



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

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

**“Asociación entre hiperbilirrubinemia neonatal y encefalopatía  
bilirrubínica en recién nacidos en el Instituto Nacional de Pediatría de  
enero 2013 a diciembre 2018”**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**DR. JOSÉ LUIS VÁZQUEZ IZETA**

**TUTOR: DR. HÉCTOR MACÍAS AVILÉS**

**CIUDAD DE MÉXICO SEPTIEMBRE 2020**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

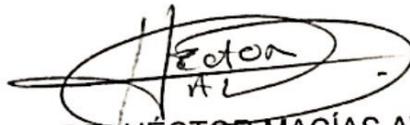
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**Asociación entre hiperbilirrubinemia neonatal y encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2013 a diciembre 2018**

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Héctor' with a stylized flourish underneath.

DR. HÉCTOR MACÍAS AVILÉS  
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO.  
ASESORES METODOLÓGICOS

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>1. Marco teórico</b>	4 – 11
1.1 Antecedentes	4 – 11
<b>2. Planteamiento del problema</b>	11 – 12
<b>3. Preguntas de investigación</b>	12
<b>4. Justificación</b>	12 – 13
<b>5. Objetivo</b>	13 – 14
5.1 Objetivo general	13
5.2 Objetivos específicos	13 – 14
<b>6. Material y método</b>	14 – 20
6.1 Universo de estudio	14 – 15
6.2 Variables a investigar	15 – 20
6.3 Análisis estadístico	20
<b>7. Cronograma de actividades</b>	21
<b>8. Resultados</b>	22 – 53
8.1 Características poblacionales	23 – 30
8.2 Abordaje y manejo intrahospitalario	31 – 34
8.3 Desenlaces	34 – 40
8.4 Análisis estadístico	40 – 53
<b>9. Discusión</b>	53 – 64
9.1 Alteraciones neurológicas agudas	54 – 58
9.2 Alteraciones neurológicas crónicas	58 – 60
9.3 Progresión de alteraciones neurológicas agudas a alteraciones neurológicas crónicas	60 – 62
9.4 Alteraciones auditivas	63 – 64
<b>10. Conclusiones</b>	65 – 66
<b>11. Bibliografía</b>	66 – 68

# **Asociación entre hiperbilirrubinemia neonatal y encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2013 a diciembre 2018**

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **ANTECEDENTES**

El pigmento biliar bilirrubina IX alfa, o bilirrubina no conjugada, es el producto final del metabolismo del grupo hemo en los mamíferos. Por años, la bilirrubina no conjugada ha sido estudiada por su relevancia patológica, una producción excesiva o depuración reducida de la misma, genera ictericia, una condición de hiperbilirrubinemia y coloración amarillenta de piel y escleras<sup>1</sup>.

La ictericia es un síntoma muy común que afecta aproximadamente de 60 a 70% de los neonatos sanos de término y no requiere tratamiento alguno, alcanzando cifras máximas de bilirrubina entre los 3 a 5 días de vida; mientras que en neonatos pretérmino la incidencia alcanza el 80% en los primeros 3 días de vida. Las causas de la ictericia fisiológica incluyen: elevada producción de bilirrubina, destrucción acelerada de eritrocitos, disminución de la vida media del eritrocito (90 días), aumento en su volumen respecto al peso, escasa remoción de bilirrubina por insuficiencia transitoria de enzimas hepáticas, aumento en la reabsorción de bilirrubina, captación defectuosa debido a disminución de la ligandina y de la unión de proteínas Y y Z con otros aniones, y conjugación defectuosa de bilirrubina por disminución de actividad de la Uridinadifosfato glucoroniltransferasa (UDPGT)<sup>2</sup>.

Entre el 8 al 11% de los neonatos ictericos, preferentemente aquellos entre las 34 y 37 semanas, pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa, con el consecuente riesgo de afectación neurológica<sup>3</sup>.

La encefalopatía bilirrubínica aguda puede progresar a encefalopatía bilirrubínica crónica o kernicterus, una condición neurológica permanente e incapacitante, clásicamente caracterizada por alteración de movimientos extrapiramidales con distonía, coreoatetosis o ambos; alteraciones del espectro auditivo y parestesias oculomotoras<sup>4</sup>. En los países desarrollados, en los inicios del siglo XX, la principal

causa de hiperbilirrubinemia severa y kernicterus era la enfermedad hemolítica por isoinmunización. Con la implementación del diagnóstico prenatal, medidas preventivas y uso de fototerapia y exanguinotransfusión, los casos de encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos de término se redujeron considerablemente<sup>3</sup>.

Estudios en animales han mostrado que la bilirrubina no conjugada es capaz de difundir pasivamente a través de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica, la bilirrubina no removida mediante bombas de flujo se acumula en el citoplasma y se torna tóxica<sup>5</sup>.

El daño agudo por bilirrubina o encefalopatía aguda neonatal por bilirrubina presenta 3 fases: la fase inicial es reversible, se manifiesta con letargia, hipotonía, pobre succión y llanto agudo. Sin tratamiento se llega a la fase intermedia, con profundización del compromiso de conciencia (estupor), hipertonia y fiebre. La fase avanzada se caracteriza por deterioro importante del estado de conciencia (coma), con tono fluctuante hipo-hipertonia (opistótonos y retrocolis), trastornos de la mirada, convulsiones y apnea. Las fases intermedia y avanzada tienen un 10% de mortalidad y un 70% de riesgo de evolución a kernicterus<sup>6</sup>.

La bilirrubina induce una variedad de eventos celulares y moleculares que generan neurotoxicidad. La bilirrubina se une ávidamente a las membranas celulares, especialmente aquellas ricas en mielina, haciendo de las neuronas el principal blanco de toxicidad inducida por bilirrubina. Exposición in vitro de neuronas a bilirrubina no conjugada se acompaña frecuentemente de cambios macroscópicos, como disminución de la arborización axonal y dendrítica, reducción de la proliferación celular y aumento de muerte celular por apoptosis. La bilirrubina retrasa la progresión de la fase S del ciclo celular, generando arresto del mismo, con un consecuente efecto antiproliferativo. Este efecto antiproliferativo afecta la migración celular y formación de sinapsis, promoviendo el daño<sup>4</sup>.

El daño neurológico inducido por bilirrubina tiene una naturaleza con características topográficas y celulares específicas, ya que afecta principalmente un subgrupo de neuronas en áreas determinadas de los ganglios basales, el tallo cerebral y el

cerebelo. Este patrón de daño se distingue notablemente de las características neuropatológicas del daño inducido por lesión hipóxica, hiperóxica o isquémica<sup>4</sup>. Es aceptado, que las manifestaciones clínicas de la neurotoxicidad inducida por bilirrubina reflejan la topografía selectiva del daño: trastornos motores y atetosis (ganglios basales y cerebelo), disfunción auditiva (colículo inferior), discapacidad de aprendizaje (hipocampo y cerebelo)<sup>7</sup>.

Las alteraciones bioquímicas inducidas por bilirrubina incluyen, oxidación de proteínas, peroxidación de lípidos, disminución del contenido de glutatión celular, aumento de niveles de lactato deshidrogenasa y liberación de óxido nítrico sintetasa<sup>4</sup>.

De modo similar, las células no neuronales del sistema nervioso central pueden encontrarse afectadas por la presencia de bilirrubina no conjugada, incluyendo a los astrocitos, microglia, oligodendrocitos, células endoteliales microvasculares del cerebro y células epiteliales de los plexos coroideos.

Los astrocitos reaccionan a niveles tóxicos de bilirrubina no conjugada, mediante la secreción de mediadores inflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), liberación de glutamato y finalmente alcanzando apoptosis; sin embargo, son notablemente menos sensibles que las neuronas al daño por hiperbilirrubinemia<sup>4</sup>.

La microglia es directamente activada por la bilirrubina no conjugada, secretando citocinas proinflamatorias. La microglia fomenta la lesión por medio de la expresión de mediadores inflamatorios y citocinas proinflamatorias, las cuales promueven la permeabilidad aumentada de la barrera hemato-encefálica. Las células activadas por citocinas liberan sustancias tóxicas, como especies reactivas de oxígeno, enzimas proteolíticas y mieloperoxidasas. La evidencia de la inflamación en la patogenia de la lesión cerebral la coloca como una causa importante de daño neurológico a largo plazo<sup>8</sup>.

Los oligodendrocitos también son susceptibles a la toxicidad por bilirrubina no conjugada, con reducida función mitocondrial, niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno y apoptosis mediada por caspasas<sup>4</sup>. Se ha observado

asociación entre ictericia neonatal, anomalías de mielina y defectos de sustancia blanca. La hiperbilirrubinemia puede provocar fallo en la diferenciación y mielinización de las células progenitoras de oligodendrocitos, así como intervenir en la señalización axonal de los oligodendrocitos; lo que conlleva alteración de la mielinización que puede resultar en alteraciones psiquiátricas o cognitivas asociadas a este padecimiento<sup>9</sup>.

Se han estudiado diversos factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia, entre los que destacan: prematuridad, sepsis, fármacos, hipercarbia, hiperosmolaridad, asfixia y hemólisis.

Existe evidencia que sugiere la presencia de diferentes ventanas del desarrollo, tales que la edad al momento de la exposición a la bilirrubina es un determinante de las secuelas neurológicas a largo plazo, debido a las estructuras que se encuentren en desarrollo activo al momento de la exposición. En comparación con neonatos de término, los neonatos pretérmino, tienen mayor propensión a sufrir daño neurológico en el periodo postnatal, ya que es más probable que sucedan durante el pico de formación de circuitos neuronales<sup>10</sup>.

La inmadurez de las células cerebrales, especialmente en neonatos pretérmino, aumenta la susceptibilidad al daño neuronal, aún con bajos niveles de bilirrubina. Los mecanismos propuestos de esta susceptibilidad aumentada incluyen la habilidad, dependiente de edad, de las neuronas de metabolizar bilirrubina, así como, baja expresión de glucoproteína P (6-GP). La 6-GP es una bomba de flujo ATPasa de membrana, presente en la barrera hemato-encefálica, que permite mantener un gradiente de bilirrubina entre la sangre y el cerebro, protegiendo a este de un exceso de bilirrubina<sup>11</sup>.

La acidosis, también aumenta la neurotoxicidad por bilirrubina, ya que aumenta la inclusión hidrofóbica de bilirrubina en la membrana eritrocitaria. La sepsis aumenta la susceptibilidad para encefalopatía hiperbilirrubinémica, aumentando la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica y disminuyendo la capacidad de unión de la albúmina<sup>11</sup>.

El uso de sulfonamidas y otros fármacos, se han asociado a mayor riesgo de encefalopatía hiperbilirrubinémica, por medio del desplazamiento de la bilirrubina de su sitio de unión con la albúmina. La hipercarbia favorece el flujo de sangre al cerebro, resultando en un aumento en la entrada y depósito de la bilirrubina en el sistema nervioso central. La hiperosmolaridad, hipoxia y asfixia afectan la integridad de la barrera hemato-encefálica, generando mayor exposición a la bilirrubina<sup>11</sup>.

La hemólisis en presencia de hiperbilirrubinemia neonatal grave aumenta el riesgo de neurotoxicidad por bilirrubina. El mecanismo subyacente de este efecto de intensificación no está claramente definido. En enfermedad hemolítica por isoimmunización con prueba de Coombs positiva, el umbral de bilirrubina en el que se desarrolla neurotoxicidad es menor que en otras situaciones de hiperbilirrubinemia con prueba de Coombs negativa. En otras condiciones, la hemólisis puede simplemente facilitar el desarrollo de niveles extremadamente altos de bilirrubina sérica, aumentando el riesgo de encefalopatía hiperbilirrubinémica<sup>12</sup>.

En los años noventa, hubo un resurgimiento de casos de kernicterus en neonatos sanos en los Estados Unidos, por lo que la Academia Americana de Pediatría (AAP) publicó las guías de manejo de hiperbilirrubinemia en recién nacidos de término y cercanos al término en el año 1994, actualizándolas posteriormente en el año 2004. Estas guías están basadas en los niveles séricos de bilirrubina total, ajustados por la presencia de factores de riesgo, como baja edad gestacional, sepsis o enfermedad hemolítica<sup>13, 14</sup>.

Existe mucha controversia respecto a los niveles de bilirrubina total en los que se desarrolla la toxicidad, con umbrales de tratamiento que van desde los 10 – 23.4 mg/dL<sup>10</sup>. Actualmente se cree que la bilirrubina libre en plasma es un mejor indicador de neurotoxicidad que la bilirrubina total, porque solo en su forma libre, la bilirrubina es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica<sup>13</sup>. El nivel de bilirrubina libre describe la cantidad de bilirrubina no conjugada que no se encuentra unida a la albúmina, depende de factores como el nivel sérico de albúmina y la afinidad de la albúmina hacia la bilirrubina. La determinación de bilirrubina libre solo se lleva a

cabo de forma rutinaria en el ámbito de la investigación, y no existen guías clínicas que utilicen el nivel de bilirrubina libre para establecer un tratamiento<sup>10</sup>.

Hasta el momento, no se cuenta con métodos viables para determinar el nivel de bilirrubina libre. Se ha pensado que el índice bilirrubina/albúmina puede proveer una estimación adecuada de la bilirrubina libre, porque contiene 2 de los 3 factores que determinan esta (bilirrubina total, albúmina y afinidad de unión de albúmina). Sin embargo, las especificidades de ambas son casi iguales, sin ninguna ventaja ofrecida por el radio bilirrubina/albúmina sobre la bilirrubina sérica total<sup>13</sup>.

Como se ha mencionado, la vía auditiva del tallo cerebral es sensible a la neurotoxicidad por bilirrubina. El daño a la vía auditiva consiste en neuropatía o disincronía auditiva y otros problemas de procesamiento audiológico<sup>15</sup>.

El porcentaje de niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial entre los recién nacidos con hiperbilirrubinemia como factor de riesgo neonatal es superior al porcentaje de hipoacusia esperada en la población general. Algunas series, han demostrado que el 47% de los niños con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial presentaron sólo la hiperbilirrubinemia al nacer como riesgo para hipoacusia, mientras que otro 53% presentó asociación a otro factor de riesgo<sup>16</sup>.

Dada la localización del daño neurológico inducido por bilirrubina, las pruebas de tamizaje de hipoacusia basadas en emisiones otoacústicas (EOA) pueden presentar falsos negativos, porque reflejan la función de las células ciliadas externas. Mientras que las respuestas auditivas evocadas del tallo cerebral pueden determinar si la función del nervio auditivo se encuentra o no alterada<sup>15</sup>.

Una asociación de dosis respuesta se ha observado en varios estudios prospectivos. La magnitud del nivel de bilirrubina sérica total demuestra una correlación con anomalías en la respuesta del tallo cerebral auditivo. Por lo que se espera que una asociación más fuerte se presente en neonatos que requieren exanguinotransfusión, tanto antes, como después del tratamiento. Varios estudios han observado que aproximadamente el 40% de los recién nacidos, tienen

resultados anormales en la respuesta del tallo cerebral auditivo posterior al tratamiento con exanguinotransfusión.<sup>17</sup>

El estado funcional de la vía auditiva puede reflejarse mediante el análisis de Respuestas Auditivas Evocadas del tallo cerebral, una prueba objetiva, capaz de ser realizada en neonatos. Esta respuesta se ha utilizado como una herramienta útil para valorar el efecto de la hiperbilirrubinemia en el sistema nervioso central<sup>18</sup>.

Se ha propuesto que este estudio tiene un uso potencial como marcador temprano de neurotoxicidad inducida por bilirrubina, ya que provee una determinación objetiva de la entrada de bilirrubina al cerebro, presentándose como una herramienta efectiva, sensible y no invasiva<sup>19</sup>.

La clave de estas patologías neurológicas es la prevención; el abordaje sistemático para el manejo de la ictericia puede prevenir la encefalopatía hiperbilirrubinémica, mediante la definición de niveles de riesgo bajo, intermedio y alto al egreso de los recién nacidos, identificación de factores de riesgo asociados a la hiperbilirrubinemia y el manejo oportuno de la hiperbilirrubinemia neonatal<sup>20</sup>.

Actualmente la fototerapia y la exanguinotransfusión se mantienen como los tratamientos de elección. Su efectividad se basa en la limitación o reducción de concentración de bilirrubina hasta niveles no tóxicos, y el desarrollo de la fototerapia ha reducido de manera importante la necesidad de realizar exanguinotransfusión<sup>4</sup>.

Aproximadamente el 75% de las exanguinotransfusiones se asocian a algún efecto adverso, dentro de los cuales, los más comunes son la trombocitopenia en un 45%, hipocalcemia en un 30% y acidosis metabólica en 25%. Incluso, es considerado por el “Joint Committee on Infant Hearing” de la Academia Americana de Pediatría, como un procedimiento necesario para el tratamiento de hiperbilirrubinemia grave, sin embargo, también como un factor de riesgo para el desarrollo de hipoacusia neurosensorial<sup>21</sup>.

Existen otras intervenciones destinadas a limitar la producción de bilirrubina, aumentar su metabolismo y excreción o ambas. De estas intervenciones, el uso de

metaloporfirinas para inhibición de la hemo-oxigenasa, ha demostrado resultados prometedores en la reducción de niveles de bilirrubina; sin embargo, se deben de completar las pruebas de seguridad necesarias antes de su aprobación<sup>4</sup>.

El uso de otros agentes farmacológicos, que proveen neuroprotección enfocándose directamente en los efectos adversos de la bilirrubina en el sistema nervioso central, es prometedor. La minociclina, una tetraciclina de segunda generación, es el estándar de oro de este tipo de fármacos, capaz de suprimir la hipoplasia cerebelar inducida por bilirrubina en modelos animales. En combinación con otros fármacos en estudio, como Indometacina y Curcumina han demostrado buenos resultados en protección de áreas cerebrales selectivas, como el hipocampo<sup>7</sup>.

La hiperbilirrubinemia severa se mantiene como un importante factor de riesgo, prevenible, de morbilidad y mortalidad, así como, de secuelas neurológicas a largo plazo, especialmente en países en vías de desarrollo. Es imperativa la implementación de esfuerzos dirigidos a mejorar la educación pública y materna respecto a los posibles daños de la hiperbilirrubinemia neonatal; favoreciendo, la detección oportuna de neonatos en riesgo y permitiendo una intervención adecuada que favorezca la reducción de secuelas a largo plazo<sup>22</sup>.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La ictericia neonatal o hiperbilirrubinemia se mantiene como la causa más común de morbilidad en la primera semana de vida, afectando entre 60 – 80% de recién nacidos a nivel mundial. En América del norte y Europa la incidencia se encuentra entre 0.4 a 2.7 casos por 100,000 habitantes, incluyendo neonatos de término y pretérmino. En países en desarrollo, sin embargo, la incidencia es aproximadamente 100 veces mayor. En el año 2012 se atendieron 60 recién nacidos con ictericia de 381 egresos (15.8%) del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Los factores que contribuyen a una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal en países en vías de desarrollo incluyen tamizaje inadecuado para ictericia

neonatal, incapacidad de medición de niveles séricos de bilirrubina y alta prevalencia de enfermedades que condicionan hiperbilirrubinemia severa o neurotoxicidad por bilirrubina, como deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, isoimmunización Rh y sepsis.

Debido a las importantes secuelas neurológicas que pueden asociarse a esta patología, es de gran importancia, conocer las causas más frecuentes que predisponen a esta patología en nuestro medio. Para permitir así, su prevención, identificación y manejo oportunos. Desafortunadamente, en México no se cuenta con una estadística nacional en la que se detalle la incidencia, etiología y complicaciones de la hiperbilirrubinemia neonatal.

### **3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de casos de hiperbilirrubinemia neonatal que condicionan encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda?

¿Cuáles son las principales causas de hiperbilirrubinemia neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría?

¿Qué porcentaje de casos de hiperbilirrubinemia neonatal desarrollan alteraciones de audición neurosensorial?

¿Qué porcentaje de casos con encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda evolucionan a encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica?

¿Qué etiología de hiperbilirrubinemia neonatal está mayormente asociada a desarrollo de complicaciones crónicas?

### **4. JUSTIFICACIÓN**

La hiperbilirrubinemia neonatal se mantiene como una de las patologías más frecuentes del periodo neonatal, además de que puede estar asociada a morbilidad neurológica a largo plazo.

La hiperbilirrubinemia neonatal severa es una causa prevenible de morbilidad y mortalidad a largo plazo. Las secuelas neurológicas derivadas a partir de esta patología generan un impacto en el sistema de salud, así como en la economía de

las familias afectadas, al convertirse en una enfermedad crónico-degenerativa, con riesgo de múltiples complicaciones.

El análisis y seguimiento de casos diagnosticados con esta patología, permitiría evaluar y dilucidar posibles factores asociados que condicionen que la encefalopatía bilirrubínica aguda evolucione a encefalopatía bilirrubínica crónica y kernicterus, permitiendo detección y tratamiento oportuno de casos de riesgo.

Los resultados obtenidos a partir del análisis de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría, unidad de tercer nivel de atención y centro de referencia de todo el territorio nacional, permiten alcanzar una población mayor que en otros centros hospitalarios, favoreciendo que los resultados puedan ser extrapolados a otras áreas de la República Mexicana.

## **5. OBJETIVO**

### **Objetivo general**

Identificar la prevalencia de casos con encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda, encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica y el porcentaje de evolución de encefalopatía aguda a kernicterus o encefalopatía bilirrubínica crónica en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018.

### **Objetivos específicos**

- Identificar las causas de hiperbilirrubinemia neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo analizado.
- Determinar la prevalencia de alteraciones auditivas en pacientes con hiperbilirrubinemia en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo analizado.
- Determinar factores asociados a la evolución de encefalopatía bilirrubínica aguda en encefalopatía crónica.

- Identificar qué etiología de hiperbilirrubinemia se encuentra con mayor asociación a encefalopatía crónica.

## **6. MATERIAL Y MÉTODO**

### **Clasificación de la investigación**

Se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, longitudinal y retrolectivo.

### **Universo de estudio**

Criterios de inclusión:

1. Recién nacidos (0 a 28 días de vida) egresados del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Hospitalización entre el 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018.
3. Diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta patológica, con niveles séricos de bilirrubina mayor o igual a 7 mg/dL en el primer día de vida, mayor o igual a 10 mg/dL en el segundo día de vida, mayor o igual a 14 mg/dL en el tercer día de vida y mayor o igual a 18 mg/dL después de 72 horas de vida.
4. Diagnóstico de encefalopatía bilirrubínica aguda
5. Diagnóstico de encefalopatía bilirrubínica crónica (kernicterus).

Criterios de exclusión:

1. Expedientes con información incompleta.

Se llevará a cabo una revisión de expedientes clínicos de todos los pacientes de 0 a 28 días de vida, egresados del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, entre el día 01 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018, con

diagnóstico de Hiperbilirrubinemia indirecta y diagnóstico de encefalopatía bilirrubínica aguda, se valorará la evolución a encefalopatía bilirrubínica crónica en los expedientes con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría. La información se analizará de acuerdo a las variables descritas a continuación.

### **Variables a investigar**

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Medición de la Variable</b>
<b>Sexo</b>	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>Edad gestacional</b>	Es el tiempo transcurrido entre último ciclo menstrual de la madre y nacimiento del producto.	Intervalo	Días
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en la que se establece el diagnóstico.	Intervalo	Días

<b>Peso al nacimiento</b>	Fuerza ejercida por cuerpo del producto sobre un punto de apoyo, al momento del nacimiento.	Cuantitativa	Gramos
<b>Peso al diagnóstico</b>	Fuerza ejercida por cuerpo del producto sobre un punto de apoyo, al momento del diagnóstico.	Cuantitativa	Gramos
<b>Comorbilidad</b>	Presencia de otro trastorno o enfermedad agregada a la enfermedad primaria.	Nominal	0 = Sin comorbilidad 1 = Con comorbilidad
<b>Motivo principal de ingreso</b>	Causa desencadenante de búsqueda de atención médica.	Nominal	0 = Otro 1 = Ictericia
<b>Bilirrubina sérica total al diagnóstico</b>	Pigmento biliar, resultado de degradación de la hemoglobina. Determinada a partir de muestra de suero del paciente.	Cuantitativa	Miligramos / decilitros
<b>Bilirrubina indirecta al diagnóstico.</b>	Pigmento biliar, resultado de degradación de la hemoglobina. Determinada a partir de muestra de suero del paciente.	Cuantitativa	Miligramos / decilitros

<b>Crisis epilépticas</b>	Aparición transitoria de signos o síntomas debidos a actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro.	Nominal	0 = Sin crisis epilépticas 1 = Con crisis epilépticas
<b>Ultrasonografía cerebral</b>	Imágenes generadas por medio de ondas sonoras, para valorar el cerebro y sus estructuras.	Nominal	0 = Sin ultrasonografía cerebral 1 = Con ultrasonografía cerebral
<b>Tomografía computada de cráneo</b>	Técnica exploratoria radiográfica que permite obtener imágenes radiológicas del cráneo y las estructuras que contiene.	Nominal	0 = Sin tomografía computada 1 = Con tomografía computada
<b>Edema cerebral</b>	Acumulación de líquido en espacios intra o extracelulares del cerebro.	Nominal	0 = Sin datos 1 = Sin edema cerebral 2 = Con edema cerebral
<b>Hemorragia cerebral</b>	Colección de sangre situada dentro del parénquima encefálico.	Nominal	0 = Sin datos 1 = Sin hemorragia cerebral 2 = Con hemorragia cerebral
<b>Infarto cerebral</b>	Evento cerebrovascular causado por un proceso de isquemia, generando daño o muerte de células	Nominal	0 = Sin datos 1 = Sin infarto cerebral 2 = Con infarto cerebral

	nerviosas del área afectada.		
<b>Electroencefalografía</b>	Exploración neurofisiológica que registra actividad biológica cerebral.	Nominal	0 = Sin electroencefalograma 1 = Con electroencefalograma
<b>Tamiz auditivo (emisiones otoacústicas)</b>	Prueba rápida, ampliamente usada para la para detección de hipoacusia o problemas de audición en recién nacidos.	Nominal	0 = Sin tamiz auditivo 1 = Con tamiz auditivo
<b>Resultado de tamiz auditivo (emisiones otoacústicas)</b>	Conclusión obtenida a partir de prueba de emisiones otoacústicas.	Nominal	0 = Sin datos 1 = Tamiz auditivo anormal 2 = Tamiz auditivo normal
<b>Potenciales evocados del tallo cerebral (PEATC)</b>	Prueba de audiodiagnóstico que valora la respuesta neuroeléctrica del sistema auditivo ante un estímulo sonoro.	Nominal	0 = Sin PEATC 1 = Con PEATC
<b>Resultado de potenciales evocados del tallo cerebral</b>	Conclusión obtenida a partir de prueba de potenciales evocados del tallo cerebral.	Nominal	0 = Sin datos 1 = Audición normal 2 = Hipoacusia leve 3 = Hipoacusia moderada

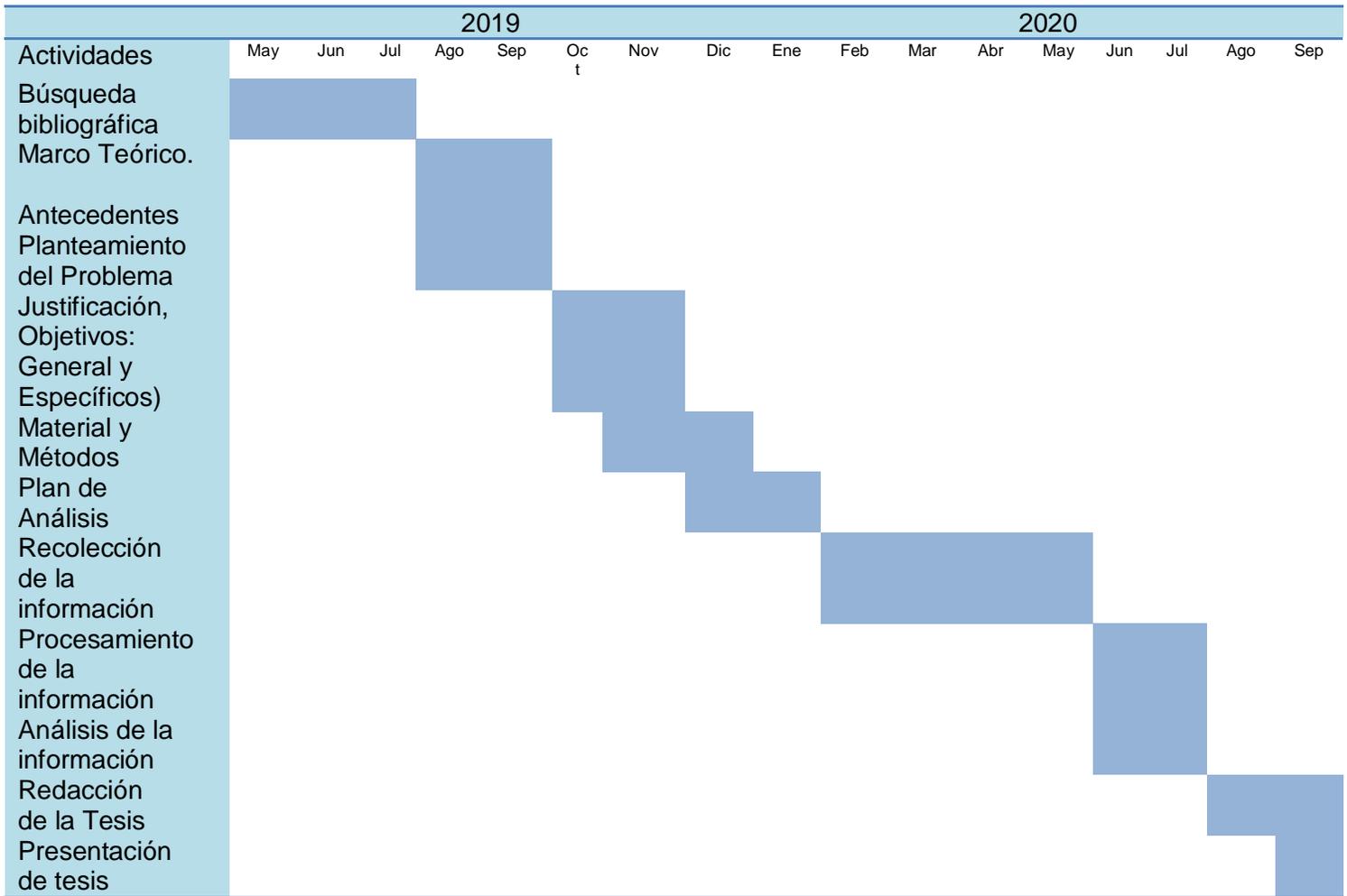
			4 = Hipoacusia grave
<b>Tratamiento administrado</b>	Medidas terapéuticas implementadas para control de hiperbilirrubinemia.	Nominal	0 = Ninguno 1 = Exanguinotransfusión y fototerapia 2 = Fototerapia exclusiva
<b>Alteración neurológica al egreso</b>	Presencia de alteraciones clínicas a la exploración neurológica al momento de egreso hospitalario.	Nominal	0 = Sin alteración neurológica 1 = Con alteración neurológica
<b>Tratamiento antiepiléptico al egreso</b>	Medidas terapéuticas farmacológicas para control de crisis epilépticas, al momento de egreso hospitalario.	Nominal	0 = Sin tratamiento antiepiléptico 1 = Con tratamiento antiepiléptico
<b>Defunción</b>	Deceso de una persona.	Nominal	0 = No 1 = Sí
<b>Kernicterus</b>	Enfermedad desencadenada por depósito de bilirrubina indirecta en ganglios basales.	Nominal	0 = Sin kernicterus 1 = Con kernicterus

<p><b>Alteración neurológica posterior</b></p>	<p>Trastorno o enfermedad del sistema nervioso central o periférico evidenciada en el seguimiento del paciente.</p>	<p>Nominal</p>	<p>0 = Sin alteración neurológica posterior 1 = Con alteración neurológica</p>
--	---	----------------	--

### **Análisis estadístico**

Se integrará información en una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para análisis en el presente estudio. Posteriormente, dicha información se exportará al Software estadístico SPSS versión 21, en el cual se llevará a cabo un análisis estadístico y descriptivo de los datos recopilados; estableciendo asociación de variables mediante una prueba de  $X^2$  o T de Student, en función de cada variable; en caso de detectar asociaciones significativas, se procederán a hacer análisis de riesgo. Los resultados que se obtengan a partir de dicho análisis, serán presentados por medio de gráficos y tablas.

## 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



## 8. RESULTADOS

Se llevó a cabo una revisión de los expedientes de todos los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría, entre el 1 de enero del 2013 y el 31 de diciembre del 2018, clasificados según la CIE-10, con los códigos P55, P57, P58 y P59. Dentro de los diagnósticos analizados, se encuentran: enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, kernicterus, ictericia neonatal debida a otras hemólisis excesivas, e ictericia neonatal por otras causas y las no especificadas. Durante los 72 meses del periodo evaluado, se identificaron 440 pacientes que cursaron con los diagnósticos mencionados, sobre los cuales se realizó el análisis de los datos obtenidos. En el año 2013, se encontraron 54 casos que cumplían con los criterios de inclusión, correspondientes al 12.27% de la muestra obtenida; a su vez, en el año 2014 se obtuvieron 67 casos (15.22%), 66 casos (15%) en 2015, 95 casos (21.59%) en 2016, el año con la mayor incidencia de casos; 91 casos (20.68%) en 2017, y 67 pacientes (15.22%) en 2018. Se describirá a continuación, los resultados de las variables analizadas, clasificándolas para su desglose, en las siguientes categorías:

- I. Características poblacionales: Sexo, edad gestacional, edad al diagnóstico, peso al nacimiento, peso al diagnóstico, comorbilidad, comorbilidad específica, motivo principal de ingreso, bilirrubina total y bilirrubina indirecta.
- II. Abordaje y manejo intrahospitalario: Ultrasonografía transfontanelar, tomografía computada de cráneo, electroencefalograma, tamiz auditivo, potenciales evocados del tallo cerebral y tratamiento administrado.
- III. Desenlaces: Crisis epilépticas, edema cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral, resultado de tamiz auditivo, resultado de potenciales evocados del tallo cerebral, alteración neurológica al egreso, tratamiento antiepiléptico al egreso, kernicterus, alteración neurológica posterior y defunción.

## I. Características poblacionales.

Respecto al sexo de los pacientes estudiados, se encontró un predominio de pacientes masculinos (gráfico 1), con un total de 240, correspondientes al 54.5% de la población; mientras que, se obtuvo un total de 200 pacientes femeninos, correspondientes al 45.5%. Como fue descrito en los criterios de inclusión, se analizaron exclusivamente pacientes menores a 28 días de vida en el momento de ingreso, clasificándolos dentro del periodo neonatal. Se encontraron pacientes entre 1 y 25 días de vida extrauterina (tabla 1), encontrándose una distribución asimétrica negativa (gráfico 2), con una media de 6.93 días de vida, y una mayor concentración de pacientes de 4 días de vida, con 77 casos, correspondientes a 17.5% del total.

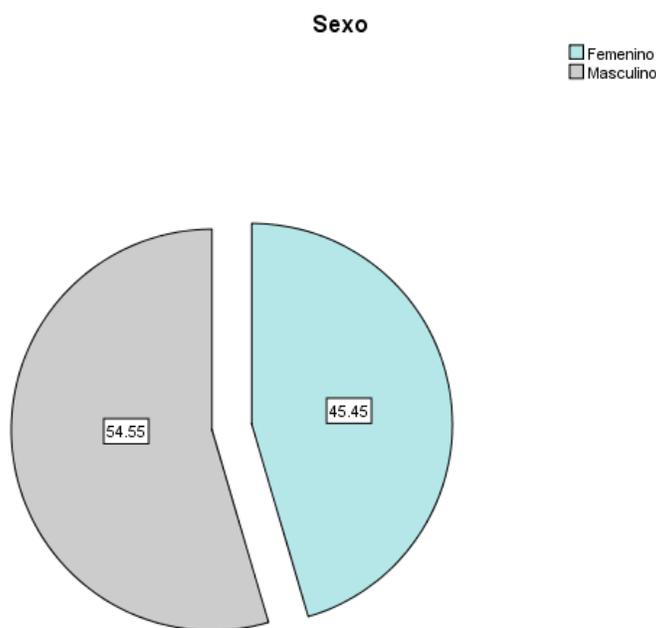


Gráfico 1

Al momento de su ingreso, se evaluó la edad gestacional de todos los pacientes, la cual fue documentada en el expediente, únicamente, se presentaron 3 casos en los que la edad gestacional no fue referida. Se encontró un amplio rango de edad

gestacional, que variaba entre las 28 y las 42.5 semanas de gestación, con un promedio de 38.2 semanas de gestación (tabla 2), la mayor cantidad de pacientes presentaron 38 semanas de gestación, correspondientes al 14.9% del total analizado (gráfico 3), seguidos de 39 semanas de gestación, con un 10.8%. La edad gestacional no fue determinada por un método uniforme, en algunos casos, se utilizó la fecha de última menstruación confiable, ultrasonografía de primer trimestre o escala Capurro al momento del nacimiento o al momento del ingreso hospitalario.

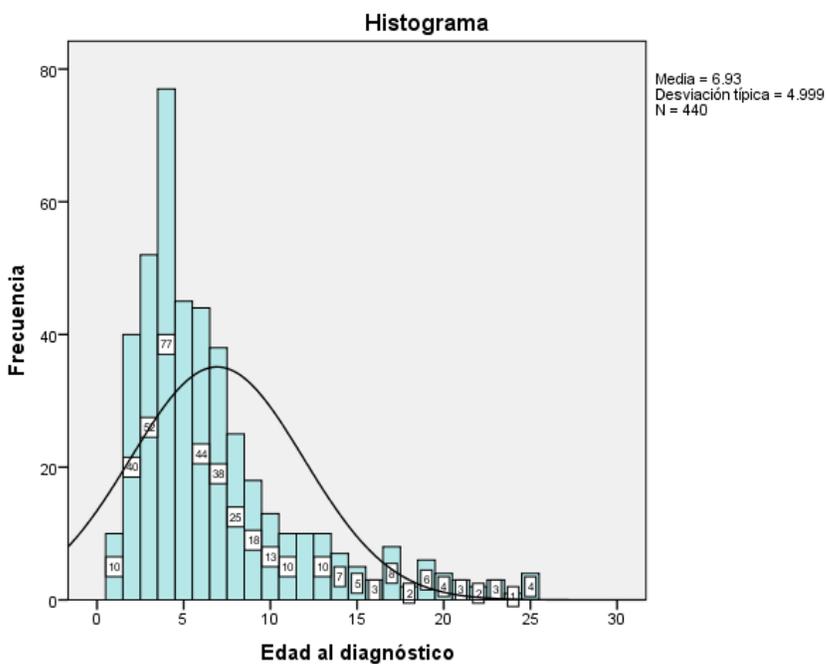


Gráfico 2

Edad al diagnóstico				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	10	2.3	2.3	2.3
2	40	9.1	9.1	11.4
3	52	11.8	11.8	23.2
4	77	17.5	17.5	40.7
5	45	10.2	10.2	50.9
6	44	10.0	10.0	60.9
7	38	8.6	8.6	69.5
8	25	5.7	5.7	75.2
9	18	4.1	4.1	79.3
10	13	3.0	3.0	82.3
11	10	2.3	2.3	84.5
12	10	2.3	2.3	86.8
13	10	2.3	2.3	89.1
14	7	1.6	1.6	90.7
15	5	1.1	1.1	91.8
16	3	.7	.7	92.5
17	8	1.8	1.8	94.3
18	2	.5	.5	94.8
19	6	1.4	1.4	96.1
20	4	.9	.9	97.0
21	3	.7	.7	97.7
22	2	.5	.5	98.2
23	3	.7	.7	98.9
24	1	.2	.2	99.1
25	4	.9	.9	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 1

Edad gestacional		
N	Válidos	437
	Perdidos	3
Media		38.235
Mediana		38.300
Moda		38.0
Mínimo		28.0
Máximo		42.5

Tabla 2

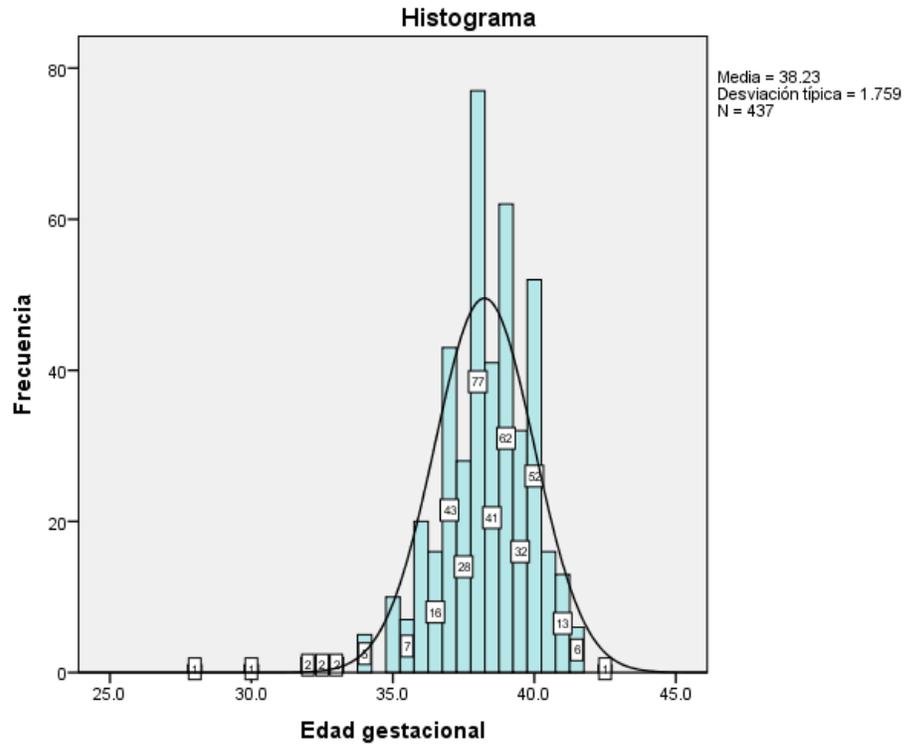


Gráfico 3

A su vez, con base en la edad gestacional, se clasificaron a los pacientes, encontrando 66 pacientes pretérmino (tabla 3), menores a 37 semanas de gestación, correspondientes al 15.1% de la muestra; 370 (84.7%) pacientes de término, con edad gestacional entre 37 y 41.6, y 1 (0.2%) paciente posttérmino, con edad gestacional mayor a 42 semanas de gestación (gráfico 4).

Edad gestacional (agrupado)				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Pretérmino	66	15.0	15.1
	Término	370	84.1	84.7
	Posttérmino	1	.2	.2
	Total	437	99.3	100.0
Perdidos	3	.7		
Total	440	100.0		

Tabla 3

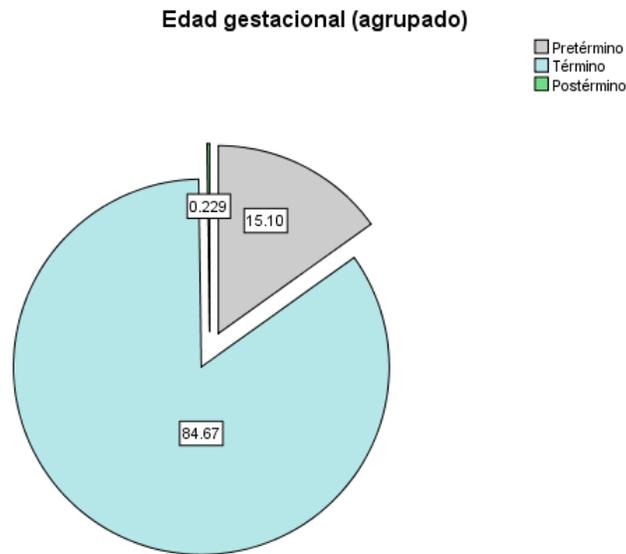


Gráfico 4

Se analizó el peso al nacimiento y el peso al diagnóstico de los pacientes estudiados, encontrando una mínima de peso al nacimiento de 860 g, máxima de 4600 g, con un peso promedio de 2992.6 g (tabla 4). Respecto al peso al diagnóstico, determinado al momento de su ingreso, se encontró una mínima de 840 g y una máxima de 4300, con un peso promedio de 2740.3 g.

Peso al nacimiento		
N	Válidos	440
	Perdidos	0
Media		2992.60
Mediana		3000.00
Moda		3250
Mínimo		860
Máximo		4600

Tabla 4

Peso al diagnóstico		
N	Válidos	439
	Perdidos	1
Media		2740.31
Mediana		2750.00
Moda		2500
Mínimo		840
Máximo		4300

Tabla 5

Algunos de los pacientes analizados, contaban a su vez, con otras comorbilidades coexistentes, aunadas a la hiperbilirrubinemia, que en la mayor parte de los casos, los llevo a buscar atención médica. Se detectaron 291 pacientes con una comorbilidad, correspondiente al 66.1%; mientras que 149 pacientes, correspondientes al 33.9%, presentaron la hiperbilirrubinemia como único diagnóstico (gráfico 5).

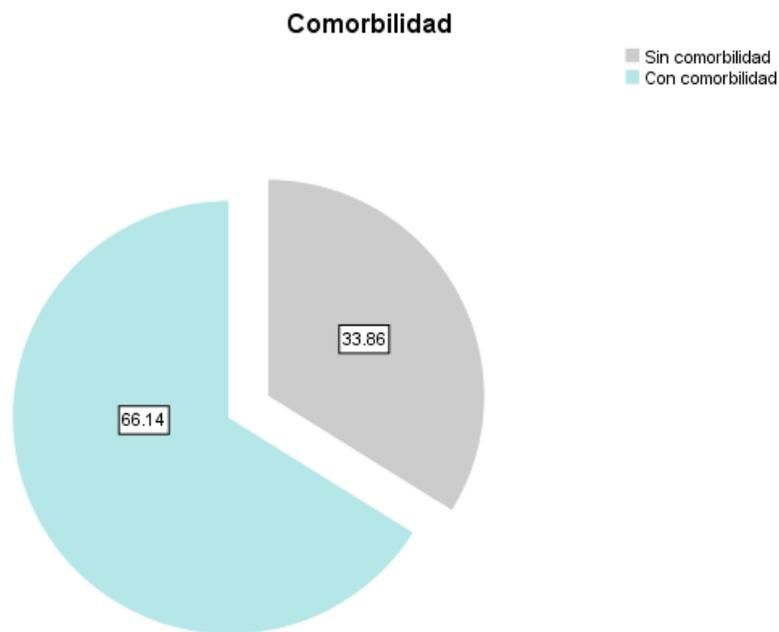


Gráfico 5

Incluidos en el 66.1% de pacientes con comorbilidades, se encontraron 60 patologías diferentes, incluidas patologías infecciosas, metabólicas y cardiológicas, algunos casos con más de una comorbilidad; siendo la más prevalente, la deshidratación grave en 89 casos, seguida por prematuridad en 66 casos e incompatibilidad de grupo ABO en 57 de los casos (tabla 6). Es importante considerar, que la presencia de estas comorbilidades, puede ser un factor de riesgo a desenlaces desfavorables, además del generado por la hiperbilirrubinemia como factor independiente.

Patología	Casos
Sepsis neonatal	18
Incompatibilidad Rh	10
Incompatibilidad ABO	57
Síndrome Down	10
Deshidratación leve	4
Deshidratación moderada	29
Deshidratación grave	89
Cefalohematoma	16
Onfalitis	5
Prematurez	66
CIA	2
Canal AV	1
Neumonía	1
Insuficiencia renal aguda	14
Acidemia metilmalónica	2
Peso bajo para edad gestacional	41
Peso alto para edad gestacional	12
Insuficiencia tricuspídea	1
PCA	3
Neumotórax	2
Fetopatía diabética	2
Hipocalcemia	1
CMV congénito	1
CIV	5
Infección de vía urinaria	1
Anemia normocítica normocrómica	1
Restricción de crecimiento intrauterino asimétrico	3
Displasia septo-óptica	1
Microtia/atresia bilateral	1
Microtia/atresia unilateral	1
Restricción de crecimiento intrauterino	10
Hiperplasia suprarrenal congénita	1
Quemadura de 2º grado superficial 7%	1
Enterocolitis necrotizante	4
Tapón meconial	1
Taquipnea transitoria del recién nacido	2
Síndrome Noonan	1
Síndrome BOR	1
Ventrículo izquierdo hipoplásico	1
Foramen oval permeable	2
BRUE	1
Melanosis pustulosa	1
Galactosemia	1
Neurofibromatosis tipo 1	1
Síndrome de dificultad respiratoria	1
Hemorragia pulmonar	1
Displasia broncopulmonar	1
Hemangioendotelioma	2
Secuencia Pierre-Robin	1
Choque hipovolémico	2
Trasposición congénitamente corregida	1
Síndrome de maladaptación pulmonar	2
Postérmino	1
Íleo intestinal	1
Hidronefrosis bilateral	1
Síndrome Sturge-Weber	1
Síndrome Klippel-Trenaunay-Weber	1
Síndrome colestásico	1
Anomalia Ebstein	1
Hipotiroidismo congénito	1

Tabla 6

En la mayoría de los casos analizados, se encontró la ictericia como principal causa de ingreso hospitalario, en 374 casos, correspondientes a 85% de la muestra, a pesar de la detección posterior de otras comorbilidades; mientras que en 66 casos, correspondientes a 15% de la muestra, la principal causa de ingreso fue otra patología agregada a la hiperbilirrubinemia (gráfico 6). Finalmente, otra de las variables analizadas en la población de estudio, fue el nivel de bilirrubina al momento del diagnóstico, tanto de bilirrubina total, como de bilirrubina indirecta o no conjugada, la cual es capaz de difundir pasivamente a través de la barrera hematoencefálica, generando toxicidad. Se encontró un amplio rango en los niveles de bilirrubina total, con un mínimo de 3.07 mg/dL y un máximo de 41.01 mg/dL, con un promedio de 21.21 mg/dL (tabla 7) (gráfico 7). Respecto al nivel de bilirrubina indirecta o no conjugada, se encontró un mínimo 2.77 mg/dL y un máximo de 36.83 mg/dL (tabla 8) (gráfico 8).

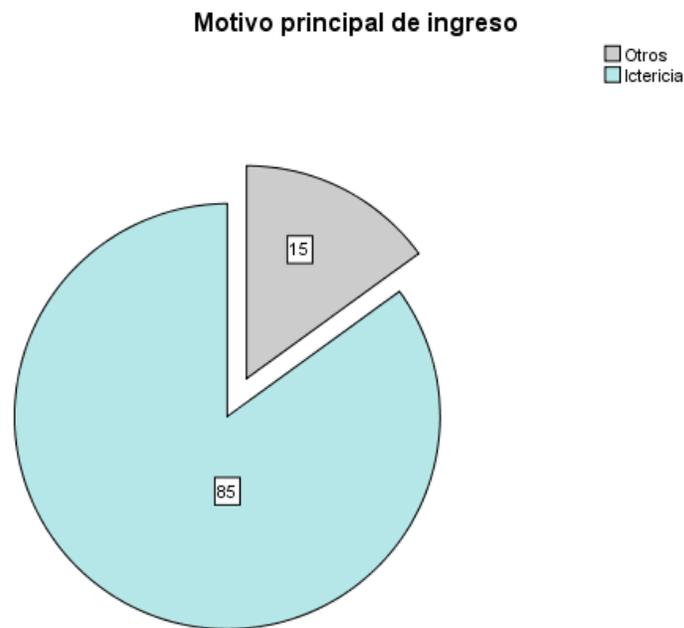
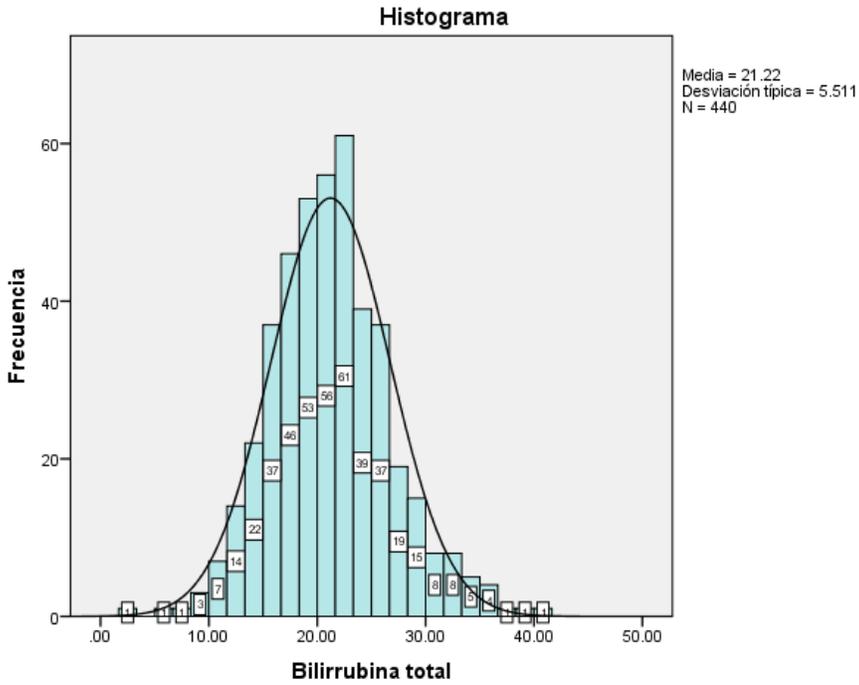


Gráfico 6



Bilirrubina total		
N	Válidos	440
	Perdidos	0
Media		21.2181
Mediana		21.0450
Moda		15.93 <sup>a</sup>
Mínimo		3.07
Máximo		41.01

Tabla 7

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

Gráfico 7

Bilirrubina indirecta		
N	Válidos	440
	Perdidos	0
Media		20.5566
Mediana		20.5300
Moda		16.60 <sup>a</sup>
Mínimo		2.77
Máximo		36.83

Tabla 8

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

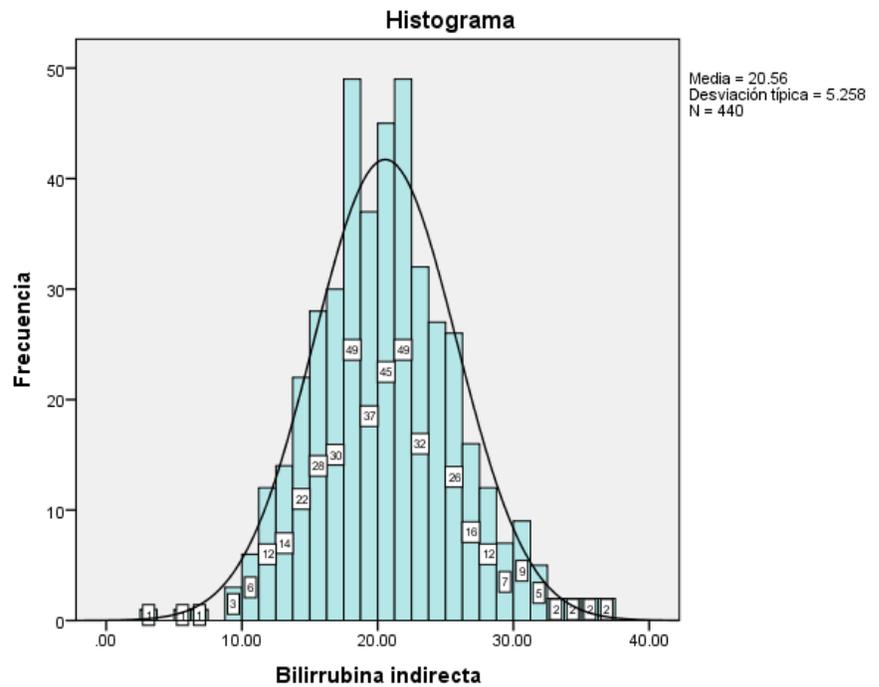


Gráfico 8

## II. Abordaje y manejo intrahospitalario.

Como parte del abordaje diagnóstico de la población analizada, durante su estancia intrahospitalaria, se realizaron diferentes estudios de extensión, con el fin de detectar alteraciones neurológicas secundarias a la hiperbilirrubinemia o las comorbilidades diagnosticadas, en los casos pertinentes. Entre los estudios realizados, se encuentran estudios de imagen, como la ultrasonografía transfontanelar o la tomografía computada de cráneo; así como, estudios de gabinete, como electroencefalograma, emisiones otoacústicas y potenciales evocados del tallo cerebral.

Se encontraron 35 casos en los que se llevó a cabo ultrasonografía transfontanelar, correspondientes al 8% de la muestra, mientras que en la mayoría de casos, 405 (92%), no se realizó dicho estudio (tabla 9).

Ultrasonografía cerebral				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	Sin ultrasonografía	405	92.0	92.0
Válidos	Con ultrasonografía	35	8.0	100.0
	Total	440	100.0	100.0

Tabla 9

En sólo 4 casos, correspondientes al 0.9% de la muestra (tabla 10), se realizó estudio de tomografía computada de cráneo, en contraste con los 436 casos en que no fue realizado. En parte, porque es un estudio que conlleva exposición a altos niveles de radiación, y cuya capacidad diagnóstica, puede ser equiparable a la ultrasonografía transfontanelar.

**Tomografía cráneo**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Sin tomografía computada	436	99.1	99.1	99.1
Con tomografía computada	4	.9	.9	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 10

Se encontraron 22 casos, en los que se llevó a cabo estudio electroencefalográfico, correspondiente al 5% de la muestra (tabla 11). Probablemente secundario a no ser un estudio rutinario para alteración neurológica en recién nacidos, únicamente en casos de sospecha de actividad epiléptica.

**Electroencefalograma**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Sin electroencefalograma	418	95.0	95.0	95.0
Con electroencefalograma	22	5.0	5.0	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 11

Ante la alta sensibilidad de la vía auditiva a la neurotoxicidad por bilirrubina, así como, la facilidad de realización; el tamizaje auditivo, mediante emisiones otoacústicas, se presenta como un estudio óptimo para evaluar alteraciones secundarias a hiperbilirrubinemia. En la población estudiada, se realizó tamizaje auditivo en 330 pacientes, correspondientes al 75% de la muestra, mientras que en 110 pacientes (25%), no se llevó a cabo dicho estudio (tabla 12). A su vez, el diagnóstico definitivo de alteraciones de la vía auditiva, se realiza, mediante un estudio de Potenciales evocados del tallo cerebral (PEATC), el cual permite determinar de forma cuantitativa el grado de hipoacusia o la ausencia de ella. Dicho estudio, se llevó a cabo en 98 pacientes, correspondientes a 22.3% de la muestra

total (tabla 13), y 29.6% de los pacientes en los que se realizaron emisiones otoacústicas.

**Tamiz auditivo (EOA)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin tamiz auditivo	110	25.0	25.0	25.0
Válidos Con tamiz auditivo	330	75.0	75.0	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 12

**Potenciales evocados (PEATC)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin PEATC	342	77.7	77.7	77.7
Válidos Con PEATC	98	22.3	22.3	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 13

Finalmente, con base en la edad gestacional del paciente, el nivel de bilirrubina sérica total y los factores de riesgo asociados, se determina el tratamiento que será administrado; el cual puede ser, una combinación de exanguinotransfusión con fototerapia o fototerapia exclusiva. En la población estudiada, se administró fototerapia exclusiva en 255 casos, correspondientes a 58% de la muestra; mientras que, en 143 casos, correspondientes a 32.5% de la muestra, se realizó terapia conjunta de exanguinotransfusión y fototerapia, y se presentaron 42 casos (9.5%), que no ameritaron ningún tratamiento (gráfico 9).

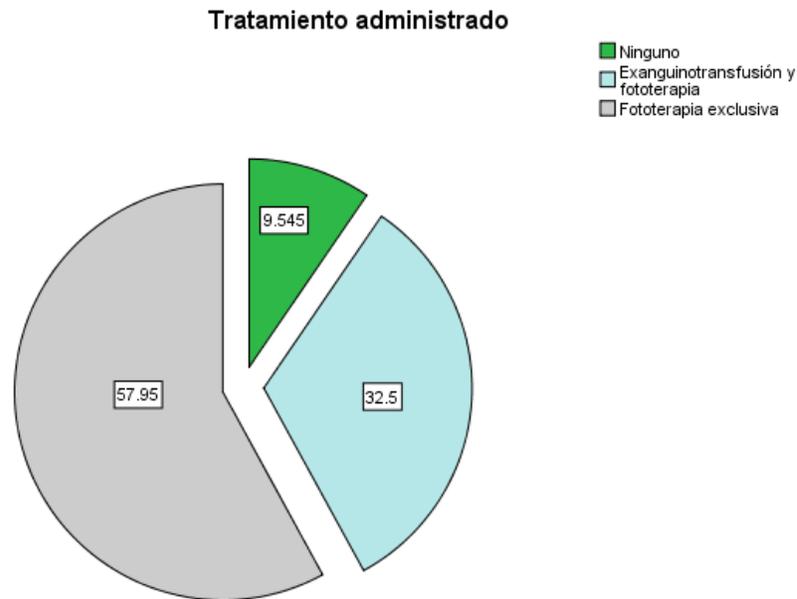


Gráfico 9

### III. Desenlaces

En sintonía con los objetivos de este protocolo, se valoraron como desenlaces alteraciones neurológicas, entre las que se encuentran: crisis epilépticas, edema cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral, alteración en emisiones otoacústicas, alteración en potenciales evocados del tallo cerebral, alteración neurológica al egreso, tratamiento antiepiléptico al egreso, kernicterus, alteración neurológica posterior y defunción.

Respecto a crisis epilépticas, éstas, fueron detectadas clínicamente en 19 pacientes, correspondientes al 4.3% de la muestra; mientras que 421 pacientes no manifestaron clínicamente estos episodios (tabla 14).

### Crisis epilépticas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sin crisis epilépticas	421	95.7	95.7	95.7
	Con crisis epilépticas	19	4.3	4.3	100.0
Total		440	100.0	100.0	

Tabla 14

Los desenlaces de edema cerebral, hemorragia cerebral e infarto cerebral, se diagnosticaron con base en los estudios de imagen previamente descritos. Se encontró un paciente con edema cerebral, entre los 39 que se realizaron estudios de imagen, correspondiente al 2.6% de ese subgrupo (tabla 15).

### Edema cerebral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sin edema cerebral	38	8.6	97.4	97.4
	Con edema cerebral	1	.2	2.6	100.0
Total		39	8.9	100.0	
Perdidos	Sin datos	401	91.1		
Total		440	100.0		

Tabla 15

Con respecto a alteraciones vasculares cerebrales, se encontraron respectivamente, 3 pacientes con hemorragia cerebral en los estudios de imagen realizados, correspondientes a 7.7% de dicho subgrupo (tabla 16); a su vez, se presentaron 3 pacientes (7.7%) con diagnóstico de infarto cerebral (tabla 17).

### Hemorragia cerebral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sin hemorragia cerebral	36	8.2	92.3	92.3
	Con hemorragia cerebral	3	.7	7.7	100.0
Total		39	8.9	100.0	
Perdidos	Sin datos	401	91.1		
Total		440	100.0		

Tabla 16

### Infarto cerebral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sin infarto cerebral	36	8.2	92.3	92.3
	Con infarto cerebral	3	.7	7.7	100.0
	Total	39	8.9	100.0	
Perdidos	Sin datos	401	91.1		
Total		440	100.0		

Tabla 17

Con respecto a las alteraciones de la vía auditiva, entre los 330 pacientes que se realizaron emisiones otoacústicas, como método de tamiz auditivo, se encontró alteración de dicha prueba en 169 pacientes, correspondientes al 51.2% de dicho subgrupo, sin una diferenciación específica entre cada oído afectado; mientras que 161 pacientes (48.8%) se encontraron con un estudio normal (gráfico 10); cabe mencionar que algunos pacientes se sometieron a más de un estudio de emisiones otoacústicas, estableciéndose como alteración de vía auditiva, aquellos que presentaron alteración del primer estudios realizado. A su vez, entre los 98 estudios de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral, se reportaron 97 resultados, de los cuales 43 pacientes (44.3%) se encontraron con audición normal, 16 pacientes (16.5%) con hipoacusia leve, 18 pacientes (18.6%) con hipoacusia moderada y 20 pacientes (20.6%) con hipoacusia grave, sin realizar una diferenciación específica entre cada oído afectado.

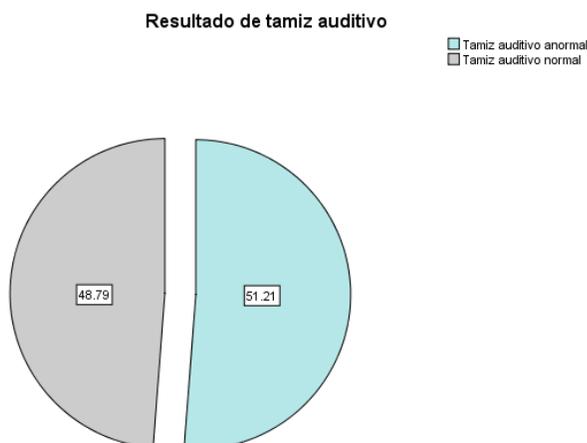


Gráfico 10

### Resultado de PEATC

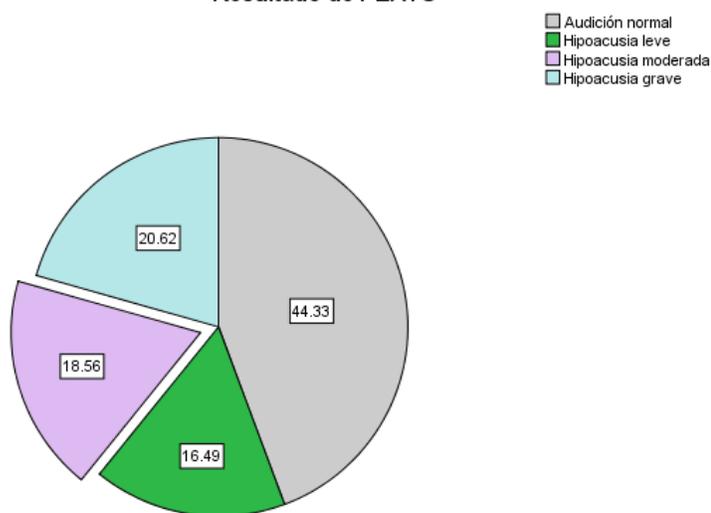


Gráfico 11

Se revisaron los expedientes de la muestra, evaluando la presencia de alteraciones a la exploración neurológica al momento del diagnóstico, que pudiesen ser secundarias a encefalopatía bilirrubínica. Se encontraron 77 pacientes con alteraciones neurológicas al momento de su egreso, correspondientes a 17.5% de la muestra (tabla 18). Entre la muestra total analizada, se encontraron 35 pacientes con alteraciones neurológicas con manifestación posterior al egreso hospitalario o persistencia posterior al mismo, por hiperbilirrubinemia, correspondientes al 8% de la población total (gráfico 12). Es importante mencionar, que entre estos padecimientos se excluye el diagnóstico específico de kernicterus, el cual será analizado de forma independiente. Entre los padecimientos que se encontraron durante el seguimiento de los pacientes, se encuentran: epilepsia en 8 pacientes, retraso del neurodesarrollo en 18 pacientes, cuadriparesia espástica en 15 pacientes, neurofibromatosis en 1 paciente, síndrome hipotónico sin diagnóstico específico en 1 paciente, alteración de la mecánica de deglución en 1 paciente y discapacidad moderada no especificada en 1 paciente (tabla 19).

### Alteración neurológica al egreso

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin alteración neurológica	363	82.5	82.5	82.5
Válidos Con alteración neurológica	77	17.5	17.5	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 18

Patología	Casos
Discapacidad moderada	1
Alteración de mecánica de deglución	1
Síndrome hipotónico	1
Neurofibromatosis	1
Cuadriparesia espástica leve	6
Cuadriparesia espástica	9
Epilepsia generalizada motora clónica	1
Epilepsia focal motora	2
Epilepsia secundaria	1
Epilepsia sintomática	2
Epilepsia parcial secundariamente generalizada	2
Retraso global del neurodesarrollo	17
Retraso del lenguaje	1

Tabla 19

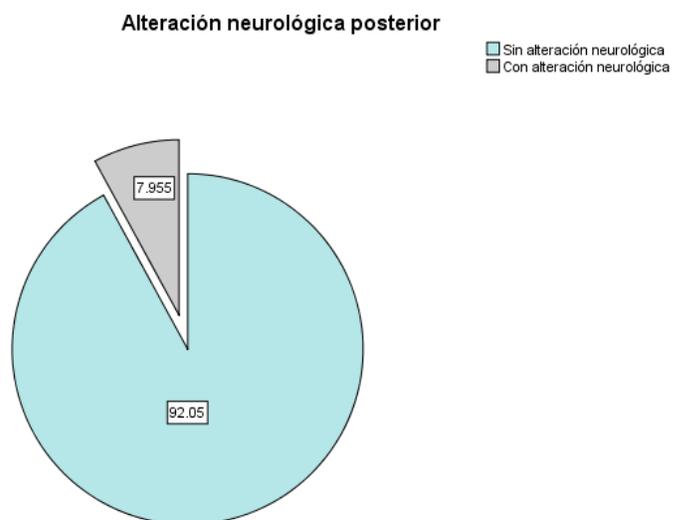


Gráfico 12

Entre la población analizada, se encontraron 12 pacientes que requirieron mantener tratamiento antiepiléptico al momento de su egreso, correspondiente al 2.7% de la muestra (tabla 20); en contraste con los 19 pacientes que presentaron episodios de crisis epilépticas durante su hospitalización.

**Tratamiento anticonvulsivo al egreso**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Sin tratamiento antiepiléptico	428	97.3	97.3	97.3
Válidos Con tratamiento antiepiléptico	12	2.7	2.7	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 20

Con respecto al kernicterus, se estableció el diagnóstico de forma específica, en una proporción mínima de casos, los cuales manifestaron retraso global del neurodesarrollo y cuadriparesia espástica, características clásicas de este padecimiento. Se encontraron 2 casos, correspondientes al 0.5% de la muestra total (tabla 21); los cuales, a su vez, corresponden al 5.7% de los pacientes con alteraciones neurológicas con manifestación posterior a su egreso.

**Kernicterus**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Sin kernicterus	438	99.5	99.5	99.5
Válidos Con kernicterus	2	.5	.5	100.0
Total	440	100.0	100.0	

Tabla 21

Finalmente, respecto a pacientes cuyo desenlace fue la defunción, se encontraron 3 pacientes, correspondientes al 0.7% de la muestra (gráfico 13); todos los cuales contaban con comorbilidades. El primer paciente contaba con diagnóstico de academia metilmalónica, deshidratación grave e insuficiencia renal aguda, aunado a la hiperbilirrubinemia; cuya defunción se generó, debido a alteraciones metabólicas, probablemente asociadas a error innato del metabolismo. El segundo paciente, contaba con diagnóstico de incompatibilidad a grupo ABO, como etiología de hiperbilirrubinemia; cuya defunción se generó, debido a descompensación hemodinámica, secundaria al procedimiento de exanguinotransfusión. El tercer paciente, contaba con diagnósticos de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico

e incompatibilidad ABO, como etiología de hiperbilirrubinemia; cuya defunción se generó, debido a choque cardiogénico, secundario a cardiopatía.

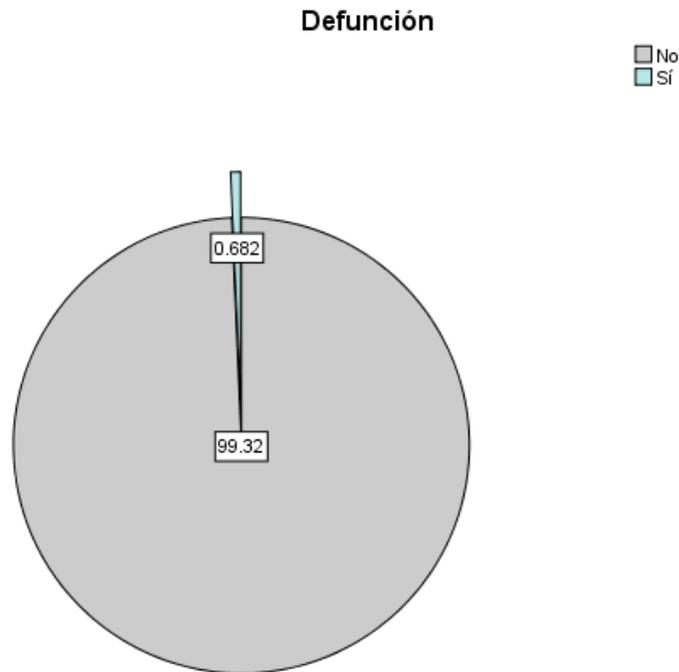


Gráfico 13

### **Análisis estadístico**

Se integraron las principales características y variables poblacionales a ser analizadas, en la tabla 22, para facilitar su análisis.

### Descripción de muestra (N = 440)

Características	N (%) *
<i>Demográficas</i>	
Edad (días), mediana ± IQR	5.0 ± 4.0
Femenino	200 (45.5)
Peso (g), media ± DS	2740.3 ± 490.8
<i>Perinatales</i>	
Edad gestacional (semanas), media ± DS	38.2 ± 1.8
Peso al nacimiento (g), media ± DS	2992.6 ± 491.5
<i>Comorbilidades*</i>	
Sepsis neonatal	18 (4.1)
Deshidratación	123 (28.0)
Hemólisis inmunomediada (incompatibilidad ABO o Rh[D])	65 (14.8)
Prematurez	66 (15.0)
Cefalohematoma	16 (3.6)
Macrosomía (peso alto para edad gestacional o fetopatía diabética)	14 (3.2)
Pequeño para edad gestacional	41 (9.3)
<i>Evaluación bioquímica</i>	
Bilirrubina total (mg/dL), media ± DS	21.2 ± 5.5
Bilirrubina indirecta (mg/dL), media ± DS	20.6 ± 5.3
<i>Desenlaces</i>	
Complicaciones neurológicas agudas	92 (20.9)
Crisis epilépticas	19 (4.3)
Edema cerebral	1 / 39
Hemorragia cerebral	3 / 39
Isquemia cerebral	3 / 39
Alteración neurológica al egreso	77 (17.5)
Alteración neurológica posterior	35 (8.0)
Kernicterus	2 (0.5)
Alteración neurológica aguda □□ alteración neurológica crónica	22 (5.0)
Alteraciones audiológicas	186 (55.2)
Alteración de tamiz auditivo (EOA)	169 (38.4)
NA	110 (25.0)
Hipoacusia en PEATC	54 (12.3)
Leve	16 (3.6)
Moderada	18 (4.1)
Grave	20 (4.6)
NA	343 (78.0)
Defunción	3 (0.7)
<i>Tratamiento Administrado</i>	
Sin tratamiento	42 (9.6)
Exanguinotransfusión + Fototerapia	143 (32.5)
Fototerapia exclusiva	255 (58.0)

Tabla 22

**Descripción:** Descripción de muestra total. Se muestran las medias y desviaciones estándar para datos con distribución normal, y rangos intercuartiles (IQR) para distribuciones no normales, junto con el tamaño de muestra y porcentajes.

**Nota al pie**

\* Es posible que los números no sumen el total, debido a datos faltantes, los porcentajes pueden no sumar el 100%, debido a redondeo de cifras.

\*\* Los pacientes pueden tener más de 1 diagnóstico

EOA: Emisiones otoacústicas; PEATC: Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral; NA: No hay datos, DS: Desviación estándar

Se usaron 3 pruebas estadísticas para el análisis de resultados:

- Prueba T de Student. Se utilizó dicha prueba para determinar diferencias significativas entre las variables continuas (demográficas, perinatales, bioquímicas) y variables categóricas (alteraciones neurológicas agudas, crónicas, y alteraciones auditivas).
- Prueba Chi-cuadrada. Se utilizó esta prueba para determinar asociación entre variables categóricas (sexo, comorbilidad, alteraciones neurológicas, alteraciones auditivas, tratamiento).
- Regresión logística. Se llevó a cabo un análisis multivariado para estimar la probabilidad de un resultado, alteración neurológica o ausencia de ella, en función de las variables cuantitativas y cualitativas analizadas, con un valor P menor o igual a 0.10.

#### Alteraciones neurológicas agudas

Para el análisis estadístico, se agruparon las alteraciones neurológicas agudas, detectadas durante la hospitalización de los pacientes. En este grupo se incluyeron alteraciones cerebrales detectadas en estudios de imagen (edema cerebral, hemorragia cerebral, isquemia cerebral), crisis epilépticas y alteración en la exploración física neurológica al momento del egreso hospitalario. Se llevó a cabo una asociación bivariada entre los factores demográficos, perinatales, comorbilidades, evaluación bioquímica, tratamiento administrado; y el desarrollo de alteraciones neurológicas.

A partir de dicho análisis, se identificó una asociación significativa para alcanzar dicho desenlace, alteraciones neurológicas agudas, con los siguientes factores (tabla 23):

- Peso al diagnóstico: Se identificó una media de 2568 g en el grupo que desarrolló alteraciones neurológicas agudas; mientras que en el grupo sin alteraciones neurológicas agudas, se encontró una media de 2786 g, estableciéndose un valor P significativo de 0.0005.

- Edad gestacional: Se identificó una media de 38 semanas de gestación en el grupo que desarrolló alteraciones neurológicas agudas; mientras que se encontró una media de 38.3 semanas de gestación en el grupo sin alteraciones neurológicas agudas; con un valor P significativo de 0.0459.

- Peso al nacimiento: Se identificó una media de 2869.1 g al nacer en pacientes que desarrollaron alteraciones neurológicas agudas, en comparación con una media de 3025.3 g al nacimiento en pacientes sin alteración neurológica aguda; con un valor P significativo de 0.0082.

- Comorbilidades: Se determinaron 60 patologías en la población de estudio, concomitantes a la hiperbilirrubinemia; para el análisis bivariado, se contemplaron aquellas que se encontraron con mayor prevalencia y aquellas que se han reportado con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia en la literatura. Se determinó una asociación significativa para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas, con la presencia concomitante de sepsis neonatal y deshidratación. Respecto a los pacientes con sepsis neonatal, se determinó un número absoluto de 10 pacientes, en el grupo con desarrollo de alteración neurológica aguda, en relación con un número absoluto de 8 casos en el grupo sin alteración neurológica; sin embargo, se estableció un valor P significativo de 0.0002. En relación a la deshidratación, se englobaron los diferentes grados de la misma, sin distinción específica según el porcentaje de pérdida de peso; determinando un número absoluto de 42 pacientes con desarrollo de alteraciones neurológicas agudas, en comparación con 81 pacientes sin alteración neurológica; con un valor P significativo  $< 0.0001$ . En el grupo de pacientes con prematurez, se identificó un número absoluto de 19 pacientes con desarrollo de alteraciones neurológicas agudas, en contraste con 47 pacientes sin alteración neurológica, lo que permitió establecer un valor P marginalmente significativo de 0.0878, situación que permite observar el margen de error asociado a la significancia dicha variable en relación al tamaño de muestra.

- Bilirrubina total: Se estableció un mayor nivel de bilirrubina sérica en el grupo con desarrollo de alteración neurológica aguda, con una media de 22.5 mg/dL, con una desviación estándar de 7, mientras que, se determinó una media de 20.9 mg/dL,

con una desviación estándar de 5; identificándose un valor P significativo de 0.0423. Se omitió el análisis de la cifra de bilirrubina indirecta, en las regresiones logísticas, en función del principio de colinearidad, para permitirnos alcanzar resultados significativos relacionados al nivel sérico de bilirrubina.

- Tratamiento administrado: Se identificó una asociación significativa entre la necesidad de administrar tratamiento, tanto exanguinotransfusión con fototerapia, como fototerapia exclusiva, con el desarrollo de alteraciones neurológicas; identificando un valor P significativo < 0.0001.

#### Alteraciones neurológicas crónicas

Para el análisis estadístico, se agruparon las alteraciones neurológicas crónicas, incluyendo el diagnóstico de kernicterus, detectadas durante el seguimiento de los pacientes que cursaron con hiperbilirrubinemia neonatal. En este grupo se incluyó epilepsia, retraso del neurodesarrollo, cuadriparesia espástica, neurofibromatosis y síndrome hipotónico, alteración de la mecánica de la deglución y discapacidad moderada. Se llevó a cabo una asociación bivariada entre los factores demográficos, perinatales, comorbilidades, evaluación bioquímica y tratamiento administrado; y el desarrollo de alteraciones neurológicas.

A partir de dicho análisis, se identificó una asociación significativa para alcanzar dicho desenlace, alteraciones neurológicas crónicas, con los siguientes factores (tabla 24):

**Factores asociados con alteraciones neurológicas agudas (N = 440)**

<b>Características</b>	<b>Alteraciones neurológicas agudas N = 92</b>	<b>Sin alteración neurológica aguda N = 348</b>	<b>Valor P</b>
<i>Demográficas</i>			
Edad (días), medias ± DS	7.3 ± 5.2	6.8 ± 5.0	0.3773
Femenino	35 (38.0)	165 (47.4)	0.1084
Peso (g), media ± DS	<b>2568.0 ± 531.4</b>	<b>2786.0 ± 469.8</b>	<b>0.0005</b>
<i>Perinatales</i>			
Edad gestacional (semanas), media ± DS	<b>37.9 ± 1.9</b>	<b>38.3 ± 1.7</b>	<b>0.0459</b>
Peso al nacimiento (g), media ± DS	<b>2869.1 ± 499.4</b>	<b>3025.3 ± 484.8</b>	<b>0.0082</b>
<i>Comorbilidades</i>			
Sepsis neonatal	<b>10 (10.9)</b>	<b>8 (2.3)</b>	<b>0.0002</b>
Deshidratación	<b>42 (45.7)</b>	<b>81 (23.3)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Hemólisis inmunomediada (incompatibilidad ABO o Rh[D])	17 (18.5)	48 (13.8)	0.2600
Prematurez	19 (20.7)	47 (13.5)	0.0878
Cefalohematoma	2 (2.2)	14 (4.0)	0.3995
Macrosomía (peso alto para edad gestacional o fetopatía diabética)	2 (2.2)	12 (3.5)	0.5357
Pequeño para edad gestacional	10 (10.9)	31 (8.9)	0.5649
<i>Evaluación bioquímica</i>			
Bilirrubina total (mg/dL), media ± DS	<b>22.5 ± 7.0</b>	<b>20.9 ± 5.0</b>	<b>0.0423</b>
Bilirrubina indirecta (mg/dL), media ± DS	21.5 ± 6.5	20.3 ± 4.8	0.0947
<i>Tratamiento administrado</i>			
Sin tratamiento	<b>13 (14.1)</b>	<b>29 (8.3)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Exanguinotransfusión + Fototerapia	<b>44 (47.8)</b>	<b>99 (28.5)</b>	
Fototerapia	<b>35 (38.0)</b>	<b>220 (63.2)</b>	

Tabla 23

Nota al pie

a. Los valores de la tabla son medias ±DS para variables continuas y la n (columna de %) para variables categóricas

b. Es posible que los números no sumen el total, debido a datos faltantes, los porcentajes pueden no sumar el 100%, debido a redondeo de cifras.

c. El valor P es para prueba T de Student (variables continuas) o prueba Chi-cuadrada (variables categóricas).

DS: Desviación estándar

- Comorbilidades: Para el análisis bivariado, se contemplaron las comorbilidades con mayor prevalencia dentro de la muestra y aquellas las que se conocen asociadas con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia en la literatura. Se determinó una asociación significativa para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas, con la historia de sepsis neonatal y deshidratación. En relación a los pacientes con historia de sepsis neonatal, se determinó un número absoluto de 4 pacientes, en el grupo con desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas, en relación con total de 14 pacientes en el grupo sin alteración neurológica; estableciendo un valor P

significativo de 0.0224. En los pacientes con deshidratación, se identificó un total de 14 pacientes en el grupo con desarrollo de alteración neurológica crónica, en comparación con un número absoluto de 109 pacientes sin alteración neurológica crónica; con un valor P marginalmente significativo de 0.0979, situación que puede interpretarse como margen de error asociado al tamaño de la muestra estudiada.

- Tratamiento administrado: Se identificó una asociación significativa entre la necesidad de administrar tratamiento, tanto exanguinotransfusión con fototerapia, como fototerapia exclusiva, con el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas; identificando un valor P significativo  $< 0.0027$ .

#### Progresión de alteraciones neurológicas agudas a alteraciones neurológicas crónicas

Se llevó a cabo una asociación bivariada entre los factores demográficos, perinatales, comorbilidades, evaluación bioquímica y tratamiento administrado; y la progresión de la población con alteraciones neurológicas agudas hacia alteraciones neurológicas crónicas. Es importante mencionar el hallazgo de 17 personas no identificadas durante la hospitalización inicial con alteración neurológica aguda, sin embargo, con evidencia de alteraciones crónicas durante el seguimiento. Dicha situación, puede estar en relación con omisiones en el tamizaje de encefalopatía bilirrubínica o falta de datos claros de dichas características en los expedientes clínicos analizados.

A partir de dicho análisis, se identificó una asociación significativa para dicha progresión, con los siguientes factores (tabla 25):

- Peso al diagnóstico: Se identificó una media de 2453 g en el grupo con progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas; mientras que en el grupo sin progresión de alteraciones neurológicas, se encontró una media de 2755.5 g, estableciéndose un valor P significativo de 0.0151.

- Edad gestacional: Se identificó una media de 37.4 semanas de gestación en el grupo con progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas, en

comparación con una media de 38.3 semanas de gestación en el grupo sin progresión de alteraciones neurológicas; con un valor P significativo de 0.0135.

- Peso al nacimiento: Se identificó una media de 2751.9 g al nacer en pacientes que presentaron progresión de las alteraciones neurológicas agudas a crónicas, mientras que el grupo sin progresión de las alteraciones neurológicas, se identificó una media de 3005.3 g; estableciendo un valor P significativo de 0.0144.

### Factores asociados con alteraciones neurológicas crónicas (N = 440)

Características	Alteraciones neurológicas crónicas N = 35	Sin alteración neurológica crónica N = 405	Valor P
<i>Demográficas</i>			
Edad (días), medias $\pm$ DS	7.2 $\pm$ 5.7	6.9 $\pm$ 4.9	0.7470
Femenino	15 (42.9)	185 (45.7)	0.7477
Peso (g), media $\pm$ DS	2615.6 $\pm$ 611.3	2751.1 $\pm$ 478.4	0.2090
<i>Perinatales</i>			
Edad gestacional (semanas), media $\pm$ DS	37.7 $\pm$ 2.0	38.2 $\pm$ 1.8	0.0868
Peso al nacimiento (g), media $\pm$ DS	2904.2 $\pm$ 571.4	3000.2 $\pm$ 484.0	0.3406
<i>Comorbilidades</i>			
Sepsis neonatal	<b>4 (11.4)</b>	<b>14 (3.5)</b>	<b>0.0224</b>
Deshidratación	14 (40.0)	109 (26.9)	0.0979
Hemólisis inmunomediada (incompatibilidad ABO o Rh[D])	6 (17.1)	59 (14.6)	0.6804
Prematurez	10 (28.6)	56 (13.8)	0.0191
Cefalohematoma	3 (8.6)	13 (3.2)	0.1040
Macrosomía (peso alto para edad gestacional o fetopatía diabética)	1 (2.9)	13 (3.2)	0.9092
Pequeño para edad gestacional	3 (8.6)	38 (9.4)	0.8741
<i>Evaluación bioquímica</i>			
Bilirrubina total (mg/dL), media $\pm$ DS	23.0 $\pm$ 7.8	21.1 $\pm$ 5.2	0.1497
Bilirrubina indirecta (mg/dL), media $\pm$ DS	22.0 $\pm$ 7.0	20.4 $\pm$ 5.1	0.2144
<i>Tratamiento administrado</i>			
Sin tratamiento	<b>4 (11.4)</b>	<b>38 (9.4)</b>	<b>0.0027</b>
Exanguinotransfusión + Fototerapia	<b>20 (57.1)</b>	<b>123 (30.4)</b>	
Fototerapia	<b>11 (31.4)</b>	<b>244 (60.3)</b>	

Tabla 24

Nota al pie

a. Los valores de la tabla son medias  $\pm$  DS para variables continuas y la n (columna de %) para variables categóricas

b. Es posible que los números no sumen el total, debido a datos faltantes, los porcentajes pueden no sumar el 100%, debido a redondeo de cifras.

c. El valor P es para prueba T de Student (variables continuas) o prueba Chi-cuadrada (variables categóricas).

DS: Desviación estándar

**Factores asociados con progresión de alteraciones neurológicas agudas a alteraciones neurológicas crónicas (N = 440)**

<b>Características</b>	<b>Progresión N = 22</b>	<b>No progresión N = 418</b>	<b>Valor P</b>
<i>Demográficas</i>			
Edad (días), medias ± DS	6.9 ± 4.7	6.9 ± 5.0	0.9852
Femenino	10 (45.5)	190 (45.5)	1.0000
Peso (g), media ± DS	<b>2453.0 ± 528.4</b>	<b>2755.5 ± 484.7</b>	<b>0.0151</b>
<i>Perinatales</i>			
Edad gestacional (semanas), media ± DS	<b>37.4 ± 1.4</b>	<b>38.3 ± 1.8</b>	<b>0.0135</b>
Peso al nacimiento (g), media ± DS	<b>2751.9 ± 436.1</b>	<b>3005.3 ± 491.4</b>	<b>0.0144</b>
<i>Comorbilidades</i>			
Sepsis neonatal	<b>3 (13.6)</b>	<b>15 (3.6)</b>	<b>0.0204</b>
Deshidratación	10 (45.5)	113 (27.0)	0.0606
Hemólisis inmunomediada (incompatibilidad ABO o Rh[D])	5 (22.7)	60 (14.4)	0.2807
Prematurez	<b>7 (31.8)</b>	<b>59 (14.1)</b>	<b>0.0234</b>
Cefalohematoma	2 (9.1)	14 (3.4)	0.1608
Macrosomía (peso alto para edad gestacional o fetopatía diabética)	0 (0.0)	14 (3.4)	0.3830
Pequeño para edad gestacional	3 (13.6)	38 (9.1)	0.4747
<i>Evaluación bioquímica</i>			
Bilirrubina total (mg/dL), media ± DS	23.5 ± 8.8	21.1 ± 5.3	0.2135
Bilirrubina indirecta (mg/dL), media ± DS	22.2 ± 7.7	20.5 ± 5.1	0.3230
<i>Tratamiento administrado</i>			
Sin tratamiento	<b>3 (13.6)</b>	<b>39 (9.3)</b>	<b>0.0022</b>
Exanguinotransfusión + Fototerapia	<b>14 (63.6)</b>	<b>129 (30.9)</b>	
Fototerapia	<b>5 (22.7)</b>	<b>250 (59.8)</b>	

Tabla 25

Nota al pie

- Los valores de la tabla son medias ± DS para variables continuas y la n (columna de %) para variables categóricas
  - Es posible que los números no sumen el total, debido a datos faltantes, los porcentajes pueden no sumar el 100%, debido a redondeo de cifras.
  - El valor P es para prueba T de Student (variables continuas) o prueba Chi-cuadrada (variables categóricas).
- DS: Desviación estándar

- Comorbilidades: Para el análisis bivariado, se evaluaron las patologías con mayor prevalencia dentro de la población de estudio. Se determinó una asociación significativa para la progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas, con la historia de sepsis neonatal y prematurez. Respecto a los pacientes con sepsis neonatal, se determinó un número absoluto de 3 pacientes, en el grupo con progresión de alteraciones neurológicas, mientras que, en el grupo sin progresión de alteraciones neurológicas, se identificó un total de 15 pacientes; con un valor P significativo de 0.0204. En relación a la prematurez, se determinó un total de 7 pacientes con progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas, en

comparación con 59 pacientes sin progresión de alteraciones neurológicas; con un valor P significativo de 0.0234. Se identificó, a su vez, una asociación marginalmente significativa con la historia de deshidratación, encontrando un valor P de 0.0606, motivo por el que se integró dicho factor a análisis posteriores.

- Tratamiento administrado: Se identificó una asociación significativa entre la necesidad de administrar tratamiento, tanto exanguinotransfusión con fototerapia, como fototerapia exclusiva, con la progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas; identificando un valor P significativo de 0.0022.

### Alteraciones audiológicas

Para el análisis estadístico, se agruparon las alteraciones audiológicas, detectadas durante la hospitalización y seguimiento de los pacientes, detectadas por medio de tamiz neonatal mediante emisiones otoacústicas, y potenciales evocados del tallo cerebral; incluyendo hipoacusia leve, moderada y grave. Se llevó a cabo una asociación bivariada entre los factores demográficos, perinatales, comorbilidades, evaluación bioquímica y tratamiento administrado; y el desarrollo de dichas alteraciones audiológicas.

A partir de dicho análisis, se identificó una asociación significativa para alcanzar dicho desenlace, alteraciones audiológicas, con los siguientes factores (tabla 26):

- Peso al diagnóstico: Se identificó una media de 2685.3 g en el grupo que desarrolló alteraciones audiológicas, en comparación con una media de 2803 g en pacientes sin alteración audiológica; identificando un valor P significativo de 0.0364.

- Peso al nacimiento: Se identificó una media de 2933.1 g al nacer en pacientes que desarrollaron alteraciones audiológicas; mientras que en el grupo sin alteraciones audiológicas, se determinó una media de 3069.5 g; con un valor P significativo de 0.0158.

- Comorbilidades: Se encontró una asociación marginalmente significativa con la presencia de peso bajo para la edad gestacional, identificando un número total de 21 pacientes con alteraciones audiológicas, en comparación con 8 pacientes sin desarrollo de alteración audiológica; dichos resultados confieren un valor P de 0.0511, motivo por el que fue integrado a análisis posteriores.

### Factores asociados con alteraciones audiológicas (N = 337)

Características	Cualquier alteración audiológica N = 186	Sin alteración audiológica N = 151	Valor P
<i>Demográficas</i>			
Edad (días), medias $\pm$ DS	6.9 $\pm$ 4.7	7.3 $\pm$ 5.6	0.5077
Femenino	83 (44.6)	71 (47.0)	0.6606
Peso (g), media $\pm$ DS	<b>2685.3 <math>\pm</math> 490.0</b>	<b>2830.0 <math>\pm</math> 534.1</b>	<b>0.0364</b>
<i>Perinatales</i>			
Edad gestacional (semanas), media $\pm$ DS	38.2 $\pm$ 1.9	38.2 $\pm$ 1.7	0.9156
Peso al nacimiento (g), media $\pm$ DS	<b>2933.1 <math>\pm</math> 479.4</b>	<b>3069.5 <math>\pm</math> 551.9</b>	<b>0.0158</b>
<i>Comorbilidades</i>			
Sepsis neonatal	10 (5.4)	7 (4.6)	0.7574
Deshidratación	54 (29.0)	48 (31.8)	0.5840
Hemólisis inmunomediada (incompatibilidad ABO o Rh[D])	31 (16.7)	24 (15.9)	0.8486
Prematurez	37 (19.9)	23 (15.2)	0.2660
Cefalohematoma	8 (4.3)	4 (2.7)	0.5582
Macrosomía (peso alto para edad gestacional o fetopatía diabética)	5 (2.7)	7 (4.6)	0.3373
Pequeño para edad gestacional	21 (11.3)	8 (5.3)	0.0511
<i>Evaluación bioquímica</i>			
Bilirrubina total (mg/dL), media $\pm$ DS	21.6 $\pm$ 5.9	21.3 $\pm$ 5.8	0.5792
Bilirrubina indirecta (mg/dL), media $\pm$ DS	20.9 $\pm$ 5.5	20.7 $\pm$ 5.6	0.8131
<i>Tratamiento administrado</i>			
Sin tratamiento	16 (8.6)	18 (11.9)	0.5547
Exanguinotransfusión + Fototerapia	73 (39.3)	54 (35.8)	
Fototerapia	97 (52.2)	79 (52.3)	

Tabla 26

Nota al pie

- Los valores de la tabla son medias  $\pm$  DS para variables continuas y la n (columna de %) para variables categóricas
  - Es posible que los números no sumen el total, debido a datos faltantes, los porcentajes pueden no sumar el 100%, debido a redondeo de cifras.
  - El valor P es para prueba T de Student (variables continuas) o prueba Chi-cuadrada (variables categóricas).
- DS: Desviación estándar

Finalmente, con objetivo de determinar el efecto independiente de cada factor clínico, con respecto a los desenlaces estudiados, se llevó a cabo un modelo de regresión logística, ajustado por todas las variables analizadas en las tablas 23, 24, 25 y 26; con un valor  $P < 0.10$  (tabla 27).

Con respecto a las alteraciones neurológicas agudas, dentro de los factores asociados, los que se encontraron estadísticamente significativos, como predictores independientes para el desarrollo de las mismas, son los siguientes:

- Sepsis neonatal: Se identificó una razón de probabilidad (OR) de 6.04, como factor predictor independiente para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas.
- Deshidratación: Se determinó una razón de probabilidad de 3.21, como factor predictor independiente para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas.
- Bilirrubina total: Se identificó una razón de probabilidad de 1.07, como factor predictor independiente para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas.

En relación a las alteraciones neurológicas crónicas, dentro de los factores asociados, se identificaron los siguientes los factores predictores independientes:

- Sepsis neonatal: Se identificó una razón de probabilidad de 3.76, como factor predictor independiente de para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas.
- Fototerapia: Se determinó una razón de probabilidad de 0.28, como factor protector independiente para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas.

A su vez, con respecto a la progresión de alteraciones neurológicas agudas a alteraciones neurológicas crónicas, en relación a los factores asociados mediante los análisis bivariados, se identificaron los siguientes factores predictores independientes:

- Sepsis neonatal: Se identificó una razón de probabilidad de 5.19, como factor predictor independiente para la progresión de alteraciones neurológicas agudas en alteraciones neurológicas crónicas.

- Deshidratación: Se identificó una razón de probabilidad de 2.96, como factor predictor independiente, para la progresión de alteraciones neurológicas agudas en crónicas.

- Fototerapia: Se determinó una razón de probabilidad de 0.37, como factor protector independiente para la progresión de alteraciones neurológicas agudas en alteraciones neurológicas crónicas.

Finalmente, tras la aplicación de un modelo de regresión logística, ajustado por las variables establecidas con asociación mediante los análisis bivariados, no se identificó ningún factor predictor independiente para el desarrollo de alteraciones audiológicas.

**Probabilidades ajustadas por covariables para hiperbilirrubinemia y complicaciones neurológicas / audiológicas (N = 440)**

***Alteraciones neurológicas agudas***

<b>Característica</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor P</b>
Peso al diagnóstico (g)	1.00 (1.00, 1.00)	0.9691
Edad gestacional (semanas)	0.91 (0.76, 1.08)	0.2592
Peso al nacimiento (g)	1.00 (1.00, 1.00)	0.4157
<b>Sepsis neonatal</b>	<b>6.04 (1.98, 18.67)</b>	<b>0.0015</b>
<b>Deshidratación</b>	<b>3.21 (1.75, 5.96)</b>	<b>0.0002</b>
<b>Bilirrubina total</b>	<b>1.07 (1.01, 1.14)</b>	<b>0.0302</b>
Fototerapia	0.62 (0.31, 1.26)	0.1790
No tratamiento	2.19 (0.72, 6.81)	0.1670

***Alteraciones neurológicas crónicas***

<b>Característica</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor P</b>
<b>Sepsis neonatal</b>	<b>3.76 (1.02, 11.95)</b>	<b>0.0330</b>
Deshidratación	1.81 (0.85, 3.75)	0.1165
<b>Fototerapia</b>	<b>0.28 (0.13, 0.60)</b>	<b>0.0013</b>
No tratamiento	0.59 (0.16, 1.73)	0.3742

### **Progresión alteración neurológica aguda ▷ alteración neurológica crónica**

<b>Característica</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor P</b>
Peso al diagnóstico (g)	1.00 (1.00, 1.00)	0.8545
Edad gestacional (semanas)	0.88 (0.70, 1.09)	0.2567
Peso al nacimiento (g)	1.00 (1.00, 1.00)	0.5547
<b>Sepsis neonatal</b>	<b>5.19 (1.75, 15.56)</b>	<b>0.0028</b>
<b>Deshidratación</b>	<b>2.96 (1.63, 5.42)</b>	<b>0.0004</b>
Pretérmino	0.66 (0.25, 1.71)	0.4034
<b>Fototerapia</b>	<b>0.37 (0.22, 0.64)</b>	<b>0.0003</b>
No tratamiento	0.98 (0.43, 2.17)	0.9606

### **Cualquier alteración audiológica**

<b>Característica</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>Valor P</b>
Peso al diagnóstico (g)	1.00 (1.00, 1.00)	0.2885
Peso al nacimiento (g)	1.00 (1.00, 1.00)	0.8734
Peso bajo para edad gestacional	0.76 (0.32, 1.67)	0.5168

Tabla 27

## **DISCUSIÓN**

A partir de la revisión de expedientes, correspondientes a pacientes hospitalizados en Instituto Nacional de Pediatría, entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2018. Se evaluaron 458 expedientes, identificados con diagnóstico de ictericia neonatal debida a otras hemólisis excesivas, ictericia neonatal por otras causas y las no especificadas, enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido, y kernicterus. Se excluyeron 18 expedientes, que se encontraron erróneamente clasificados dentro de este diagnóstico; con lo que se identificaron 440 casos de pacientes con presencia de hiperbilirrubinemia, estableciéndolos como el total de muestra, sobre el que se llevó a cabo el análisis descriptivo y estadístico. Una vez determinada la población de estudio, se evaluaron variables demográficas y bioquímicas, con base en las cuales se analizaron los desenlaces neurológicos que competen a este estudio.

Como parte de los objetivos de este estudio, se determinó que principal causa desarrollo de hiperbilirrubinemia fue multifactorial, encontrándose de forma aislada

en 149 pacientes (33.9%), secundario al desbalance entre producción y eliminación de bilirrubina descrito por Kaplan<sup>1,12</sup>. En cambio, 291 pacientes (66.1%) presentaron comorbilidades, precipitantes de hiperbilirrubinemia, la más prevalente fue la deshidratación, en 122 casos; seguida de hemólisis inmunomediada, por incompatibilidad de grupo ABO o Rh en 67 casos; finalmente se identificaron 66 pacientes prematuros, otro factor ampliamente descrito para el desarrollo de hiperbilirrubinemia<sup>11,12</sup>. Es importante resaltar, que en varios de los casos analizados, estas patologías precipitantes, se presentaron de forma simultánea.

### **1. Alteraciones neurológicas agudas**

Correlacionado a los objetivos planteados en este estudio, se encontró una población de 92 pacientes en los que se encontraron alteraciones neurológicas agudas, en el periodo analizado de 6 años. Para clasificar a los pacientes dentro de este grupo, se tomaron en cuenta características clínicas y en estudios de imagen, incluidas la presencia de edema cerebral, hemorragia cerebral, infarto cerebral, crisis convulsivas o alteración en la exploración física neurológica al momento del egreso hospitalario.

Como describe Espinosa, la forma aguda de la encefalopatía bilirrubínica, en etapas más tempranas, se caracteriza por presencia de hipotonía variable, pobre succión, alteración del estado de conciencia y convulsiones<sup>20</sup>. Todas estas características, se determinan con base en una evaluación clínica del paciente; por lo que es importante mencionar, la carencia de información inespecífica en una gran proporción de los expedientes analizados, lo cual puede reflejar una subestimación de los pacientes que cursaron con encefalopatía bilirrubínica aguda. Presentándose a su vez, una oportunidad de mejora en el tamizaje específico, de alteraciones neurológicas de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, al momento de su egreso hospitalario.

Se determinó una distribución uniforme entre el sexo de los pacientes con hiperbilirrubinemia, con un discreto predominio de pacientes masculinos (55.5%),

sin embargo, no se estableció una diferencia significativa, con respecto al desarrollo de alteraciones neurológicas agudas. A su vez, la edad al momento del diagnóstico, se encontró sin una diferencia significativa para el desarrollo de alteración neurológica aguda.

El peso al momento del ingreso hospitalario, y diagnóstico de hiperbilirrubinemia, presentó una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0005$ ), con una media de 2568 g, para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas. El bajo peso al ingreso puede representar una pérdida patológica de peso, correspondiente a una mayor a la esperada (10%) durante la primer semana de vida extrauterina. Esta pérdida patológica de peso puede asociarse a deshidratación y favorecer el desarrollo de hiperbilirrubinemia.

Respecto a la edad gestacional, se encontró una media de 38 semanas de gestación en pacientes con alteraciones neurológicas agudas, lo cual corresponde a recién nacidos de término. Sin embargo, se estableció una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0459$ ), correspondiente con lo mencionado por Usman, en alusión a que la inmadurez de las células cerebrales, especialmente asociadas a prematuridad, aumenta la susceptibilidad al daño neuronal aun ante niveles bajos de bilirrubina<sup>11, 20</sup>.

Con relación al peso al nacimiento, se estableció una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0082$ ) con alteraciones neurológicas agudas, encontrándose una media de peso al nacimiento de 2869.1 g, dentro de los pacientes con dicho desenlace neurológico. Esto se relaciona con lo descrito en la literatura, por Mesquita, Macedo de Lima y otros autores, quienes concluyen que el peso al nacimiento corresponde a un factor de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia<sup>3</sup>, lo cual puede favorecer el desarrollo de encefalopatía.

Dentro de la población analizada, se encontraron 291 pacientes con patologías concomitantes a la hiperbilirrubinemia, se identificaron 60 distintas patologías,

algunas de las cuales se presentaban de forma sobre agregada en ciertos casos. Con base a la prevalencia encontrada de dichas patologías, se procedió a analizar la asociación de las comorbilidades más prevalentes con el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas. Se determinó una asociación significativa con el desarrollo de alteración neurológica en pacientes que cursaron concomitantemente con sepsis neonatal ( $p = 0.0002$ ) y deshidratación ( $p < 0.0001$ ). Este hecho, había sido previamente descrito en la literatura, por Kaplan, quien describe a la sepsis neonatal como una condición que favorece la hemólisis y consecuentemente la hiperbilirrubinemia en recién nacidos<sup>11</sup>, favoreciendo también el desarrollo de encefalopatía, por aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica y disminución de la capacidad de unión de bilirrubina a albúmina<sup>12</sup>. A su vez, respecto a la asociación con deshidratación, sin especificación respecto al grado, la Asociación Americana de Pediatría, la ha determinado como un factor asociados al desarrollo de hiperbilirrubinemia<sup>14</sup>; aunado a esto, esta patología, en el periodo neonatal, está frecuentemente acompañada de alteraciones hidroelectrolíticas, principalmente hipernatremia, la cual se presenta como un factor independiente para desarrollo de alteraciones neurológicas en esta población. En el presente estudio, la información recolectada, no permitió realizar un análisis específico para distinguir entre estas 2 patologías causantes de encefalopatía en el recién nacido, lo cual puede ser un blanco de estudio en investigaciones posteriores. La prematurez, se encontró, con una asociación marginalmente significativa ( $p = 0.0878$ ), factor que puede ser propiciado por una muestra poblacional insuficiente, motivo por el cual se omitió de análisis posteriores; sin embargo, ha sido ampliamente descrito en publicaciones previas, la inmadurez neuronal, especialmente asociada a pacientes prematuros, como un importante factor de riesgo para el desarrollo de lesión neurológica secundaria a bilirrubina<sup>1,4,11</sup>.

Con respecto a los niveles séricos de bilirrubina, únicamente la bilirrubina total, se determinó como un factor con asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0423$ ) al desarrollo de alteraciones neurológicas agudas, encontrándose una media de bilirrubina total de 22.5 mg/dL. Se excluyó la bilirrubina indirecta dentro del análisis

por regresiones logísticas, en función del principio de colinearidad, para evitar la anulación de ambas variables. Dicho hallazgo contrasta con estudios realizados en otras series, como Iskander et al., quienes determinaron en una cohorte de 212 recién nacidos con bilirrubina total >25 mg/dL, la presencia de encefalopatía bilirrubínica aguda grave con valores menores a 31 mg/dL, únicamente en pacientes con enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh o sepsis<sup>11,13</sup>.

Finalmente, se identificó una asociación significativa ( $p < 0.0001$ ), entre la necesidad de administrar tratamiento, tanto exanguinotransfusión con fototerapia, como fototerapia exclusiva, con el desarrollo de alteraciones neurológicas. Esto se mantiene en relación con lo ampliamente reportado en la literatura, correspondiente a la asociación entre niveles mayores de bilirrubina total, que ameritan algún tipo de tratamiento, con un riesgo mayor de desarrollo de encefalopatía por bilirrubina<sup>4,11,12</sup>.

Una vez determinados estos factores, con asociación estadísticamente significativa, para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas, se realizó un modelo de regresión logística, ajustado por estas variables. Al realizar dicho análisis, se identificaron los siguientes factores predictores independientes para este desenlace:

- Sepsis neonatal: Se identificó como un factor de predictor independiente, determinando una razón de probabilidad (OR) de 6.04, con un valor  $P = 0.0015$ , confiriendo 6 veces mayor probabilidad para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas. Este hallazgo apoya la evidencia obtenida en otros estudios, como el de Kaplan, en el que se plantea que las condiciones inflamatorias sistémicas, como la sepsis, tienen un efecto potenciador en el efecto neuronal deletéreo, generado por la bilirrubina<sup>4, 11</sup>.

- Deshidratación: Se determinó una razón de probabilidad de 3.21, con un valor  $P = 0.0002$ , como un factor de predicción independiente para el desarrollo de alteraciones neurológicas agudas, confiriendo 3.2 veces más probabilidad de alcanzar este desenlace. Dicho hallazgo se relaciona con lo reportado por la Asociación Americana de Pediatría<sup>14</sup>, la cual lo establece como un factor de riesgo

al momento de considerar el umbral de bilirrubina a partir del que se inicia el tratamiento. A su vez, esta condición, puede estar asociada a la pérdida patológica de peso, la cual, como se ha mencionado previamente, puede favorecer el desarrollo de hiperbilirrubinemia.

- Bilirrubina total: Se identificó como un factor predictor independiente, estableciendo una razón de probabilidad de 1.07, con un valor P de 0.0302, lo que correlaciona con aumento de 7% de probabilidad de alcanzar el desenlace por cada unidad que aumente la bilirrubina total. Lo cual apoya lo descrito previamente por otros autores, quienes establecen un mayor riesgo de encefalopatía en relación con el nivel sérico de bilirrubina total<sup>11</sup>.

## **2. Alteraciones neurológicas crónicas**

Con relación los objetivos de este estudio, se encontró una población de 35 pacientes en los que se identificaron alteraciones neurológicas crónicas, en el periodo analizado de 6 años. Dentro de este grupo, se incluyeron los pacientes con diagnóstico establecido de kernicterus, así como, todos aquellos en los que se detectó alguna alteración neurológica durante su seguimiento. Dentro de estas alteraciones, se incluyó epilepsia, retraso del neurodesarrollo, cuadriparesia espástica, neurofibromatosis y síndrome hipotónico, alteración de la mecánica de la deglución y discapacidad moderada. Esto se relaciona con lo descrito por otros autores, como Usman, quien describe el kernicterus como un espectro, que abarca desde manifestaciones leves a graves, incluyendo alteraciones de movimiento, audición, distonía, coreoatetosis o parálisis<sup>11,20</sup>.

Se llevó a cabo una asociación bivariada entre los factores demográficos, perinatales, comorbilidades, evaluación bioquímica y tratamiento administrado; y el desarrollo de alteraciones neurológicas. Es importante mencionar, la posibilidad de sesgo de la muestra obtenida, secundario a la posibilidad de pacientes perdidos, los cuales pudieron haber abandonado el seguimiento y no ser considerados para este estudio.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa para las variables demográficas (edad, sexo, peso al diagnóstico), para las variables perinatales (edad gestacional, peso al nacimiento), ni para los niveles séricos de bilirrubina total e indirecta.

Una vez realizado el análisis bivariado, contra las principales patologías presentes en la población de estudio, se determinó una asociación significativa ( $p = 0.224$ ) para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas, en aquellos pacientes con historia de sepsis neonatal. Hecho asociado a lo previamente mencionado, estableciendo patologías inflamatorias como la sepsis, como factores potenciadores del daño neurológico por bilirrubina<sup>6,11,12,20</sup>. A su vez, se identificó una asociación marginalmente significativa ( $p = 0.0979$ ) con la historia e deshidratación, sin determinar un grado específico de la misma, lo que si bien puede estar relacionado con riesgo de hiperbilirrubinemia, como se ha descrito en la literatura<sup>14</sup>; también puede estar asociado a alteraciones hidroelectrolíticas, las cuales pueden generar efectos deletéreos en la función neurológica.

Se identificó también, una asociación significativa ( $p = 0.0027$ ), entre la necesidad de administrar tratamiento, tanto exanguinotransfusión con fototerapia, como fototerapia exclusiva, con el desarrollo de alteraciones neurológicas. En relación con lo descrito previamente para encefalopatía aguda por bilirrubina.

Una vez que se determinaron mediante análisis bivariados, los factores con asociación estadísticamente significativa, para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas, se identificaron los factores predictores independientes a partir de un modelo de regresión logística:

- Sepsis neonatal: Se identificó como un factor predictor independiente, determinando una razón de probabilidad de 3.76, con un valor  $P = 0.0330$ , confiriendo 3.7 veces más probabilidad para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas.

- Fototerapia exclusiva: Se identificó el uso de fototerapia exclusiva, como un factor de protección independiente, con una razón de probabilidad de 0.28, con un valor  $P = 0.0013$ , lo que confiere una disminución de 72% de la probabilidad de desarrollar de alteraciones neurológicas crónicas, en relación a la terapia dual. Esto puede verse en relación con el uso de fototerapia como medida terapéutica en pacientes con menores niveles de bilirrubina sérica al diagnóstico, lo que confiere menor riesgo de encefalopatía bilirrubínica grave, que pueda persistir durante el seguimiento<sup>4,11,12</sup>.

### **3. Progresión de alteraciones neurológicas agudas a alteraciones neurológicas crónicas**

A partir de los objetivos de este estudio, se identificó que de la población de 92 pacientes en los que se detectaron alteraciones neurológicas agudas, 22 pacientes, desarrollaron alteraciones neurológicas crónicas durante el periodo analizado de 6 años. Es interesante la pérdida de 17 pacientes entre el grupo identificado con alteraciones neurológicas crónicas (39 pacientes) y este grupo (22 pacientes), lo que indica que dichos pacientes no presentaron, o no se identificaron, alteraciones neurológicas agudas durante su estancia intrahospitalaria. Esta información reitera la posible subestimación de pacientes con desarrollo de encefalopatía aguda por bilirrubina, se infiere que puede ser debido a los datos clínicos inespecíficos que la caracterizan, errores en el tamizaje específico de pacientes con hiperbilirrubinemia o la ausencia de información clínica específica en los expedientes analizados.

Una vez determinada este subgrupo de la muestra, se llevó a cabo una asociación bivariada entre los factores demográficos, perinatales, comorbilidades, evaluación bioquímica y tratamiento administrado; y la probabilidad de progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa para las variables demográficas (edad, sexo), ni para los niveles séricos de bilirrubina total y bilirrubina indirecta.

El peso al momento del ingreso hospitalario, presentó una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0151$ ), con una media de 2453 g, para la progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas.

En relación a la edad gestacional, se encontró una media de 37.4 semanas de gestación en pacientes que presentaron progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas, con una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.135$ ). Esta media de edad gestacional corresponde a recién nacidos de término. Hallazgo que reafirma la propuesta de la inmadurez neuronal, como un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía bilirrubínica<sup>11</sup>.

Con respecto al peso al nacimiento, se estableció una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0144$ ) con la progresión de alteraciones neurológicas agudas a alteraciones crónicas, encontrándose una media de peso al nacimiento de 2751.9 g, dentro de los pacientes con dicha progresión.

Se encontró a su vez, que dentro de las comorbilidades asociadas a hiperbilirrubinemia, presentes en la población de estudio, la historia de sepsis neonatal y prematuridad fueron estadísticamente significativos. La sepsis neonatal presentó un valor P de 0.0204, lo que la determina como un factor predictor asociado a hiperbilirrubinemia y daño neurológico secundario, con probabilidad de daño neuronal grave o crónico. La prematuridad, se encontró también, significativamente asociada ( $p = 0.0234$ ), reiterando lo que ha sido descrito por otros autores, que establecen a la inmadurez neuronal como un factor de riesgo de encefalopatía por bilirrubina<sup>4,11,20</sup>. La historia de deshidratación, se encontró con una asociación marginalmente significativa, identificando un valor P de 0.0606, que al encontrarse en relación a lo reportado en la guía de manejo de Hiperbilirrubinemia neonatal de la Asociación Americana de Pediatría<sup>14</sup>, en donde se establece como un factor de riesgo para el inicio de tratamiento por hiperbilirrubinemia, se incluyó dentro del análisis covariado posterior.

Finalmente, se identificó una asociación significativa ( $p = 0.0022$ ), entre la necesidad de administrar tratamiento, con la progresión de alteraciones neurológicas. Lo que se mantiene en función de la asociación entre niveles mayores de bilirrubina total y una mayor probabilidad de desarrollo de encefalopatía por bilirrubina<sup>4,11,12</sup>.

Para este desenlace, se realizó también un análisis multivariado, mediante una regresión logística, con el fin de identificar los factores predictores independientes para la progresión de alteraciones neurológicas agudas hacia alteraciones neurológicas crónicas, identificando los siguientes factores:

- Sepsis neonatal: Se identificó la historia de sepsis neonatal como un factor predictor independiente, determinando una razón de probabilidad de 5.19, con un valor P de 0.0028, para la progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas. Hallazgo que correlaciona y reafirma los resultados obtenidos en los grupos de alteraciones neurológicas agudas y crónicas.

- Deshidratación: Se determinó una razón de probabilidad de 2.96, con un valor P de 0.0004, estableciendo la historia de deshidratación, como un factor predictivo independiente para la progresión de alteraciones neurológicas agudas a crónicas; confiriendo 2.9 veces mayor probabilidad de progresión de la encefalopatía. Dicho hallazgo se relaciona con lo previamente observado en los grupos de encefalopatía aguda y crónica, en donde se encontró como factor predictor independiente de alteración neurológica aguda.

- Fototerapia exclusiva: Se identificó el uso de fototerapia exclusiva, como un factor de predictor independiente, con una razón de probabilidad de 0.37 y un valor P = 0.0003, lo que confiere una disminución de 63% de probabilidad de progresión de encefalopatía aguda a crónica en pacientes que se administró este tratamiento, en relación a la terapia dual. Este hallazgo correlaciona con lo previamente descrito y recomendado en la literatura<sup>4, 12, 14</sup>.

#### **4. Alteraciones audiológicas**

En el análisis de nuestra muestra, se identificaron 337 pacientes sobre los que se realizaron estudios de extensión para evaluar la función auditiva, tanto emisiones otoacústicas, como potenciales evocados del tallo cerebral, en el periodo estudiado. En función de los objetivos planteados para nuestro estudio, se identificó una prevalencia de 186 pacientes con presencia de alteraciones audiológicas en dichos estudios de extensión. Para este análisis, se valoró únicamente la presencia o no de alteración auditiva, sin especificidad respecto a la lateralidad o grado de la misma, lo cual puede ser objetivo de estudio en protocolos posteriores.

Ha sido ampliamente descrito en la literatura, la sensibilidad específica de ciertas regiones encefálicas para la toxicidad generada por bilirrubina. Estudios realizados en modelos animales han demostrado alteración en la transmisión sináptica de las neuronas auditivas<sup>1</sup>. A su vez, Dal Ben et al., identificaron la mayor sensibilidad en la región del Hipocampo, seguido de afección del colículo inferior, lo que se correlaciona con alteraciones del desarrollo y disfunción auditiva respectivamente<sup>7</sup>. Dichas alteraciones con localización selectiva, se manifiestan en función de las características que definen la encefalopatía por bilirrubina, en las que se incluyen alteraciones auditivas tanto en etapas agudas como crónicas<sup>11,18,20,21</sup>.

Se determinó una distribución uniforme entre el sexo de los pacientes con alteraciones auditivas, que correlaciona con la distribución global de la muestra, con un discreto predominio de pacientes masculinos (54.4%), sin embargo, no se estableció una diferencia significativa. Tampoco se identificó una asociación significativa con la edad de los pacientes al momento del diagnóstico.

El peso al momento del ingreso hospitalario, presentó una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.0364$ ), con respecto a la presencia de alteraciones auditivas, con una media de 2685.3 g en pacientes con alteración y 2803 en pacientes sin alteración. Como se ha mencionado previamente, esto puede

estar correlacionado con una pérdida de peso patológica, situación asociada a condiciones que promuevan la elevación de bilirrubina total.

Se encontró también, una asociación estadísticamente significativa (0.0158), entre la presencia de alteraciones auditivas y el peso al nacimiento. Encontrándose una media de peso al nacimiento de 2933.1 g, dentro de los pacientes con alteración auditiva y 3069.5 g en pacientes sin este desenlace. Como se ha mencionado previamente, el peso bajo al nacimiento, es un factor que ha mostrado correlación con el desarrollo de alteraciones neurológicas y aumento de bilirrubina total, factor que se ha descrito, directamente asociado con el desarrollo de alteraciones auditivas<sup>10,18</sup>.

Finalmente, dentro de la población estudiada, la única patología que se encontró en asociación con el desenlace de alteración auditiva, fue peso bajo para la edad gestacional. Esto se relaciona directamente con lo previamente mencionado respecto al peso al nacimiento como factor precipitante de hiperbilirrubinemia<sup>10</sup>. Dicha característica presentó una asociación marginalmente significativa (0.0511), con un número absoluto de 21 casos en el grupo afectado y 8 en el grupo sin afección, lo cual, identifica un margen de error, que puede estar relacionado con el tamaño de muestra analizado.

Al igual que en los desenlaces previos, se aplicó un modelo de regresión logística, ajustado a las variables que se encontraron con asociación significativa o marginalmente significativa en los análisis bivariados. Sin embargo, no se identificó significancia estadística para ninguna de las características analizadas, lo que las excluye como factores predictores independientes para el desarrollo de alteraciones audiológicas.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La hiperbilirrubinemia neonatal se mantiene como una de las patologías más frecuentes de este periodo, la cual, puede estar asociada al desarrollo de alteraciones neurológicas agudas y crónicas, que generan morbilidad a largo plazo.

Al presentarse como una patología con espectro amplio de manifestaciones clínicas, la implementación de métodos objetivos y estandarizados de tamizaje de encefalopatía bilirrubínica, como la escala BIND y protocolos específicos de pruebas de gabinete (EOA, PEATC), pueden prevenir la pérdida de pacientes con alteración neurológica leve o incipiente y favorecer intervenciones para mitigar los efectos a largo plazo.

El factor clínico identificado con mayor importancia, es la historia de sepsis neonatal. Dicho factor, aumenta la probabilidad de desarrollar alteraciones neurológicas agudas y crónicas en 6 y 3.8 veces respectivamente; así como, la probabilidad de progresión de encefalopatía aguda a crónica, 5.2 veces más, en comparación con un recién nacido que no cursa con esta patología.

Para alteraciones neurológicas agudas, adicionalmente, se determinó que la historia de algún grado de deshidratación, aumenta de forma independiente la probabilidad de este desenlace. Identificando 3.2 veces más probabilidad en recién nacidos con deshidratación que aquellos sin ella. En casos de progresión de encefalopatía aguda a crónica, la historia de deshidratación, también se estableció, como un factor predictivo independiente, siendo 3 veces más probable en pacientes con esta patología.

Para el desarrollo de alteraciones neurológicas crónicas, la exposición a fototerapia exclusiva, en relación con tratamiento dual (exanguinotransfusión y fototerapia), presentó una disminución de probabilidad de 72%, para dicho desenlace. De igual forma, la exposición a fototerapia, en relación a tratamiento dual, disminuyó la probabilidad de progresión de encefalopatía aguda a crónica en 63%.

Finalmente, es importante establecer que el deterioro neurológico asociado a bilirrubina, tiene un componente multifactorial, en el que intervienen diversas características de los pacientes, las cuales deben de ser consideradas, para favorecer su detección y tratamiento oportuno.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mancuso, C. Bilirubin and brain: A pharmacological approach. *Neuropharmacology*. 2017
2. Palacio. P. Hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría. Estudio retrospectivo del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013 [Título de especialidad en Pediatría] [México, D.F.]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014
3. Mesquita, M. et al. Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI. *Pediatría (Asunción)*. 2017, Mayo-Agosto; 44(2): 153-158
4. Watchko, J. et al. Bilirubin-Induced Neurologic Damage — Mechanisms and Management Approaches. *The New England Journal of Medicine*. 2013, Noviembre; 369
5. Olds, C. et al. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015, Febrero; 20(1): 42-46
6. Hernández, M. et al. Encefalopatía por Kernicterus. Serie clínica. *Revista Chilena de Pediatría*. 2013; 84(6): 659-666
7. Dal Ben, M. et al. Evaluation of region selective bilirubin-induced brain damage as a basis for a pharmacological treatment. *Scientific Reports*. 2018, Enero.
8. Ofek-Shlomai N. et al. Inflammatory injury to the neonatal brain - what can we do? *Frontiers in Pediatrics*. 2014, Abril; 2(30).

9. Barateiro A. et al. Unconjugated Bilirubin Restricts Oligodendrocyte Differentiation and Axonal Myelination. *Molecular Neurobiology*. 2013; 47: 632-644
10. Olds, C. et al. Bilirubin-Induced Audiologic Injury in Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*. 2016, Junio; 43(2): 313-323
11. Usman, F. et al. Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*. 2018; 8: 33-44
12. Kaplan M. et al. Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. *Seminars in Perinatology*. 2014
13. Iskander, I. et al. Serum Bilirubin and Bilirubin/Albumin Ratio as Predictors of Bilirubin Encephalopathy. *Pediatrics*. 2014, Noviembre; 134(5)
14. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline. *Pediatrics*. 2004, Julio; 114(1).
15. Nuñez-Batalla, F. et al. Incidencia de hipoacusia secundaria a hiperbilirrubinemia en un programa de cribado auditivo neonatal universal basado en otoemisiones acústicas y potenciales evocados auditivos. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2008; 59(3): 108-113
16. Corujo-Santana, C. et al. Relación entre hiperbilirrubinemia neonatal e hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2015,
17. Akinpelu, O. V. et al. Auditory risk of hyperbilirrubinemia in term newborns: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013; 77: 898-905.
18. Jiang, Z. et al. Impaired function of the auditory brainstem in term neonates with hyperbilirubinemia. *Brain & Development*. 2014; 36: 212-218
19. Gupta, A. et al. Is Auditory Brainstem Response a Bilirubin Neurotoxicity Marker? *American Journal of Otolaryngology*. 1998, Julio-Agosto, 19(4): 232-236
20. Espinosa, E. El kernicterus: un viejo diagnóstico y nuevas preocupaciones. *Curso Continuo de Actualización en Pediatría*. 2010.

21. López, J. M. Frecuencia de hipoacusia en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, diagnosticados con emisiones otoacústicas (EOA) y potenciales evocados del tallo cerebral (PEATC) en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2014 a noviembre 2015 [Título de especialidad en Pediatría] [México, D.F.]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016..
22. Olusnaya, B. et al. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 99: 1117-1121