encontraron con datos de hemólisis documentada, mientras que 195 (81%) no tuvieron hemólisis

GRAFICO 9



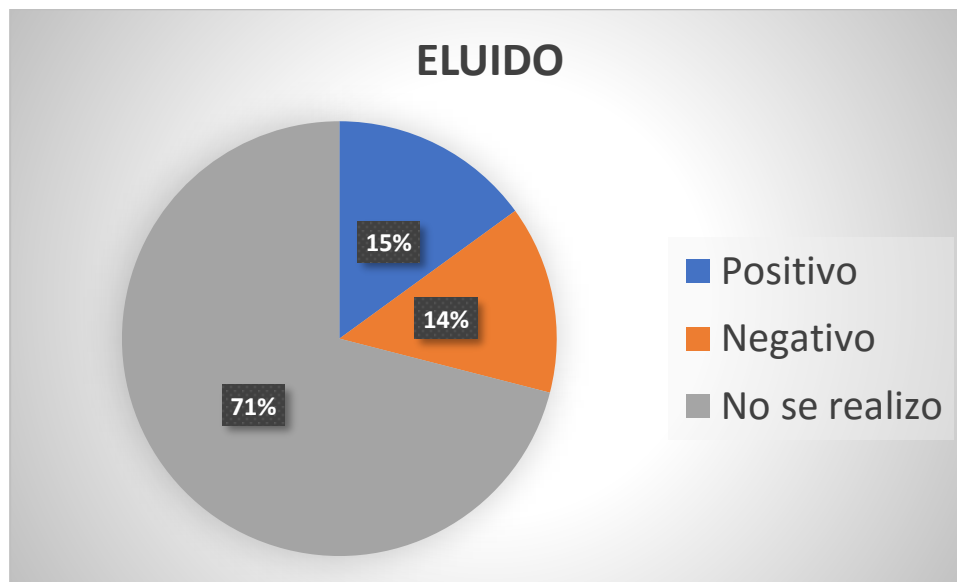
En relación al examen de laboratorio Coombs directo realizado a los recién nacidos se encontró 14 (6%) con Coombs directo positivo, 206 (85%) con Coombs directo negativo, no se realizó la prueba a 21 pacientes que representaron un 9%.

GRAFICO 10



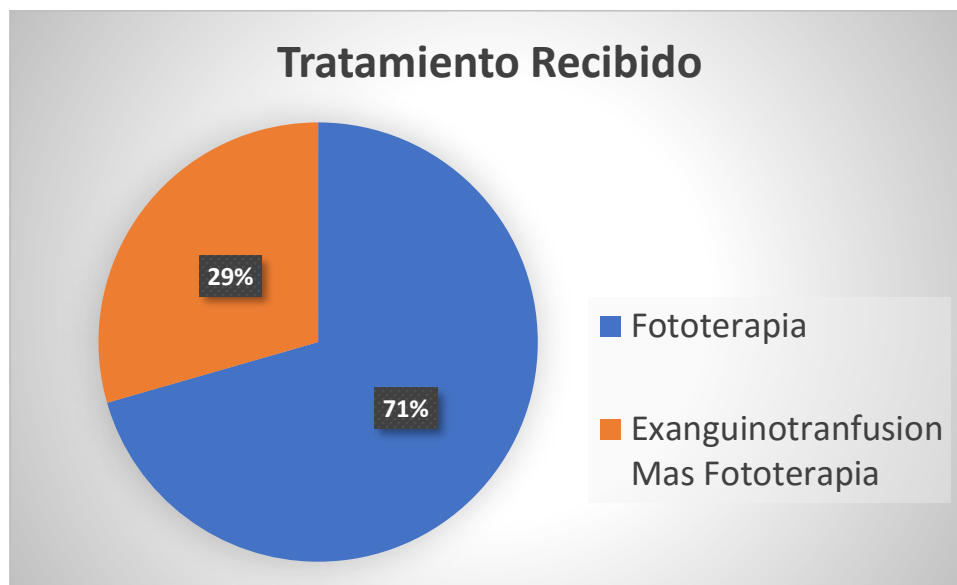
En los datos recabados sobre la prueba de Eluido se encontró que 37 (16%) pacientes presentaron una prueba positiva, 33 (13%) fue negativa. Al resto de pacientes 171 (71%) no se le realizó este examen.

GRAFICO 11



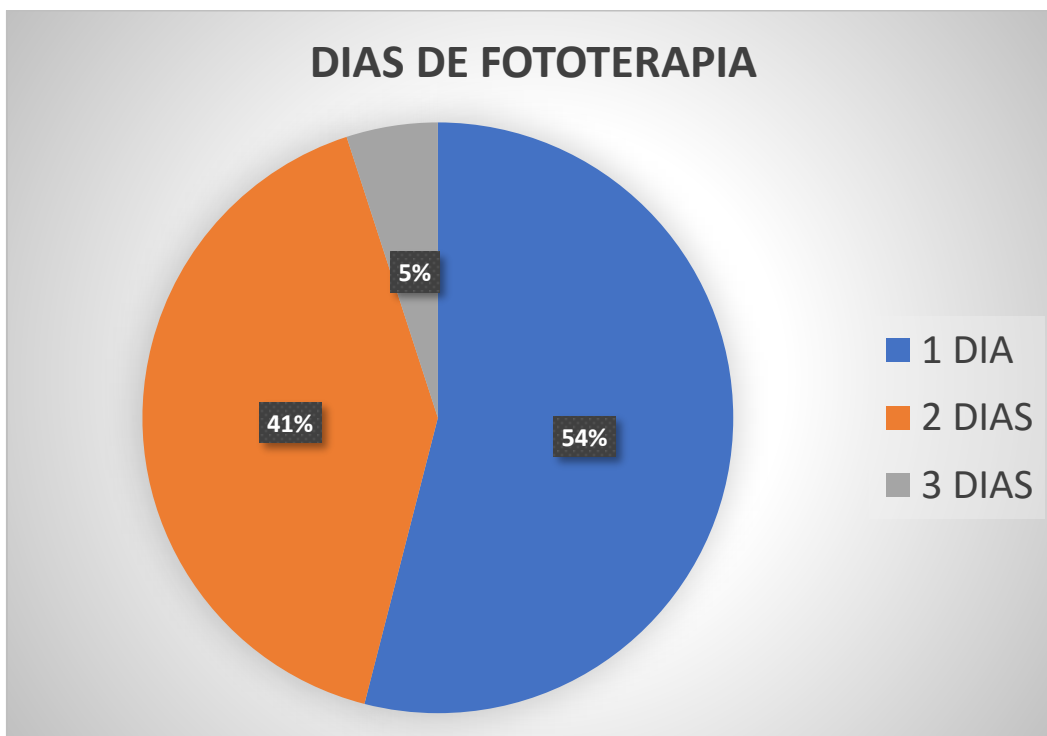
El tratamiento recibido a su ingreso a sala de neonatología fue dividido en 2; los que sólo recibieron fototerapia y los que recibieron fototerapia y exanguinotransfusión total. La mayoría de los pacientes, 170 (71%) sólo necesitó fototerapia para disminuir sus niveles de bilirrubina, mientras que 71(29%) requirió fototerapia más exanguinotransfusión como tratamiento

GRAFICO 12



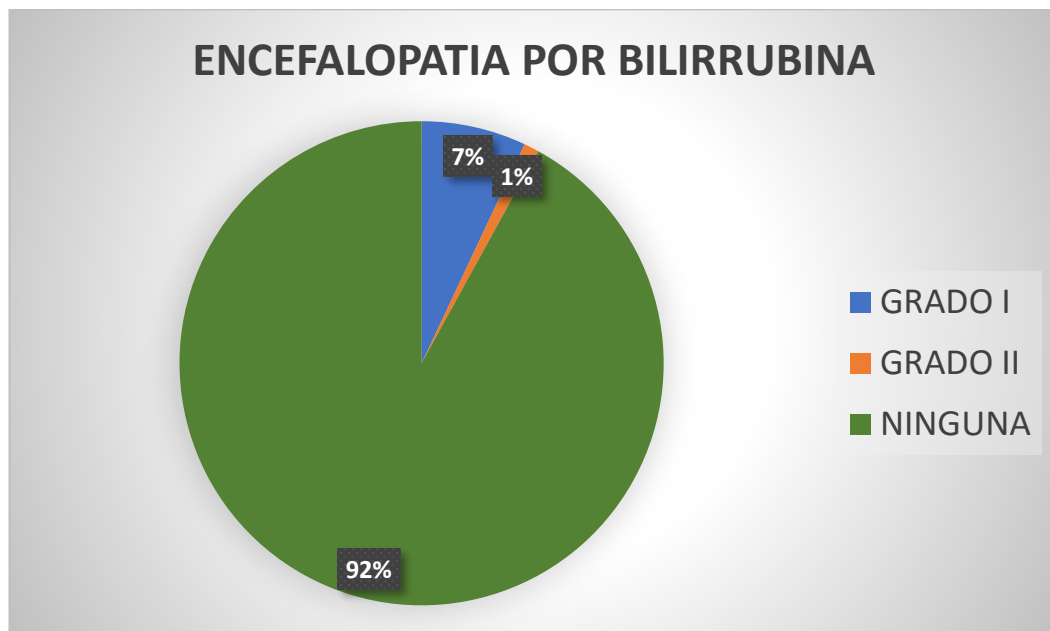
De todos los pacientes que recibieron fototerapia ya sea como monoterapia o acompañada de una exanguinotransfusión, 130 (54%) pacientes recibieron 1 día de fototerapia, 99 (41%) pacientes recibieron 2 días de fototerapia y 12 (5%) necesitaron 3 días de fototerapia. Se encontraron 2 pacientes a quienes fue necesario realizárseles 2 procedimientos de exanguinotransfusión

GRAFICO 13



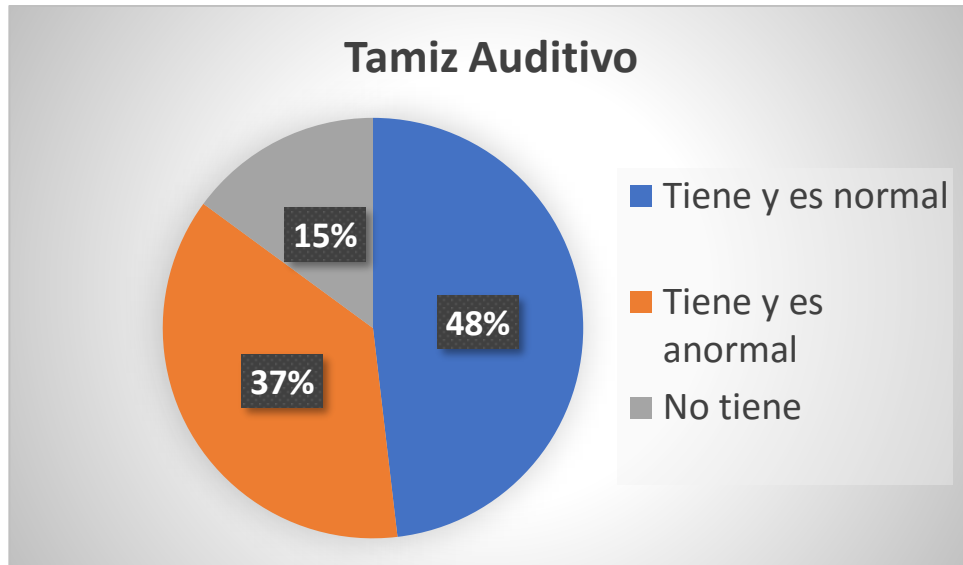
Con respecto a los pacientes que sufrieron encefalopatía por bilirrubina se encontró que 17 (7%) pacientes presentaron una encefalopatía grado I, 2 (1%) presentó una encefalopatía grado II, 222 (92%) pacientes no presentaron ningún grado de encefalopatía por bilirrubina.

GRAFICO 14



Con respecto al tamiz auditivo (CLITA), se encontró que a 116 (48%) pacientes se les realizó el tamiz auditivo y su resultado fue normal, 89 (37%) tuvo un tamiz auditivo alterado, y a 36 (15%) no se les realizó.

GRAFICO 15



Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) se realizaron a 130 pacientes, de los cuales 115(48%) presentaron audición normal, 15 (6%) tuvieron PEATC alterados, y a 111 (46%) de los pacientes no se les realizaron.

GRAFICO 16



DISCUSION Y ANALISIS

En el análisis de los datos encontramos que 43.6% fueron del género masculino y 55.2% del género femenino, siendo esta una relación muy estrecha por lo cual no podemos decir cual género tiene más riesgo de desarrollar ictericia

Con respecto a la edad gestacional se encontró recién nacidos con promedio de 30 semanas de gestación con una DE 1.1; en este estudio no incluimos prematuros siendo este un grupo más propenso al padecimiento de ictericia ya que desarrollan hiperbilirrubinemia relacionado con la inmadurez relativa de los glóbulos rojos, las células hepáticas y el tracto gastrointestinal. (4)

La edad en días en que el familiar notó la aparición del tinte icterico fue en promedio de 3.6 días con una DE 3.4 y su edad de ingreso al INP fue de 7.2 días en promedio con una DE 4.9, concordado con lo que reporto Lauer y Bryan en donde reportan que en dos tercios de los neonatos la ictericia aparece en la primera semana. (4).

Estudios publicados sobre la ictericia que se presenta antes de las 24 horas de vida indican que debe ser considerada como patológica (1,3,5), en este estudio 12% de los pacientes presentaron ictericia en las primeras 24 horas.

El peso al momento de su ingreso fue en promedio de 2790 gramos con DE 475, 42% presentaron una pérdida de peso mayor a la fisiológica para los días de vida, es considerado factor de riesgo al momento de seleccionar el nomograma para graficar los niveles de ictericia y decidir así su tratamiento. (2,5)

Con respecto a la vía de nacimiento un 60.2% nacieron vía vaginal, respecto a un trabajo realizado en el año 2012 en Chile, se encontró que los nacidos vía partos, 63% tuvieron ictericia, lo que se asemeja a nuestros resultados en un 60% de partos vaginales e ictericia asociada (10)

Un 3.3% se reporte con nacimiento vía fórceps lo cual predispone a la aparición de cefalohematoma que está documentado es un factor de riesgo para hemólisis y el desarrollo de ictericia. (15). En un 1.7% de los pacientes se desconoció la vía de

nacimiento, probablemente no fue interrogado al momento de ingreso al INP o no fue documentado en su expediente.

El motivo de ingreso a sala de neonatología fue en un 79% por ictericia, el resto 21%, fueron ingresados por otros motivos como ser: estenosis hipertrófica del píloro, sepsis, hiperplasia suprarrenal congénita y cardiopatías congénitas entre otras; estos pacientes presentaban ictericia concomitante a su ingreso o la desarrollaron durante su hospitalización.

La alimentación previa a su ingreso fue en su mayoría lactancia exclusiva en un 64% y con un volumen de ingesta desconocido en un 62% de los pacientes. Maisels reportó que la ictericia asociada a la lactancia materna en los primeros 2 a 4 días posnatales se ha denominado "ictericia de lactancia materna" o "ictericia asociada a la lactancia", esta parece estar relacionada con un aumento en la circulación enterohepática de la bilirrubina. Esto ocurre en los primeros días, debido a la poca producción de leche y dificultad para lactar, debido a esto los bebés amamantados reciben menos calorías, y la disminución en la ingesta calórica produce una disminución del contenido intestinal, aumentando el tiempo de exposición a la beta glucoronidasa y con esto aumentando la circulación enterohepática (17).

La etiología de la ictericia fue desconocida en 51% de los pacientes en este estudio, en el artículo publicado por Ajay sobre la etiología de la ictericia en recién nacidos ingresados en un hospital de tercer nivel (19), cita algunas referencias acerca de otros autores que reportan como desconocida la etiología de la ictericia neonatal, mencionado que Merchant R.H. et al encontraron hiperbilirrubinemia idiopática en 66% de los casos, Verma M. et al en 35%, Singhal et al en 34,4%, mientras que Narang et al, lo encontraron una etiología desconocida en 57,8%. Nuestros hallazgos se aproximan a este último. Las diferencias encontradas en los estudios internacionales varían probablemente debido a los mencionados fueron estudios hechos en pacientes asiáticos y los bebés nacidos de familias mediterráneas o asiáticas orientales están en un riesgo más alto de presentar trastornos hereditarios

(como la deficiencia de G6PD) pueden hacer que los bebés tengan más probabilidad de padecer de ictericia. En el INP no contamos con estudios paraclínicos para diagnosticar deficiencia de glucosa 6 fosfato o piruvato cinasa, y otras enzimas eritocitarias.

En literatura internacional Singhal (19) reporta, isoimmunización en 12.1% de recién nacidos, encontrándose similitud en nuestro estudio en el cual se encontró que 14% presentaron isoimmunización como etiología de la ictericia.

Bharat et al (20), encontraron en su estudio la sepsis como etiología en un 18%, lo cual no coincide con nuestro estudio en donde se encontró la sepsis solo en un 5% de los pacientes. Se encontró el cefalohematoma en 3% de pacientes como causa de ictericia, coincidiendo con lo reportado por Singhal en un 2.9%. (19)

Entre los antecedentes maternos se encontró que 5% de las madres presentaron preeclampsia, literatura consultada encuentra al padecimiento materno asociado directamente con la aparición de ictericia, tomando en cuenta, no tanto la preeclampsia como tal, si no las repercusiones de esta sobre el desarrollo del recién nacido cuando no se pudo establecer un buen control, llevando como consecuencia a inmadurez del organismo del bebé, facilitando en el recién nacido la aparición de ictericia, en nuestro estudio no contamos con elementos para encontrar inmadurez en los niños que presentaron este antecedente.

En este estudio se encontró que un 4.6% de los padres padecieron un trastorno metabólico tipo Diabetes. Lauer y Maisels reportan en artículos publicados que la diabetes materna como factor de riesgo para la ictericia neonatal debido a una mayor producción de bilirrubina por hemólisis, eritropoyesis incrementada y mayor catabolismo del grupo hem (17).

La AAP menciona el antecedente de tener un hermano con ictericia como factor de riesgo para el padecimiento de ictericia neonatal. El riesgo de ictericia en los recién nacidos que tienen uno o más hermanos con antecedente de ictericia es 3 veces

mayor. El riesgo de ictericia severa (nivel de bilirrubina >15 mg/dl) en recién nacidos que tienen uno o más hermanos con antecedente de ictericia fue 12.5 veces mayor que el de recién nacidos sin el antecedente. Estos datos sugieren claramente la naturaleza familiar de la ictericia. El mayor riesgo de recurrencia de ictericia en hermanos no parece ser debido a factores de riesgo ambiental conocidos para ictericia (13,3).

Es ampliamente conocido los factores de riesgo que pueden llevar al aumento de la bilirrubina indirecta y consecuentemente la aparición de ictericia, en este estudio se encontró como principal causa la deshidratación hipernatrémica en 21.6% de los pacientes, seguida de la sepsis neonatal en un 10.5%. La deshidratación hipernatrémica está correlacionada con un bajo volumen de la vía oral, seguida por una mala técnica alimentaria, una deficiente succión o una reducción en la frecuencia de la alimentación lo cual aumenta la circulación enterohepática, favoreciendo el aumento de la bilirrubina indirecta.

La sepsis produce un rápido aumento de hemólisis, ya que el eritrocito del recién nacido es susceptible a lesión celular y formación de cuerpos de Heinz en respuesta al estrés oxidativo que se produce por la sepsis. (4,8)

Otros factores riesgo encontrados están, la asfixia perinatal, el síndrome de Down y los pacientes con estenosis hipertrófica del píloro.

Con respecto a la incompatibilidad sanguínea madre-hijo, en la gran mayoría 71% no había incompatibilidad, se encontró 27.4% incompatibilidad a grupo ABO y un 0.8% a Rh. Antes de la introducción de la inmunoprofilaxis, la incidencia de inmunización de multíparas Rh D negativos con antígeno Rh D positivo era de aproximadamente 18%. (21) Con la introducción de la inmunización Rh D (RhoGAM) postnatal a las mujeres embarazadas, se redujo la incidencia de inmunización a menos del 1%, lo cual coincide con los datos encontrados en nuestro estudio. (14)

Entre los bioquímicos revisados se encontró que los neonatos ingresados presentaron una hemoglobina promedio de 16 ± 2.3 , Bilirrubina sérica total promedio de 22.2 ± 5 . Mustofa et al (22), encontraron una hemoglobina promedio al ingreso de 14.4 ± 2.5 y una bilirrubina total promedio de 17.1 ± 5.6 , difiriendo levemente con nuestro estudio.

En 19% de los pacientes se presentó datos de hemólisis, como ser anemia, reticulocitos $> 5\%$. Las pruebas de Coombs directo y/o eluido positivas confirmaron isoimmunización a grupo ABO ó a Rh, la cual es causa de hemólisis intravascular, así como también pacientes con alteraciones de la membrana eritrocitaria como esferocitosis. También se recabaron datos de hemólisis extravascular como ser: cefalohematoma o equimosis. (2,5)

En la literatura internacional Maisels (17), menciona que, del total de embarazos, 15% tendrán incompatibilidad a grupo ABO, y de esos, un 5% tendrán una prueba directa de antiglobulina (Coombs directo) positiva por paso de anticuerpos anti A o anti B coincidiendo con los encontrados en nuestro estudio en donde 6% de los pacientes presentaron Coombs directo positivo.

Del 6% de los pacientes con Coombs directo positivo, un 43% presentó eluido positivo, mientras que el 57% no se realizó prueba de eluido. Del 85% de pacientes con Coombs directo negativo, un 15% presentaron eluido positivo, 15% presentaron eluido negativo y al 70% no se le realizó prueba de eluido. Del 9% al que no se le realizó Coombs directo, un 9.5% presentó eluido positivo, el resto 90.5% no se le eluido. Los datos anteriormente mencionados concuerdan con lo publicado por Sungnoon (23) en su estudio de asociación entre madres ABO y anticuerpos neonatales en el que concluye que la prueba de eluido sigue siendo la de elección y más específica para detectar isoimmunización a grupo.

Todos los pacientes ingresados recibieron fototerapia, de estos al 29% se le realizó una exanguinotransfusión, casi la mitad de lo encontrado por el Dr. Rodríguez Weber

(24) en su estudio de ictericia en el INP en 1992, en donde reporta que se realizó exanguinotransfusión a 56.1% de los pacientes.

8% presentaron algún grado de encefalopatía por bilirrubina, similar a lo reportado en el estudio del INP que reporto 5%. (24)

Se encontró que 37% de los pacientes tenían un tamiz auditivo alterado y un 6% presento potenciales auditivos evocados de tallo cerebral (PEATC) alterado. Garay-Mendoza en su estudio de hipoacusia neonatal secundaria a hiperbilirrubinemia (25), reporta una alteración de los PEATC en 20% de los pacientes, lo cual difiere con lo encontrado en nuestro estudio, probablemente debido a la diferencia en la muestra utilizada o debido a que en nuestro estudio. Los núcleos auditivos afectados incluyen el coclear, el complejo de oliva superior, el lemnisco lateral, los cuerpos trapezoides y el colículo inferior. Algunas veces la afección puede ser reversible poco después de fototerapia o la exanguinotransfusión y en otros casos después de varios meses. (25,26)

Conclusiones

Entre los 241 Recién nacidos a término estudiados, el 51% no tuvieron una causa identificada, de las identificadas las más frecuentes fueron; deshidratación (24%) e isoimmunización (12%).

Los factores de riesgo asociados a la aparición de ictericia fueron la deshidratación hipernatrémica (21.6%), sepsis (10.4%) y cefalohematoma (5.8%).

El 29% requirió exanguinotransfusión total. Un 8% presentó encefalopatía y 6% alteración auditiva.

Recomendaciones

1. Capacitar y educar al personal de salud y padres sobre el reconocimiento de ictericia precoz y los principales factores de riesgo para ictericia, tanto maternos como neonatales para de esta manera llegar a un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para evitar complicaciones en los neonatos.
2. Realizar una evaluación clínica y seguimiento a pacientes con cefalohematoma, equimosis o sepsis neonatal y que presente ictericia, en este caso se recomienda la toma de bilirrubinas séricas en las primeras 24 horas de vida.
3. Realizar a todo recién nacido con ictericia potenciales auditivos evocados de tallo cerebral a todo paciente a quien se le realizó una exanguinotransfusión o a aquellos con un tamiz auditivo alterado.
4. Mantener un seguimiento a los neonatos que fueron ingresados por ictericia neonatal para descartar secuelas neurológicas o auditivas a largo plazo valorándolos en conjunto con el servicio de rehabilitación y audiología si lo ameriten
5. Crear o fortalecer los programas de lactancia materna para brindar una mejor orientación sobre las técnicas de lactancia a las madres de los recién nacidos para prevenir la ictericia neonatal
6. En todo recién nacido con ictericia por isoimmunización deben ser egresados de sala con valores de bilirrubina menores a 10 mg/dl.
7. La Lactancia materna debe ser continuada mientras el recién nacido se encuentre recibiendo fototerapia

8. Todo recién nacido con ictericia y signos clínicos de encefalopatía aguda por bilirrubina debe recibir de forma inmediata una exanguinotransfusión, aunque los valores de bilirrubina hayan disminuido

9. Implementación de reactivos en laboratorio para detección de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD o piruvato quinasa (PK) para la realización de exámenes complementarios al recién nacido con ictericia sin etiología definida.

Bibliografía

1. Hutani VK, Johnson L, Karen R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:843–61.
2. López Candiani C. Ictericia en el recién nacido. En: Rodríguez Weber MA (ed). Libro 11 Enfermedades de la Infancia. PAC Medicina General- 5. Tomo 2. México D.F.: Intersistemas, 2014: 694-700.
3. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 weeks gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124: 1193–1198.
4. Lauer, BJ, Spector, ND. Hyperbilirubinemia in the new born. *Pediatrics in Review* 2011, 32:341-349.
5. López Candiani C. Ictericia neonatal. En: Rodríguez Weber MA, Udaeta Mora E (eds). *Neonatología Clínica*. México D. F.: McGraw-Hill, 2004: 327-334.
6. Secretaría de Salud. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la hiperbilirrubinemia en niños mayores de 35 semanas de gestación hasta las dos semanas de vida extrauterina. IMSS-262-10. México: CENETEC, 2010.
7. V. Bhutani, A. Zipursky, H. Blencowe Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: Incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels *Pediatr Res [Internet]*, 74 (2013), pp. 86-100.

8. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr*. 2002;140(4):396-403.
9. Faliache O. Ictericia Neonatal. *Arch Pediatr Urug* 2002, 73(3):143145.
10. Ríos GM. Síndrome icterico de primer trimestre. *Revista Chilena de Pediatría* 2002, 73 (4): 399401.
11. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001; 344:581–590.
12. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15: 169 –175.
13. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of pediatrics. Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2004; 114: 297316.
14. Madan A, Mac Muhar JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. In *Avery's Diseases of the New Born*. Eds: Taeush HW, Ballard RA, Gleason CA. 8va edn. WB Sanders. Philadelphia, 2005: pp 1226-56.
15. Romagnoli C, Barone G, Pratesi S, Raimondi F, Capasso L, Zecca E et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinaemia of newborns infants ≥ 35 weeks' gestational age. *Italian J Pediatr* 2014; 40:11.
16. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, y col. Post- phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 2006; 91:314.

17. Maisels MJ. "Jaundice in a newborn: answers to questions about a common clinical problem. First of two parts". *Contemp Pediatr*. 2005;22(5).
18. Criado EC. "Exanguinotransfusion". *An Pediatr Contin*. 2014;12(3):137-41.
19. Ajay Keshwani, Amitt Dolas. Etiology. Risk factors and morbidity profile associated with neonatal hyperbilirubinemia in a tertiary care hospital. *New Indian Journal of Pediatrics*. July-September 2015; Vol. 4, Number 3.
20. Bharat Kumar, et al. Observation of Neonatal Jaundice in Relation to Physiological Changes and Septicemia in Neonatal Period. *Journal of Evolution of Medical and dental Sciences* 2014; Vol. 3, Issue 72, December 22; Page:5021-5029.
21. Izetbegovic Sebija. Occurrence of ABO And RhD Incompatibility with Rh Negative Mothers. *Mater Sociomed*. 2013 Dec; 25(4): 255-258.
22. Safaa Abu Mostafa *et al*. Risk Factors of Hyperbilirubinemia among Admitted Neonates in the Gaza Strip. *Public Health Research* 2017, 7(2): 39-45.
23. Sungnoon D, Chongkolwattana V, Vejbaesya S and Sanpakit K. Association of Maternal ABO IgG Antibodies with Neonatal Jaundice due to ABO Incompatibility at Siriraj Hospital. *J Hematol Transfus Med* Vol. 26 No. 1. January-March 2016.
24. Solís-Villanueva JH, Valencia-Salazar G, Rodríguez-Weber M. "Etiología, frecuencia, tratamiento y secuelas de ictericia neonatal patológica en el Instituto Nacional de Pediatría de la SS, México, D.F.: revisión de casos de 1988". *Acta Pediátrica Méx*. 1992; 13: 63-8.

25. Garay-Mendoza. Hipoacusia neonatal secundaria a hiperbilirrubinemia. Rev Mex Pediatr 2007; 74(3); 106-108.
26. López Candiani C, Parra-Moronatti P. ¿Es posible predecir una afección auditiva aguda en neonatos con hipoacusia? Rev Mex Pediatría 2011; 78(2); 66-70.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	ABRIL	MAYO	MAYO	JUNIO	JULIO
Revisión bibliográfica	■	■			
Elaboración marco teórico		■	■		
Presentación al comité de ética			■	■	
Solicitud de expedientes				■	
Recolección y análisis de datos				■	■
Conclusiones y recomendaciones					■
Presentación de la tesis					

ANEXOS

ANEXO 1

I. BILIRRUBINA NO CONJUGADA. Jiménez 2001, López 2004, Lucena 2009.

A Aumento en la producción.

1 Hemólisis intravascular

a) Congénita

- Anormalidades eritrocitarias: Esferocitosis, eliptocitosis, picnositosis.
- Deficiencias enzimáticas: Glucosa 6fosfato deshidrogenasa, hexocinasa, piruvato cinasa.
- Hemoglobinopatías.

b) Adquirida

- Isoinmunización materno fetal: ABO, Rh, M, N, Duffy.
- Poliglobulia.
- Medicamentos.

2 Hemólisis extravascular

- Equimosis.
- Hemorragia cerebral.
- Hemorragias internas.

B Alteraciones en el transporte

1 Plasmático

- Hipoalbuminemia.
- Desplazamiento de la albúmina por medicamentos y grasas.

2 Citoplasmático

- Deficiencia de proteínas Y y Z.

C Alteraciones en la conjugación

1 Ausencia congénita del sistema UDPGT (Crigler- Najjar tipo I)

2 Deficiencia congénita del sistema UDPGT (Crigler- Najjar tipo II)

3 Disminución congénita de la actividad de la UDPGT (Gilbert)

4 Inhibición de la UDFGT (Lucey- Driscoll, Gardner-Arias, medicamentos)

5 Disminución adquirida de actividad: Hipotiroidismo, hipoxia, hipotermia

D Circulación entero-hepática

1 Ayuno

2 Ileo

3 Tapón meconial

4 Atresia intestinal

5 Deglución de sangre materna

López Candiani C. Ictericia en el recién nacido. En: Rodríguez Weber MA (ed). Libro 11 Enfermedades de la Infancia. PAC Medicina General

Mecanismos fisiológicos de la ictericia neonatal no hemolítica.

Aumento de la carga de bilirrubina al hepatocito por:

- Aumento del volumen eritrocitario (hematocrito 50%-60%) con respecto al adulto.
- Disminución de la supervivencia del glóbulo rojo fetal, 90 días (adulto 120).
- Aumento de la bilirrubina precozmente rotulada*
- Aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina: presencia de B glucuronidasa que convierte la Bilirrubina directa en Bilirrubina indirecta en el intestino, ausencia de flora bacteriana porque favorece el paso de bilirrubina directa a estercobilinógeno y excreción digestiva, retardo en la alimentación, la alimentación precoz determina mayor motilidad intestinal e introducción de bacterias al intestino.

Disminución de la captación hepática de bilirrubina plasmática.

- Disminución de ligandina

Disminución de la conjugación de bilirrubina.

- Disminución de actividad de uridinfosfoglucuroniltransferasa.

Excreción defectuosa de bilirrubina

Aumento de la reabsorción intestinal de la bilirrubina no conjugada.

Esta bilirrubina proviene de una eritropoyesis ineficaz y del recambio del hem no hemoglobínico, principalmente en el hígado.

Causas patológicas de hiperbilirrubinemia neonatal

Aumento de la producción o la carga hepática de bilirrubina

Enfermedad hemolítica

- Inducida por inmunidad
 - Aloinmunización Rh, ABO, y otras incompatibilidades de grupo sanguíneo.
- Hereditaria
 - Defectos de la membrana eritrocitaria: esferocitosis, eliptocitosis, piropoiquilocitosis y estomatocitosis hereditarias.
 - Deficiencia enzimáticas eritrocitarias:
 - Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvatocinasa y otras deficiencias de las enzimas eritrocitarias.
 - Hemoglobinopatías: α -talasemia- β talasemia
 - Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz.

Otras causas de aumento de producción

- Sepsis
- Coagulación intravascular diseminada
- Extravasación sanguínea: hematomas, hemorragias
- Policitemia
- Macrosomía en neonatos e hijos madres diabéticas

Aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina

- Ictericia por leche materna
- Estenosis pilórica
- Obstrucción del intestino delgado o grueso, o íleo

Disminución de la depuración

- Prematurez.
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Metabolopatías congénitas
 - Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
 - Síndrome de Gilbert
 - Galactosemia
 - Tirosinemia
 - Hipermetioninemia
- Metabólicas
 - Hipotiroidismo
 - Insuficiencia hipofisaria.

ANEXO 4

Signos clínicos	Puntuación	Encefalopatía
<i>Estado mental</i>		
Normal.	0	No
Somnoliento pero despertable. Pobre alimentación.	1	Sutil
Letargia, pobre succión, irritable; tembloroso con buena succión.	2	Moderada
Semicoma, apnea, incapaz de alimentarse, convulsiones, coma.	3	Avanzada
<i>Tono muscular</i>		
Normal.	0	No
Hipotonía leve persistente ó moderada.	1	Sutil
Hipertonía leve a moderada alternando con hipotonía; empieza arqueado del cuello y tronco a la estimulación.	2	Moderada
Retrocolis y opistótonos persistente. Ciclismo o espasmos de manos y pies.	3	Avanzada
<i>Patrón del llanto</i>		
Normal.	0	No
Agudo cuando despierta.	1	Sutil
Estridente, difícil de consolar.	2	Moderada
Llanto inconsolable ó llanto débil o ausente.	3	Avanzada
Puntaje: 4 a 6: Tratamiento intensivo; 7 ó más: Exsanguinotransfusión.		

López Candiani C. Ictericia en el recién nacido. En: Rodríguez Weber MA (ed). Libro 11 Enfermedades de la Infancia. PAC Medicina General

ANEXO 5

Exámenes complementarios para el neonato icterico.

Cuando se observa:

Ictericia en las primeras 24hs
Ictericia aparentemente excesiva para la edad.
Neonato que está recibiendo fototerapia o tiene BST superior al percentil 75 o en ascenso rápido y no explicada por la anamnesis o el examen físico

Bilirrubina sérica cercana a la cifra de exanguinotransfusión o sin respuesta a la fototerapia

Concentración alta de bilirrubina directa o conjugada

Ictericia a las 3 semanas o posterior o lactante enfermo.

Obtener:

Bilirrubina sérica total(BST).

BST

- Grupo sanguíneo y prueba de coombs, si no se la obtuvo con sangre del cordón.
- Hemograma con lámina y recuento de reticulocitos.
- Repetir la BST en 4-24hs según la edad del lactante y el nivel de BST.

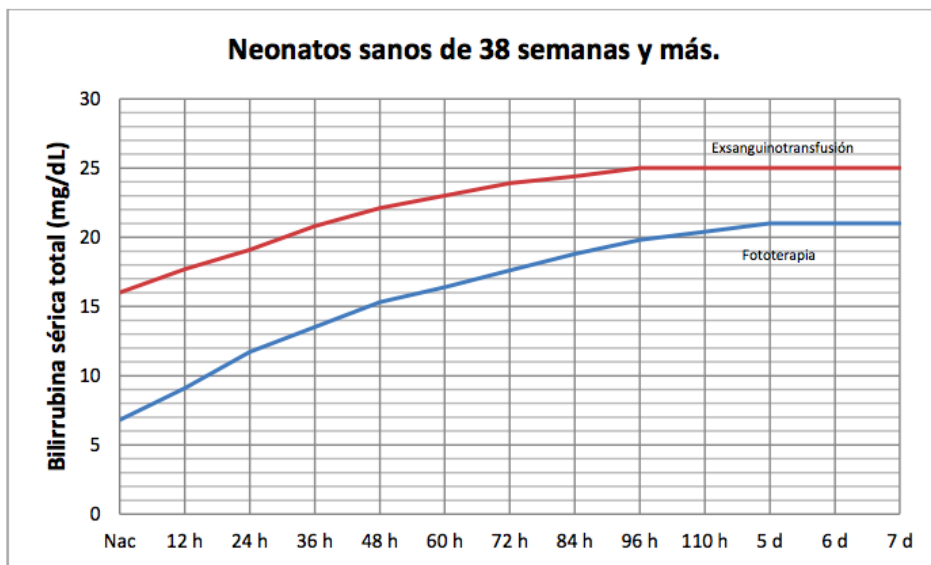
Considerar la posibilidad de deficiencia de G-6PD especialmente en neonatos afroamericanos. Recuento de reticulocitos, determinación de G-6PD, albúmina.

Análisis de orina y urocultivo; investigar sepsis si lo indican la anamnesis y el examen físico

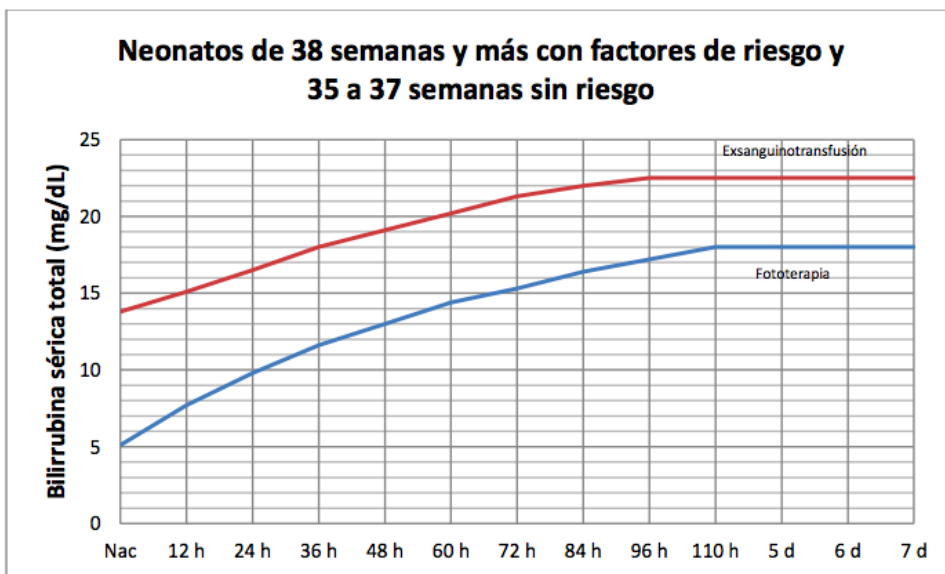
Concentración de la bilirrubina total y directa; si la bilirrubina directa es alta, investigar causas de colestasis (verificar los resultados de la pesquisa neonatal de tiroides y galactosemia, y evaluar al lactante para descartar signos o síntomas de hipotiroidismo.

ANEXO 6

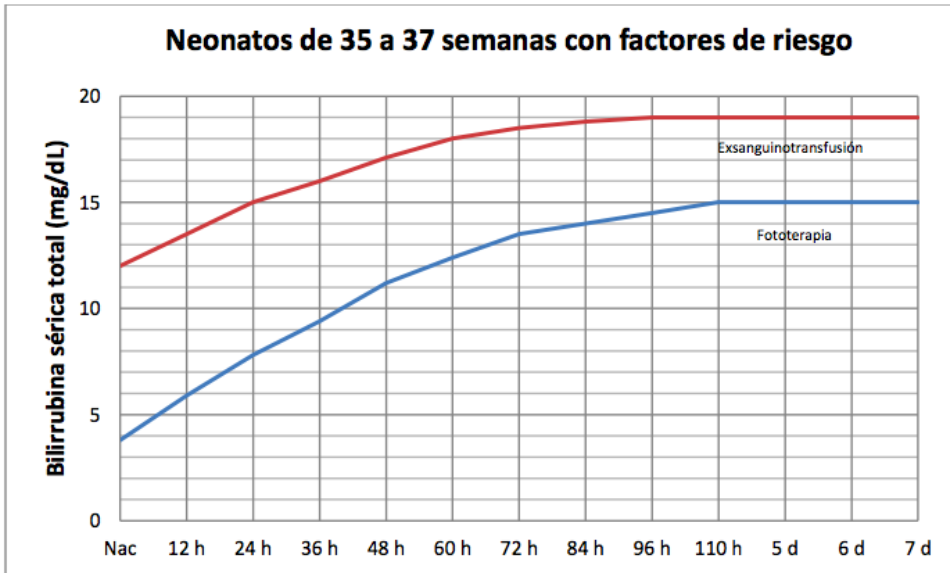
GRAFICAS DE LA ACADEMIA AMERICANA DE PEDIATRIA DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL Y FACTORES DE RIESGO PARA DECIDIR MANEJO DE PACIENTE CON ICTERICIA USADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



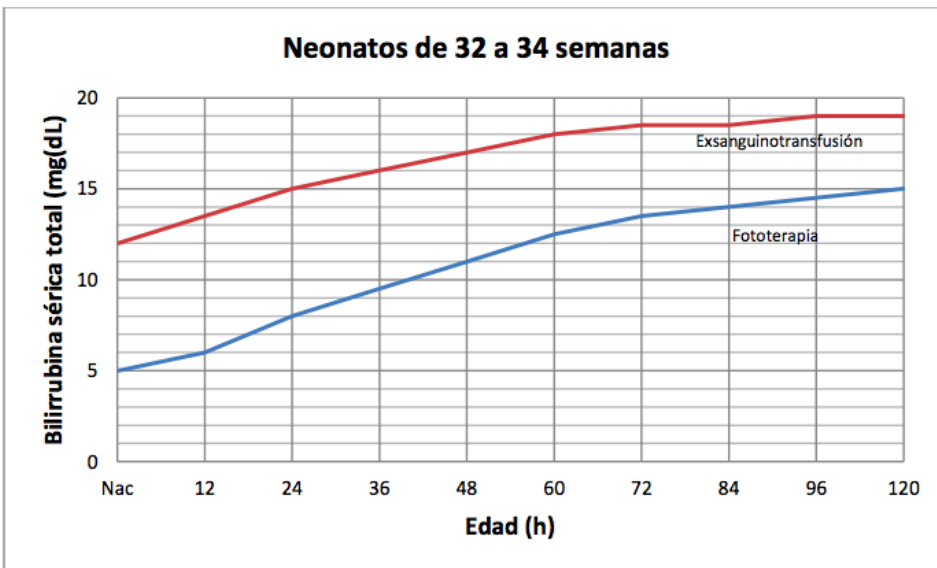
Tratamiento de la ictericia en neonato sanos de ≥ 38 semanas de gestación. Datos de la AAP. 2004



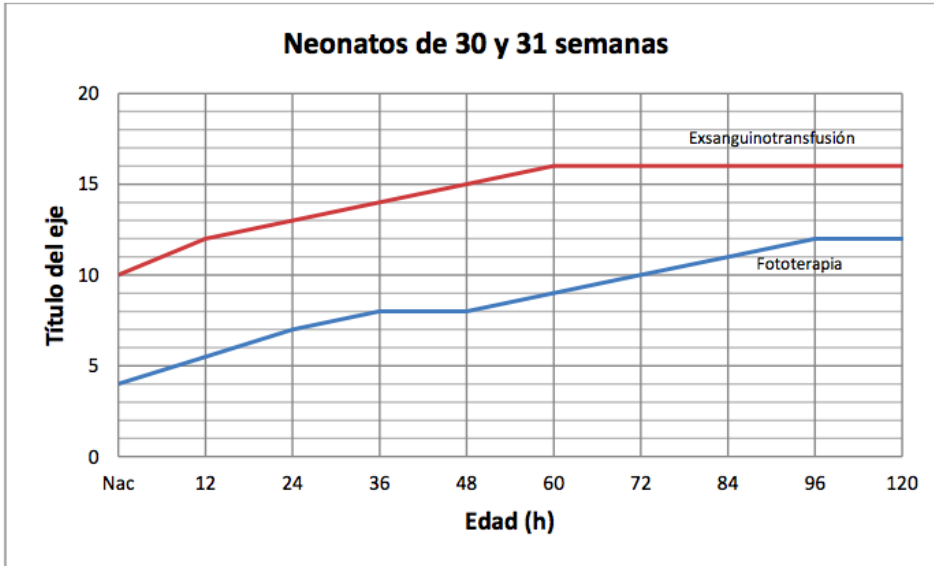
Tratamiento de la ictericia en neonato sanos de 38 semanas y más de gestación con Factores de riesgo. También se aplica a neonatos entre 35-37 semanas sanos. Datos de la AAP. 2004



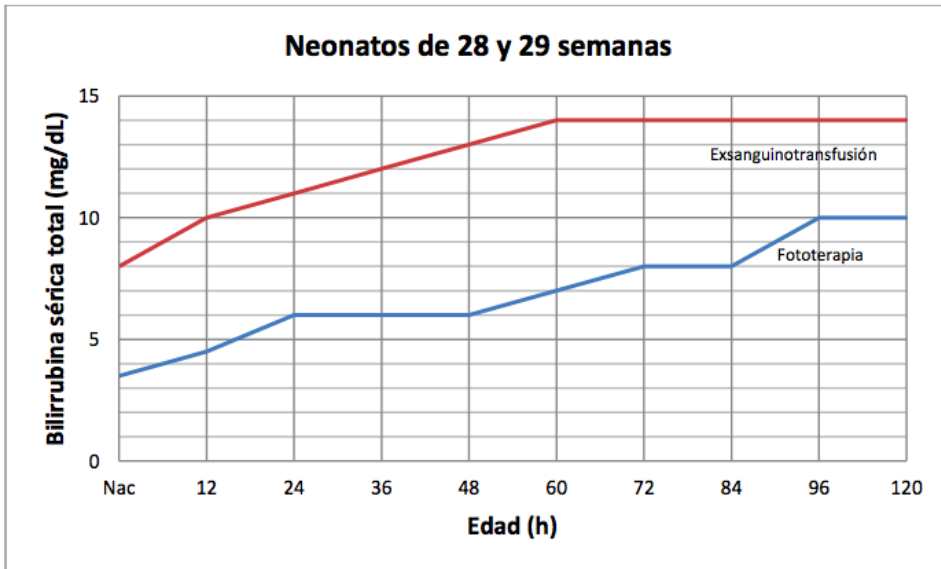
Tratamiento de la ictericia en neonato de 35 a 37 semanas de gestación con factor de riesgo. Datos de la AAP. 2004



Tratamiento de la ictericia en neonato de 32 a 34 semanas de gestación. A partir de datos de Romagnoli y cols 2014



Tratamiento de la ictericia en neonato de 30 a 31 semanas de gestación. A partir de datos de Romagnoli y cols 2014



Tratamiento de la ictericia en neonato de 28 y 29 semanas de gestación. A partir de datos de Romagnoli y cols 2014

ANEXO 7 COMPLICACIONES DE LA EXANGUINOTRANFUSION

Complicaciones	Causa	Medidas a tomar
Embolismo aéreo	Error en conexiones	Asegurar las conexiones
Cambios en volemia	Error en entradas/salidas	Asegurar registro de entradas y salidas
Arritmias	Alteraciones en iones/pH	Asegurar monitorización
		Tratamiento según causa
Acidosis	La sangre usada está mantenida con CPD, por lo que puede ser muy ácida	Realizar determinaciones periódicas, sobre todo en niños hemodinámicamente inestables
Hipercalcemia	Sangre con CPD o sangre muy vieja	Monitorización frecuente de iones y ECG
		Tratamiento de hipercalcemia
Anemia-policitemia	Depósito de hematíes en el fondo de bolsa	Agitar bolsa de sangre periódicamente para evitar depósito de hematíes
Fluctuaciones presión arterial	Inyecciones y extracciones rápidas	Volúmenes ajustados por peso
		Valorar ET isovolumétrica
Infección	Manipulación de vías	Vigilancia. Valorar profilaxis antibiótica
Hipocalcemia		Vigilar signos clínicos y ECG
Hipoglucemia	La sangre con CPD contiene abundante glucosa por lo que es rara durante el procedimiento. Puede producirse hipoglucemia de rebote al terminar	Administrar glucosado 10% después de ET
Coagulopatía	Sobre todo si ET repetidas	Valorar uso de plasma fresco congelado
Enterocolitis necrosante	Relacionada con catéter umbilical y fluctuaciones en presión arterial	Asegurar colocación de vías umbilicales

Criado EC. Exanguinotransfusión. An Pediatr Contin. 2014

ANEXO 8

Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría 2004

1. Fomentar lactancia materna exclusiva
2. Establecer protocolos para identificar y evaluar la hiperbilirrubinemia
3. Determinar nivel de bilirrubina en neonatos con ictericia en las primeras 24 horas de vida
4. Reconocer la limitación de la evaluación visual, sobretodo en neonatos de piel oscura
5. Interpretar los niveles de bilirrubina de acuerdo a la edad del paciente en horas (nomograma). Nivel de bilirrubina > percentil 95, considerar riesgo de producir daño cerebral
6. Reconocer a los neonatos < a 38 semanas de gestación sobre todo los alimentados con lactancia exclusiva, por tener mayor riesgo de hiperbilirrubinemia y por lo que requieren un seguimiento cercano
7. Evaluar al egreso a todo neonato en forma sistemática, con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa
8. Asegurar el seguimiento apropiado de acuerdo al tiempo de alta y de la evaluación del riesgo
9. Educar los padres acerca de la ictericia neonatal
10. Tratar cuando sea indicado con fototerapia, recambio sanguíneo

Pediatrics 2004; 104: 29716.

ANEXO 9

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE ICTERICIA EN RECIEN NACIDOS

Factores de riesgo primarios.

- Concentración de Bilirrubina sérica o Bilirrubina transcutanea antes del alta en zona de riesgo alta.
- Ictericia en primeras 24hs
- Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba directa de antiglobulinas positivas, otra enfermedad hemolítica conocida (ej: deficiencia de G-6PD).
- Edad gestacional 35-36 semanas.
- Hermano anterior que recibió fototerapia
- Cefalohematoma o hematomas importantes
- Lactancia materna exclusiva, especialmente si la succión no es buena y la pérdida de peso es excesiva.
- Origen racial: Asia oriental.

Factores de riesgo secundarios

- Bilirrubina sérica total o Bilirrubina transcutanea antes del alta de intermedio o alto en la zona de riesgo
- Edad gestacional 37-38 SDG
- Ictericia antes del alta
- Macrosomía en un hijo de madre diabética
- Edad materna mayor o igual a 25 años
- Sexo masculino.

Riesgo menor

Estos factores se asocian con menor riesgo de ictericia significativa, enumerados en orden descendente de importancia.

- Bilirrubina sérica total o transcutanea en zona de riesgo bajo
- Edad gestacional mayor o igual a 40 semanas
- Formula maternizada exclusiva
- Raza negra
- Alta hospitalaria luego de las 72hs.

Pediatrics in Review, en español, vol.28 N°3 Mayo 2007

ANEXO 10

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

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 completas	F
G	Edad al ingreso	Días de vida completas	G
H	Peso al nacer	Gramos	H
I	Peso al ingreso	Gramos	I
J	% de pérdida	NO ANOTAR	J
K	Sodio al ingreso (mEq/L)	Anotar valor. X: No tiene determinación	K
L	Género	0: Femenino. 1: Masculino. X: Ambigüedad	L
M	Vía de nacimiento	0: Vaginal. 1: Fórceps. 2: Abdominal. X: Se desconoce	M
N	Motivo principal de ingreso	0: Otra causa. 1: Por ictericia	N
O	Alimentación previa a icter	0: Ayuno. 1: Humana exclusiva. 2: Fórmula. 3: Mista	O
P	Parenteral previa a ictericia	0: No. En caso positivo, anotar días.	P
Q	Ingesta oral (volumen)	0: Ayuno. 1: Normal. 2: Rechazo. 3: Desconocida (pecho)	Q
R	DM materna	0: No. 1: Si. X: Se desconoce	R
S	Preclampsia	0: No. 1: Si. X: Se desconoce	S
T	Ictericia en la familia	0: No. 1: Si. X: Se desconoce	T
U	Nacionalidad de los padres	0: Mexicana. Anotar el es diferente.	U
V	Cefalohematoma	0: No. 1: Si	V
W	Equimosis	0: No. 1: Si	W
X	Ileo o tapón meconial	0: No. 1: Si. X: Se desconoce	X
Y	Hirschprung	0: No. 1: Si	Y
Z	Hemólisis documentada	0: No. 1: Si	Z
AA	Hemorragia intraventricular	0: No. 1: Si	AA
AB	Sepsis concomitante	0: No. 1: Si	AB
AC	Hipertrofia (sin con de posterior)	0: No. 1: Si	AC
AD	Asfuxia perinatal	0: No. 1: Si	AD
AE	Encefalopatía hipóxica	0: No. 1: Si	AE
AF	Dificultad respiratoria	0: No. 1: Si	AF
AG	Enterocolitis	0: No. En caso positivo anote el grado.	AG
AH	Cardiopatía	0: No. 1: Adquirida. 2: Congénita	AH
AI	Síndrome de Down	0: No. 1: Si	AI
AJ	Encefalopatía x bilirubina	0: Ninguno. 1: Rechazo alimento, somnolencia, hipotonia. 2: Hipertonía, fetor, espasmo, fente agudo. 3: Convulsiones, coma, apneas, muerte	AJ
AK	Enfermedades asociadas	0: No. 1: Anote cuál	AK
AL	Hemoglobina (al dx.)	mg/dL	AL
AM	Reticulocitos	Porcentaje corregidos. X: No se realizaron	AM
AN	Bilirubina total al ingreso	mg/dL	AN
AO	Indirecta (máxima)	mg/dL	AO
AP	Directa (máxima)	mg/dL	AP
AQ	Incompatibilidad sanguínea	0: No. 1: A. 2: B. 3: Rh. 4: Opo A y Rh. 5: Opo. B y Rh.	AQ
AR	Coombs directo	0: Negativo. 1: Positivo. X: No se realizó	AR
AS	Eluido	0: Negativo. 1: Positivo. X: No se realizó	AS
AT	Tratamiento	0: Ninguno. 1: Fototerapia. 2: Fotof y Oxígeno.	AT
AU	Días de fototerapia	Número de días	AU
AV	Potenciales auditivos	0: No tiene. 1: Tiene y es normal. 2: Tiene y es anormal	AV
AW	ETIOLOGIA		AW
AX	Defunción	0: No. 1: Si, por otra causa. 2: Si, relacionada a ictericia	AX
AY	Emissiones otoacústicas (tamiz)	0: No tiene. 1: Tiene y es normal. 2: Tiene y es anormal	AY
AZ	Observaciones		AZ

Encefalopatía: Fase 1 debe tener los 3 datos. Fase 2, debe agregarse hipertonia. Fase 3, con cualquiera de los anotados.