



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CIENCIAS MÉDICAS

“Principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos”

TESIS

Que para optar por el grado de maestra en ciencias médicas

PRESENTA

MARIBEL SÁNCHEZ SOLORIO

TUTOR PRINCIPAL

Dr. En C. Cidronio Albavera Hernández, Instituto Mexicano del Seguro Social.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dra. en C. Laura Ávila Jiménez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

M. en C. Alfredo Guzmán Mora, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 29 de marzo del 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen.....	2
Marco Teórico.....	4
Justificación.....	10
Planteamiento del Problema.....	11
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	12
Material y métodos.....	12
Aspectos éticos.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	26
Conclusiones.....	30
Anexos.....	31
Referencias bibliográficas.....	45

RESUMEN

Título del protocolo: “Principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos”

Antecedentes: La hiperbilirrubinemia o ictericia neonatal es frecuente en las primeras semanas de vida, ocurriendo en el 60% de los recién nacidos a término y en el 80% de los recién nacidos prematuros, cuando esta aumenta a niveles peligrosamente altos para su edad gestacional, la bilirrubina no conjugada llega al encéfalo ocasionando neurotoxicidad y encefalopatía aguda por bilirrubina (EAB) que rápidamente puede ocasionar la muerte por falla respiratoria aguda o evolucionar a disfunción neurológica inducida por bilirrubina con secuelas post-ictéricas crónicas graves como parálisis cerebral atetoide o distónica, sordera, anomalías oculomotoras y displasia del esmalte dental (kernicterus clásico). Los principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en el recién nacido de acuerdo con la guía NICE 2016 para ictericia neonatal son: edad gestacional menor de 38 semanas de gestación, presencia de ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida, antecedentes familiares de ictericia que requirió tratamiento y alimentación exclusiva con leche materna.

Objetivo general: Estimar la asociación de los factores principalmente relacionados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

Material y Métodos: Estudio transversal analítico en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 (HGR C/MF No 1) “Lic. Ignacio García Téllez” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cuernavaca Morelos. Se incluyeron todos los binomios (madre-recién nacido vivo) que hayan nacido en el año 2018 en el HGR C/MF No 1 de Cuernavaca, Morelos que contaron con medición de bilirrubina total sérica (n=134); no se incluyeron los binomios con expediente clínico faltante del recién nacido y/o de la madre. Para determinar los factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa se realizó un modelo de regresión logística múltiple ajustado por alimentación del recién nacido, edad gestacional, ictericia temprana, educación de la madre, incompatibilidad AB0, incompatibilidad al Rh, deshidratación y alta hospitalaria posnatal temprana.

Resultados: Los expedientes de los recién nacidos y sus madres que cumplieron con los criterios de inclusión y no inclusión fueron 134 recién nacidos.

La frecuencia de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos con resultados de bilirrubina total sérica en el año 2018 en la población estudiada fue del 36.57%.

Se observó en el modelo ajustado que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa es mayor en recién nacidos que fueron dados de alta hospitalaria posnatal temprana (RM=6.41, IC95%:1.31-31.28), tener

ictericia temprana (RM=5.24, IC95%:1.12-24.43), ser alimentados con leche materna (RM=4.69, IC95%:1.36-16.12), tener edad gestacional menor de 37 semanas de gestación (RM=4.35, IC95%:1.36-13.97), policitemia (RM=3.59, IC95%:1.04-12.33), estar en ayuno (RM=3.39, IC95%:1.06-10.84) y ser hijos de madres con educación media superior y/o básica (RM=1.71, IC95%:1.15-2.54) en comparación con aquellos recién nacidos que no presentaron dichos factores, siendo estas asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Conclusión: Los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos en nuestra población fueron: alta hospitalaria posnatal temprana, ictericia temprana, lactancia materna, edad gestacional menor de 37 SDG, policitemia, ayuno y educación materna.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La ictericia es una de las condiciones más comunes que requieren atención médica en los recién nacidos. Aproximadamente el 60% de los recién nacidos a término y el 80% de los recién nacidos prematuros desarrollarán ictericia en la primera semana de vida, alrededor del 10% de los recién nacidos amamantados seguirán teniendo ictericia al mes de edad. En la mayoría de los recién nacidos con ictericia, la causa no es una enfermedad subyacente, sino una ictericia temprana denominada "ictericia fisiológica" que generalmente es inofensiva; sin embargo, existen causas patológicas, aunque son raras, deben ser detectadas. La ictericia patológica puede coexistir con ictericia fisiológica.

La ictericia neonatal se refiere a la coloración amarilla de la piel y la esclerótica de los recién nacidos que resulta de la acumulación de bilirrubina en la piel y las membranas mucosas. Esto ocurre por un nivel elevado de bilirrubina en la circulación, condición conocida como hiperbilirrubinemia.(1)

Bilirrubina

La bilirrubina ($C_{33}H_{36}N_4O_6$) es un compuesto de tetrapirrol amarillo producido catabólicamente a partir del hemo, que se forma principalmente por la degradación de los eritrocitos en el cuerpo y de acuerdo con la literatura un gramo de hemoglobina produce 35 mg de bilirrubina y aproximadamente se forman entre 8-10 mg de bilirrubina al día por cada kilogramo de peso corporal. (2, 3)

La bilirrubina se forma abriendo el anillo hemo en el puente de carbono α . Esta escisión es catalizada por la enzima hemo oxigenasa, dando como resultado la liberación de hierro y la formación de monóxido de carbono y biliverdina IXa, esta última es reducida por una enzima citosólica llamada biliverdina reductasa a bilirrubina IXa. Debido a que la bilirrubina IXa (bilirrubina no conjugada) es extremadamente insoluble en agua, esta se encuentra en el plasma fuertemente unida a la albúmina y se transporta de forma pasiva hacia el hepatocito con la ayuda de una proteína transportadora orgánica de aniones -1B1; en el hígado, la bilirrubina se conjuga con ácido glucurónico mediante una reacción de esterificación enzimática. Esta esterificación con azúcar transforma la molécula en una forma más soluble en agua.

La conjugación de la porción de azúcar con la bilirrubina es catalizada por la uridinadifosfato glucuroniltransferasa-1A1 (UGT1 A1) y la bilirrubina soluble en agua es canalizada a los riñones y al intestino para su excreción en orina y heces respectivamente; posteriormente la bilirrubina se metaboliza aún más en urobilinógeno por la microflora intestinal.(4, 5)

De manera general la concentración normal de bilirrubina total sérica de un recién nacido depende de su edad gestacional e incluye la bilirrubina conjugada, bilirrubina no conjugada y una pequeña cantidad de bilirrubina no conjugada no unida a proteínas conocida como bilirrubina libre (Bf).(1)

Niveles bajos de bilirrubina sérica se asocian con deficiencia de hierro, entre otras patologías; mientras que su mayor concentración sérica (> 2.5 mg/dl) conduce a hiperbilirrubinemia, denominada clínicamente como ictericia. La hiperbilirrubinemia es el resultado de un desequilibrio entre la formación de bilirrubina en suero y su

excreción en el hígado, debido principalmente a trastornos hepatocelulares, enfermedades hemolíticas y colestasis.

La bilirrubina libre no conjugada (Bf) puede atravesar la barrera hematoencefálica por su naturaleza lipofílica y desempeña un papel muy importante en la patogénesis de la encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia y el espectro del desorden del kernicterus (EDK), razón por la cual es considerada como el mejor parámetro para evaluar el riesgo causado por hiperbilirrubinemia, ya que la concentración de bilirrubina libre no unida a proteínas está estrechamente asociada con las concentraciones de bilirrubina en el sistema nervioso central.(6, 7)

Epidemiología

En todo el mundo, se estima que 14.1 millones de recién nacidos (el 10.5% de los nacidos vivos) requieren fototerapia para la ictericia; de ellos, 6 millones no tienen acceso al tratamiento y 2.4 millones de los que no tienen acceso al tratamiento se encuentran en Asia central y meridional.(8)

Desde una perspectiva mundial la incidencia global de ictericia grave es de 99 casos por cada 100 000 recién nacidos vivos (0.099%). Donde la incidencia más alta de ictericia grave fue reportada en África con 6678 casos por 100 000 recién nacidos vivos (6.68%); mientras que la incidencia más baja de ictericia grave fue reportada en Europa con 37 casos por 100 000 recién nacidos vivos (0.037%). Así mismo la ictericia grave es una de las principales causas de hospitalización en la primera semana de vida y representa hasta el 35% de los reingresos hospitalarios en el primer mes de vida. La incidencia del kernicterus oscila entre 0-2 y 2-7 casos por cada 100 000 nacidos vivos.(9)

Hoy en día un gran número de recién nacidos están en riesgo global de eventos adversos relacionados con la hiperbilirrubinemia neonatal.(7)

La carga global de hiperbilirrubinemia extrema definida como bilirrubina total sérica o plasmática mayor de 25mg/dl y la enfermedad hemolítica del recién nacido, causa común y severa de hemólisis neonatal y fetal, por incompatibilidad Rh o enfermedad de Rhesus es 11 veces más frecuente en los países subdesarrollados. En 2010, se estimó que 373,300 recién nacidos se vieron afectados por la enfermedad de Rhesus en todo el mundo.

La incidencia global estimada de enfermedad por Rh fue de 276 / 100,000 recién nacidos vivos. La incidencia por regiones específicas como los países del pacífico y sudeste de Asia (57/100,000), América Latina (252/100,000), África del Norte y Medio Oriente (278/100,000), Asia meridional (385/100,000), África subsahariana (386/100,000) y Europa oriental/Asia central (529/100,000); contrastan con la incidencia de 2.5 / 100,000 recién nacidos vivos de países desarrollados con una infraestructura de salud bien establecida.(10) Sin embargo, aún en los países más desarrollados, los mecanismos implicados en el desarrollo de la hiperbilirrubinemia neonatal aún no han sido dilucidados por completo.(11)

En México, Gallegos-Dávila(12) en un Hospital universitario de Nuevo León, reporta una prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal del 17%, mientras que Najera-Gandarilla(13) en el Hospital Regional “Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado reporta una frecuencia del 3%.

Ictericia neonatal

Por lo general, los neonatos son susceptibles a la hiperbilirrubinemia; de hecho, aproximadamente el 50% de los recién nacidos a término y el 80% de los prematuros desarrollaran hiperbilirrubinemia en una etapa temprana de su nacimiento. La razón puede ser atribuida principalmente a la vida media más corta de los eritrocitos en los neonatos que en el adulto, lo que conduce a una mayor carga de bilirrubina en el metabolismo hepático.(6)

La ictericia fisiológica se refiere a la ictericia común, generalmente inofensiva, que se ve en muchos de los recién nacidos en las primeras semanas de vida y para la cual no hay una causa subyacente. Se ha observado que los recién nacidos alimentados con leche materna son más propensos que los alimentados con fórmula láctea a desarrollar una ictericia fisiológica dentro de la primera semana de vida, sin embargo, su aparición no es una razón para dejar de amamantar.

La ictericia prolongada, definida como aquella que persiste más allá de los primeros 14 días para los recién nacidos a término y 21 días para los recién nacidos prematuros, generalmente suele ser inofensiva y se observa más comúnmente en los recién nacidos amamantados a término, sin embargo, siempre debe ser evaluada cuidadosamente, ya que puede ser un indicio de enfermedad hepática grave subyacente. Las principales causas de ictericia patológica son la incompatibilidad AB0, la isoimmunización al Rh, otras causas de hemólisis, sepsis, hematomas y trastornos metabólicos.(1)

Habitualmente los niveles altos de bilirrubina en el cuerpo se eliminan eficientemente después del proceso de conjugación enzimática como se discutió anteriormente; sin embargo, cuando hay una mutación en los exones que codifican para uridinadifosfato glucoroniltransferasa (UGT1 A1), la función de la enzima se ve afectada, lo que resulta en la acumulación de un nivel muy alto de bilirrubina no conjugada en el suero que se conoce como síndrome de Crigler-Najjar cuando la actividad de la enzima es nula y como síndrome de Gilbert cuando la actividad de la enzima está disminuida habitualmente a un 30%, dicho síndrome se presenta aproximadamente entre el 5 y 10% de la población y puede cursar con ictericia severa en presencia de enfermedad hemolítica del recién nacido o isoimmunización al Rh.(6, 14)

Otra causa de ictericia neonatal es la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), enzimopatía hereditaria más frecuente en el mundo, con un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X, afectando primordialmente a los hombres, presentándose habitualmente en las primeras 24 horas de vida extrauterina, asociándose con prematuridad, infección y factores ambientales (naftalina-alcanfor que se usa en la ropa para evitar polilla); y cuando coexiste con galactosemia se presenta comúnmente una ictericia aún más grave.(15)

La obstrucción congénita y las malformaciones del sistema biliar, como la atresia biliar, causan una ictericia obstructiva con hiperbilirrubinemia conjugada, que requiere tratamiento quirúrgico temprano, preferentemente antes de las 8 semanas de vida extrauterina.(1)

Factores asociados

Los principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa definida como la elevación de la bilirrubina sérica a un nivel que requiere tratamiento de acuerdo

con la guía NICE 2016 para ictericia neonatal son: edad gestacional menor de 38 semanas de gestación, presencia de ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida, antecedentes familiares de ictericia que requirió fototerapia y alimentación exclusiva con leche materna. Estudios de metaanálisis han asociado con mayor frecuencia hiperbilirrubinemia en el recién nacido con: incompatibilidad de los grupos sanguíneos, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa e infecciones.(1)

Los factores de riesgo para hiperbilirrubinemia neonatal severa, prenatales, natales y postnatales informados en la literatura son:

a. Prenatales

- Raza negra o asiática: Asia oriental, árabe, chino, mediterráneo (riesgo de deficiencia de G6PD y otros trastornos hereditarios).
- Antecedentes familiares: factores genéticos, hermanos con ictericia tratados con fototerapia o exanguinotransfusión.
- Modo planeado de alimentación: decisión de alimentación materna exclusiva.
- Factores maternos: grupo sanguíneo de la madre (enfermedad de Rhesus, incompatibilidad AB0, rastreo de anticuerpos anti eritrocitarios positivo), antecedentes reproductivos (primiparidad, edad materna, dificultad para el parto vaginal, parto prolongado, preeclampsia), enfermedades maternas (hipertensión, diabetes mellitus).
- Infecciones congénitas: citomegalovirus y sífilis.
- Antecedentes sociodemográficos: religión, ocupación, educación, nivel socioeconómico.
- Medicamentos a base de hierbas durante el embarazo.

b. Natales:

- Modo de parto: aplicación de fórceps o trauma al nacimiento.
- Anatomía de la mama: identificación de anomalías que podrían interferir en la lactancia.
- Falta de acceso a registros prenatales
- Medicación materna: inducción con oxitocina, prometazina y bupivacaína
- Género masculino.
- Gestación múltiple.
- Policitemia.
- Anemia severa.
- Acidosis.
- Asfixia al nacimiento.
- Sepsis.
- Edad gestacional.
- Alto o bajo peso al nacer.
- Hipotermia.
- Retraso en el pinzamiento del cordón.
- Hipotiroidismo

c. Postnatales:

- Factores de riesgo raciales o étnicos para la deficiencia de G6PD, esferocitosis congénita, deficiencia de piruvato quinasa, síndrome de Gilbert.
- Polimorfismos en el gen UGT1A1
- Lactancia subóptima: incapacidad del lactante para amamantar eficientemente.
- Deshidratación.
- Ictericia temprana a la edad de 24 horas.
- Incompatibilidad AB0, Rh o a grupos menores (incluida una prueba de antiglobulina directa positiva).
- Colección de sangre: hematoma, cefalohematoma, contusiones.
- Medicamentos que podrían actuar como desencadenantes en recién nacidos con deficiencia de G6PD como la aspirina o perjudicar la unión de la bilirrubina y la albumina como las sulfas.

d. Otros factores de riesgo y marcadores

- Niveles de bilirrubina total sérica o bilirrubina transcutánea en la zona de alto riesgo.
- Uso de agentes hemolíticos (ejemplo: productos con naftalina o mentol) en grupos de la población con deficiencia de G6PD.
- Deficiencia de folatos.
- Aflatoxinas.(16, 17)

Los factores de riesgo que han sido relacionados con la aparición de ictericia temprana son: incompatibilidad de grupo sanguíneo AB0 o Rh, defectos de la membrana del eritrocito (esferocitosis hereditaria), deficiencias enzimáticas (deficiencia de G6PD) y hemoglobinopatías. (18)

Los principales factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa son: sexo, edad gestacional, peso al nacer, pérdida de peso de forma excesiva, incompatibilidad de grupo y Rh, presencia de cefalohematomas, poliglobulia, sepsis, asfisia perinatal, infección urinaria e hipotiroidismo.(19)

Los factores de riesgo de la madre para la ictericia neonatal incluyen: enfermedades maternas (diabetes, hipertensión, preeclampsia, infección gestacional), problemas en el embarazo (prematuridad, historia de ruptura prematura de membranas, grupo sanguíneo O y RH negativo materno), problemas en el parto (tipo de parto, complicaciones y problemas durante el mismo, parto con fórceps o aspiradoras e inducción, parto acelerado, equimosis cutánea durante el parto, hemorragia vaginal, retraso en el parto, parto en casa, trauma del parto, cefalohematoma), dificultades para amamantar (problemas en los senos, reducción de la cantidad o frecuencia de amamantamiento, técnicas de amamantamiento inapropiadas y tipo de nutrición), creencias culturales de la madre y de la comunidad (práctica dietética tradicional) y factores varios (edad de la madre, primer parto e historial de abortos).(20)

Los factores de riesgo para neurotoxicidad son: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfisia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis y albúmina < 3 g/dl.(21)

Los factores de riesgo clínicamente históricos para neurotoxicidad por bilirrubina en neonatos pretérmino son: Peso al nacer <1000 g, puntuación de Apgar <3 a los 5 minutos de edad, tensión arterial de oxígeno <40 mm Hg durante más de 2 horas, pH arterial <7.15 durante más de 1 hora, temperatura central <35°C durante más de 4 horas, albúmina sérica <2.5 g/dl, sepsis y deterioro clínico.(22)

En México, Gallegos-Dávila en un Hospital universitario de Nuevo León, reporta como principales factores asociados en su población: sepsis (RR = 1.88), lactancia materna (RR = 1.83) y edad gestacional <35 SDG (RR = 1.45). (12)

Mientras que Parra-Moronatti en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México reporta como los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el 2004 al 2009: hemólisis (RM=15.9), isoimmunización (RM=8.76), ictericia en hermanos (RM=3.1) y deshidratación mayor al 15% (RM=1.98). (23)

Años más tarde, en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México Palacio-Polo reporta como principales causas de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el año 2012 al 2013: causa desconocida (40%), deshidratación (34.7%), isoimmunización (9.9%) y sepsis (8.8%).(24)

Finalmente, Rebollar-Rangel en el Hospital “Dr. Manuel Gea González” de la Ciudad de México, reporta como las principales causas de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia: incompatibilidad a grupo A y B (32.3%), ictericia fisiológica (24.4%), peso bajo para gestación (10%) y sepsis neonatal (11.3%).(25)

Daño selectivo

Recientemente existen varios argumentos que sugieren que los factores genéticos son clínicamente relevantes en la modulación de la toxicidad por hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal; donde pareciera que el daño cerebral es selectivo y los determinantes de esta vulnerabilidad selectiva y de la patogénesis resultante aún no se conocen en su totalidad a pesar de décadas de estudio. Estudios *in vitro* con cultivos celulares de células murinas han mostrado que las células gliales pueden tener un papel importante en la susceptibilidad del sistema nervioso central a la neurotoxicidad por bilirrubina. (26)

Riordan SM, Bittel DC, Le Pichon J-B, et al, han identificado grupos de genes que podrían estar implicados en el desarrollo de diversos grados del EDK que por el momento se encuentran en estudio.(27)

La ictericia neonatal resulta de niveles elevados de bilirrubina circulante poco después del nacimiento, una pequeña cantidad de bilirrubina es benéfica como antioxidante natural; sin embargo, niveles muy elevados pueden exceder la capacidad de unión en la sangre, provocando que llegue a otros tejidos, incluyendo el cerebro. La acumulación de bilirrubina en el cerebro da lugar al patrón de daño específico del kernicterus. Este patrón de daño conduce a secuelas que se manifiestan como tono muscular anormal y daño al sistema nervioso auditivo. Las formas menos graves de daño por bilirrubina se conocen como EDK moderado. (28, 29) El kernicterus clásico provoca una forma de parálisis cerebral atetoide o distónica, sordera, anomalías oculomotoras y pigmentación de la dentina de los dientes primarios. (30)

La ictericia es común en recién nacidos (60 – 80%) y, aunque en general se le considera benigna, en algunos neonatos puede presentarse niveles peligrosamente altos de bilirrubina que aumenten el riesgo de daño cerebral, afortunadamente, la prevalencia de ictericia neonatal grave es baja (bilirrubina total en suero >20 mg/dl), lo que apuntan a que existen factores genéticos y ambientales que finalmente contribuyen al desarrollo de kernicterus. Por lo tanto, la necesidad de comprender mejor cómo es que la hiperbilirrubinemia, da lugar a daño cerebral permanente en algunos casos, pero no en otros, es importante para comprender mejor este fenómeno y prevenir el daño.(31)

La experiencia clínica y la extensa investigación muestran que la fisiopatología del kernicterus es extremadamente compleja. El riesgo de desarrollar kernicterus es proporcional a la tasa de producción de bilirrubina, la concentración total de bilirrubina y la duración de la exposición a la bilirrubina; e inversamente proporcional a la tasa de excreción de bilirrubina, la edad gestacional, la solubilidad de la bilirrubina, la concentración plasmática de albúmina, la constante de equilibrio de unión entre la bilirrubina y la albúmina, la integridad de la barrera hematoencefálica, la integridad neuronal y metabólica.(32)

La neurotoxicidad de la bilirrubina sigue siendo un problema importante a pesar de los avances recientes en el cuidado de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa, ya que hasta el momento no es posible predecir posibles daños a partir de los niveles de bilirrubina total sérica (BTS) o de bilirrubina libre plasmática (Bf). Sin embargo, la habilidad para predecir el daño es mejor cuando se miden concentraciones de Bf, en comparación con la medición de los niveles de BTS. Lamentablemente, la dificultad de medir Bf de manera confiable implica que la BTS siga siendo la medición diagnóstica estándar en ictericia neonatal.(26)

Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M., mencionan que el primer paso en la prevención de la ictericia es la identificación de factores predisponentes o asociados en la población, para después hacer el diagnóstico y el tratamiento oportuno de ictericia neonatal en este grupo, con la finalidad de prevenir los efectos secundarios peligrosos de la ictericia neonatal patológica, temas que aún se encuentran en debate importante. (20)

De acuerdo con una revisión sistemática con metaanálisis publicada recientemente no hay suficiente evidencia de alta calidad sobre el valor pronóstico independiente de la BTS y espectro del desorden del kernicterus (EDK).

La BTS se encuentra asociada a EDK en lactantes con ciertos factores de riesgo (RMa =1.10, IC 95%: 1.07-1.13; en 5 estudios [n = 4484]). Sin embargo, la BTS (RMa= 1.10, IC 95 %: 0.98–1.23; en 1 estudio [n = 34 533]) o hiperbilirrubinemia (ORa =1.00, IC 95 %: 0.51–1.95; en 2 estudios [n= 56,578]) no tienen una asociación clara con el EDK ni con el diagnóstico neurológico en la población neonatal general, por lo que Lai NM y colaboradores sugieren que estudios futuros deberían incorporar todos los factores de riesgo conocidos junto con la bilirrubina total sérica en un análisis multivariable para mejorar la certeza de la evidencia.(33)

JUSTIFICACIÓN

En todo el mundo, 14.1 millones de recién nacidos requieren tratamiento para la ictericia. La hiperbilirrubinemia es frecuente en las primeras semanas de vida, ocurriendo en el 60% de los recién nacidos a término y en el 80% de los recién

nacidos prematuros, cuando esta aumenta a niveles peligrosamente altos para su edad gestacional, la bilirrubina no conjugada llega al encéfalo ocasionando neurotoxicidad y encefalopatía aguda por bilirrubina (EAB) que rápidamente puede ocasionar la muerte por falla respiratoria aguda o evolucionar a disfunción neurológica inducida por bilirrubina con secuelas post-ictéricas crónicas graves como el kernicterus. Para el año 2016 la tasa de mortalidad por hiperbilirrubinemia neonatal a nivel mundial fue de 1309 muertes por cada 100 000 nacidos vivos y ocupó el séptimo lugar a nivel mundial entre todas las causas de muerte neonatal en la primera semana de vida. (9)

Desafortunadamente el grado de daño parece ser influenciado por algunos factores y por el tiempo de intervención; la hiperbilirrubinemia severa representa una de las principales causas de reingreso hospitalario en la primera semana de vida extrauterina en todos los recién nacidos y su prevención aún sigue siendo un desafío, por lo tanto conocer los factores que se asocian a hiperbilirrubinemia significativa nos ayudará a identificar los factores asociados a neurotoxicidad en nuestra población y prevenir en un futuro la enfermedad y su discapacidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se desconoce la prevalencia y los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del HGR C/MF No. 1 de Cuernavaca Morelos; esta falta de información probablemente contribuye a que recién nacidos en riesgo de presentar efectos adversos secundarios a hiperbilirrubinemia significativa, no reciban un seguimiento estrecho y tratamiento oportuno, con riesgo de evolucionar a falla respiratoria aguda con muerte del recién nacido o a disfunción neurológica inducida por bilirrubina con secuelas post-ictéricas crónicas graves como parálisis cerebral atetóide o distónica, sordera, anomalías oculomotoras y displasia del esmalte dental (kernicterus clásico), por lo que conocer los principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa es indispensable para identificar a la población con mayor riesgo de neurotoxicidad y con ello prevenir su discapacidad y muerte.

Pregunta de investigación: ¿Cuáles son los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No.1 de Cuernavaca, Morelos?

OBJETIVO GENERAL

Estimar la asociación de los factores principalmente relacionados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos en el año 2018.
- Caracterizar la población de recién nacidos vivos, que cursaron con hiperbilirrubinemia significativa.
- Determinar la asociación entre factores prenatales, natales, posnatales y otros factores con hiperbilirrubinemia significativa.

HIPÓTESIS

Los principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos serán: edad gestacional menor de 37 semanas, ictericia en las primeras 24 horas de vida, antecedente familiar de ictericia y alimentación exclusiva con leche materna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio: Transversal analítico.

Sitio: Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 (HGR C/MF No 1) "Lic. Ignacio García Téllez" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cuernavaca Morelos.

Universo de trabajo: Todos los expedientes de la madre y del recién nacido vivo del HGR C/MF No 1, Cuernavaca Morelos, nacidos entre el 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2018.

Criterios de inclusión: Todos los binomios (madre-recién nacido vivo) nacidos en el año 2018 en el HGR C/MF No 1 de Cuernavaca, Morelos con medición de bilirrubina total sérica.

Criterios no inclusión: Binomios con expediente clínico faltante del recién nacido y/o de la madre.

Cálculo de potencia estadística a posteriori: Se realizó cálculo de potencia estadística para probar una hipótesis de que la razón de momios en la población es de 1.98 (RM: 1.98 para deshidratación reportada por Parra-Moronatti). (23)

$$z_{1-\beta} = \left\{ (|p_1 - p_2| \sqrt{cn}) - (z_{1-\alpha} \sqrt{(c+1) + p(1-p)}) \right\} / \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}$$

RM=1.98 (razón de posibilidades prevista).

p₂=0.30 (proporción de no expuestos que desarrollan la enfermedad).

$$p_1 = (RM) (p_2) / (1-p_2) + (RM \cdot p_2)$$

p₁=0.4590 (proporción de expuestos que desarrollan la enfermedad).

$$p = (p_1 + p_2) / 2 = 0.38$$

n= 49 recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa (tamaño muestral).

α= 0.05 (nivel de significancia) → $z_{1-\alpha} = 1.96$

c=1.7347 (número de recién nacidos sin la enfermedad por recién nacidos con la enfermedad).

$$z_{1-\beta} = \frac{\left\{ (|0.4590 - 0.30| \sqrt{1.7347(49)}) - (1.96) \sqrt{(1.7347+1) + (0.38)(1-0.38)} \right\}}{\sqrt{(1.7347)(0.4590)(1-0.4590) + (0.30)(1-0.30)}} = -0.13$$

Valor $z_{1-\beta} = -0.13 \rightarrow 0.4482$

Poder estadístico= 44.69%

Operacionalización de las variables de estudio.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Obesidad materna	Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo en la madre.	Índice de masa corporal mayor o igual de 30 kg/m ² reportado en el expediente clínico de la madre.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Asfixia neonatal	Incapacidad del recién nacido para iniciar o mantener respiraciones efectivas al momento del nacimiento, causando un insuficiente aporte de oxígeno con la consecuente acumulación de ácidos orgánicos en la sangre.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de asfixia o hipoxia neonatal reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Desequilibrio acido-base	Desviación del pH sanguíneo arterial normal (7.35 a 7.45)	Diagnóstico clínico y de laboratorio de desequilibrio acido base reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal politómica.	Escala nominal: Sin desequilibrio o no amerito gasometría Acidosis Alcalosis
Edad materna	Tiempo que ha vivido la madre desde su nacimiento.	Tiempo en años que ha vivido la madre desde su nacimiento.	Independiente, cuantitativa discreta recategorizada a cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: No avanzada: <35 años Avanzada: ≥35 años
Número de gestas	Número de veces que la madre ha llevado en el útero un embrión o un feto producto de la fecundación del óvulo por el espermatozoide.	Número de veces que la madre ha concebido un embrión y/o feto producto de la fecundación reportado en el expediente clínico de la madre.	Independiente, cuantitativa discreta recategorizada a cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: No multigesta: <4 gestaciones Multigesta: ≥4 gestaciones
Primiparidad	Mujer que cursa con un primer embarazo.	Mujer que cursa con un primer embarazo, de acuerdo con el expediente clínico de la madre.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Antecedente familiar de ictericia	Historia familiar de hermano (a) con coloración amarilla de la piel que requirió tratamiento.	Historia familiar de hermano (a) con ictericia que requirió tratamiento con fototerapia o exanguinotransfusión reportado por el médico tratante en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal politómica.	Escala nominal: Ausente Presente Primogénito No reportado
Patología materna durante la gestación	Enfermedad física o mental de la madre presentada durante la gestación.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de patología materna durante la gestación por el médico ginecoobstetra en el expediente clínico de la madre.	Independiente, cualitativa nominal politómica, recategorizada a cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Infección materna en el último trimestre	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo en la madre en el último trimestre de la gestación (27-40SDG).	Proceso infeccioso reportado en el expediente clínico de la madre en el último trimestre de la gestación (27-40SDG), reportados en el expediente clínico de la madre.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Medicamentos administrados a la madre	Preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra (madre).	Medicamentos administrados a la madre reportados en el expediente clínico de la madre.	Independiente, cualitativa nominal politómica.	Escala nominal: Ninguno Medicamentos que se unen a proteínas (85-95%) Medicamentos que pueden desencadenar hemólisis en recién nacidos con deficiencia G6FDH

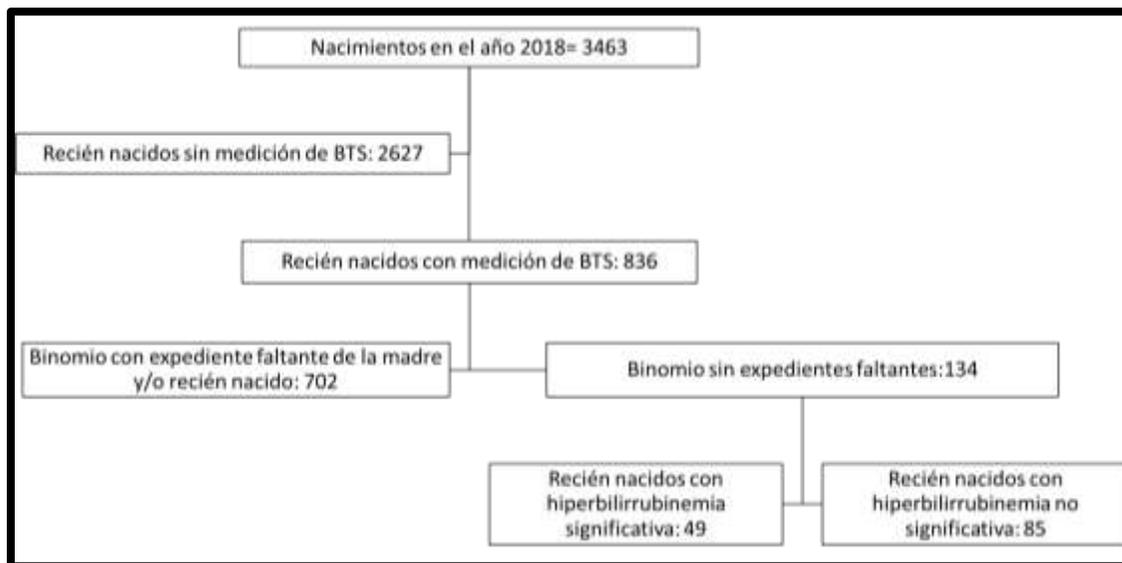
				Otros
Antecedente de transfusión materna	Procedimiento que consiste en hacer pasar eritrocitos, plasma y/o plaquetas de un individuo donante a otro receptor (madre).	Antecedente de transfusión en la madre reportado en la historia clínica del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Antecedente de aborto	Antecedente de expulsión del producto de la concepción de menos de 500 gramos de peso o hasta 20 semanas de gestación.	Antecedente de aborto en la madre reportado en la historia clínica de la madre y del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Inducción con oxitocina	Estimulación de las contracciones uterinas antes del inicio espontáneo del trabajo de parto que conduce a cambios cervicales.	Reporte de uso de oxitocina antes del parto en el expediente clínico de la madre y del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Ruptura prematura de membranas	Pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto.	Diagnóstico clínico y/o laboratorio de ruptura prematura de membranas, reportado en el expediente clínico de la madre y del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Pinzamiento tardío del cordón	Consiste en el pinzamiento del cordón umbilical por lo menos, 60 segundos posterior al nacimiento.	Pinzamiento tardío del cordón umbilical reportado en el expediente clínico de la madre.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Hematomas	Acumulación de sangre, en su mayor parte coagulada, en un órgano, tejido o espacio del cuerpo.	Diagnóstico clínico y/o de imagen de hematoma reportado por el médico pediatra en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Edad gestacional del neonato	Periodo transcurrido desde el primer día de la última menstruación normal en una mujer con ciclos menstruales regulares, sin uso de anticonceptivos hormonales; con fecha de última menstruación confiable, hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos.	Se definió la edad gestacional del recién nacido con base a las semanas de gestación obtenidas mediante la escala pediátrica de Capurro registrada en la historia clínica del recién nacido.	Independiente, cuantitativa continua recategorizada a cualitativa ordinal.	Escala ordinal: Pretérmino: menos de 37 semanas de gestación. Término: 37 a 41.6 semanas de gestación. Posttérmino: 42 semanas o más de gestación.
Peso del neonato	Fuerza con que la tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad (medida en gramos).	Peso para la edad medido en gramos reportado en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cuantitativa continua recategorizada a cualitativa ordinal.	Escala ordinal: Hipotrófico Eutrófico Hipertrófico
Transfusión eritrocitaria neonatal	Procedimiento que consiste en hacer pasar al recién nacido un concentrado eritrocitario.	Antecedente de transfusión de concentrado eritrocitario en el recién nacido reportado en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Sepsis neonatal	Síndrome clínico en un nacido de días o menos, que se manifiesta por signos sistémicos de infección venosa y aislamiento de un patógeno bacteriano del torrente sanguíneo.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de sepsis neonatal reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Policitemia neonatal	Incremento anormal en la cifra de eritrocitos en el neonato: Hematocrito venoso de 65% o mayor y/o concentración de hemoglobina venosa >22 g/dl.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de policitemia neonatal reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Anemia neonatal	Reducción de la hemoglobina (Hb) dos desviaciones estándares por debajo de la media, según las	Diagnóstico clínico y de laboratorio de anemia neonatal reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente

	normas de edad.	madre o del recién nacido.		
Hemolisis neonatal	Liberación de la hemoglobina en el plasma por destrucción de los glóbulos rojos en el recién nacido.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de hemolisis neonatal reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Alimentación neonatal	Es la ingestión de alimento por parte del neonato para proveerse de sus necesidades alimenticias, fundamentalmente para conseguir energía y desarrollarse.	Lactancia materna: alimentación enteral con leche materna reportada en el expediente clínico del recién nacido. Formula: alimentación enteral con formula láctea reportada en el expediente clínico del recién nacido. Mixta: Alimentación enteral con leche materna y formula láctea reportada en el expediente clínico del recién nacido Ayuno: falta de alimentación enteral por indicación médica reportada en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal politómica.	Escala nominal: Lactancia materna Mixta Formula Ayuno
Deshidratación neonatal	Trastorno hidroelectrolítico que ocurre cuando el neonato pierde más líquidos y/o electrolitos de los que consume.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de deshidratación neonatal reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Medicamentos administrados al neonato	Preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra (neonato).	Medicamentos administrados al neonato reportados en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal politómica.	Escala nominal: Ninguno Medicamentos que se unen a proteínas (85-95%) Medicamentos que pueden desencadenar hemolisis en recién nacidos con deficiencia G6FDH Otros
Ictericia temprana neonatal	Coloración amarilla de la piel y la esclerótica asociada a hiperbilirrubinemia en recién nacidos en las primeras 24 horas entre el nacimiento y el diagnóstico de ictericia neonatal.	Coloración amarilla de la piel y la esclerótica en las primeras 24 horas de vida reportada por el médico pediatra en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Incompatibilidad ABO	Condición que se caracteriza por la presencia de anticuerpos maternos que cruzan placenta y reaccionan contra los antígenos del sistema ABO de los eritrocitos del recién nacido.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de incompatibilidad ABO reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Incompatibilidad Rh	Condición que se caracteriza por la presencia de anticuerpos maternos que cruzan placenta y reaccionan contra los antígenos del sistema Rh de los eritrocitos del recién nacido.	Diagnóstico clínico y de laboratorio de incompatibilidad Rh reportada por el médico pediatra en el expediente clínico de la madre o del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Alta hospitalaria posnatal temprana	Egreso hospitalario antes de las 24 horas de vida.	Egreso hospitalario antes de las 24 horas de vida de acuerdo a la fecha y hora de nacimiento y fecha y hora de egreso reportado en el expediente clínico del recién nacido.	Independiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente
Hiperbilirrubinemia significativa	Elevación de la bilirrubina sérica a un nivel que requiere tratamiento para fototerapia.	Elevación de la bilirrubina total sérica a un nivel que requiere tratamiento con fototerapia o exanguinotransfusión, con base en los valores establecidos en la guía NICE 2016 (Anexo1) para ictericia neonatal de acuerdo a la fecha y hora de nacimiento y resultado de laboratorio.	Dependiente, cualitativa nominal dicotómica.	Escala nominal: Ausente Presente

Procedimiento

1. Se buscó mediante el Sistema de Información Médica Hospitalaria (SIMHO), los neonatos nacidos en el año 2018, en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 (HGR C/MF No 1) “Lic. Ignacio García Téllez” del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cuernavaca Morelos.
2. Se consultó en el laboratorio clínico los neonatos con resultado de bilirrubina total sérica.
3. Se solicitaron los expedientes clínicos de la madre y de su recién nacido vivo que nacieron en el año 2018 en el HGR C/MF No 1 de Cuernavaca, Morelos, que tenían resultado de bilirrubina total sérica. (Figura 1).
4. No se incluyeron los neonatos con expedientes clínicos faltantes de la madre y/o recién nacido.
5. Los datos se recabaron en un archivo de Excel, con clave, cuyo acceso está restringido a los investigadores; y las filas con los datos personales de los recién nacidos y sus madres estuvieron ocultas con clave con la finalidad de guardar la privacidad y confidencialidad de la información contenida en los expedientes.
6. Cuando finalizamos el análisis estadístico se eliminaron las filas ocultas y solo conservamos el número de folio, para asegurar que los recién nacidos y sus madres no puedan ser reidentificados, de acuerdo con la pauta 22 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos 2016.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los expedientes.



Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de las variables se evaluaron los criterios de normalidad de forma gráfica y estadística mediante el uso de histogramas y la prueba de Shapiro-Wilk; las variables cuantitativas presentaron una distribución no

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se considera sin riesgo para los participantes, de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, En el TITULO SEGUNDO “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” en su Capítulo I, Artículo 17, párrafo I, que a la letra dice: “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

La formulación y desarrollo de este proyecto de investigación sigue los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos contenidos en el informe Belmont y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptados en 1964 y enmendados por última vez en el 2013 de la siguiente manera:

La investigación se sometió a evaluación por el comité local de ética en investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con la finalidad de garantizar el respeto de los principios de autonomía, dignidad, beneficencia, no maleficencia y justicia.

El equipo se aseguró de proteger la privacidad y confidencialidad de las personas cuyos expedientes fueron revisados con fines de investigación de acuerdo con el principio de no maleficencia.

De acuerdo con el principio de autonomía se redactó la carta de consentimiento informado para solicitar la autorización para revisión de expedientes a la madre (Anexo 2), el cual no se utilizó; ya que se contó con la anuencia de la directora del hospital y el comité de ética en investigación para la revisión de expedientes.

También se firmó carta compromiso de privacidad y confidencialidad con la finalidad de hacernos responsables de la protección de los participantes y se solicitó por escrito la autorización para la revisión de expedientes a la directora del hospital, responsable sanitario del dicho nosocomio (Anexo 3 y 4).

El presente proyecto de investigación tiene dictamen de aprobado ante el comité local de investigación en salud y el comité de ética en investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social que avalan que este proyecto cuenta con el desarrollo metodológico y ético para su realización y su número de registro es: R-2020-1702-018. (Anexo 5).

Financiamiento y conflicto de intereses

No hubo fuentes externas de financiamiento, solo los recursos propios e infraestructura del Instituto Mexicano del Seguro Social para la atención médica de rutina de los pacientes incluidos en el presente estudio.

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

De enero a diciembre del año 2018 revisamos los expedientes del neonato y sus madres que recibieron atención del parto en el servicio de gineco obstetricia en el Hospital General Regional de Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos.

Los expedientes de los recién nacidos y sus madres que cumplieron con los criterios de inclusión y no inclusión fueron 134 recién nacidos.

La frecuencia de casos de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos con resultados de bilirrubina total sérica en la población estudiada fue del 36.57%. De acuerdo a los puntos de corte de bilirrubina total sérica por edad gestacional (guía NICE 2016 para ictericia neonatal), la hiperbilirrubinemia más frecuente en los expedientes revisados (n=134) fue la no significativa en un 63.43% (n=85); mientras que el 36.56% (n=49) de los recién nacidos presentó hiperbilirrubinemia significativa.

Las frecuencias de hiperbilirrubinemia significativa entre los recién nacidos pretérmino (<36SDG), pretérmino tardío (34-36.6SDG) y a término (≥37SDG) en la población estudiada fue del 33.33% (2 de 6), 47.37% (18 de 38), y 32.22% (29 de 90), respectivamente. (Resultados no mostrados)

En relación con las características generales de las madres por tipo de hiperbilirrubinemia del recién nacido (Tabla 1), no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables de estudio; excepto para la educación de la madre (valor de p=0.037), donde la categoría más frecuente fue la educación media superior y básica para las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa; mientras que para las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no significativa fue la educación superior.

Tabla 1. Características generales de la madre por tipo de hiperbilirrubinemia del recién nacido

Nombre de la variable	Hiperbilirrubinemia no significativa n=85 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Hiperbilirrubinemia significativa n=49 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Valor de p
Edad	27 (17.44)	28 (19.43)	0.630*
Lugar de origen			
Estado de Morelos	66 (77.65)	34 (69.39)	0.290†
Otros estados/ Extranjero	19 (22.35)	15 (30.61)	
Estado civil			
Vive con pareja	79 (92.94)	44 (89.80)	0.530‡
Vive sin pareja	6 (7.06)	5 (10.20)	
Educación			
Superior	28 (32.94)	8 (16.33)	0.037†
Media superior/Básica	57 (67.06)	41 (83.67)	
Ocupación			
Trabajo remunerado	51 (60)	30 (61.22)	0.889†
Trabajo no remunerado	34 (40)	19 (38.78)	
Hábitos			
Ninguno	71 (83.53)	42 (85.71)	0.738†
Alcoholismo y/o tabaquismo suspendido	14 (16.47)	7 (14.29)	
Inicio de vida sexual activa	18 (13.31)	18 (11.25)	0.420*
Datos faltantes	0	2	
Número de parejas sexuales	2 (1,8)	2 (1,44)	0.210*
Datos faltantes	1	3	

Obesidad			
Ausente	61 (75.31)	31 (72.09)	0.697†
Presente	20 (24.69)	12 (27.91)	
Estado de salud previo al embarazo			
Sin diagnóstico de enfermedad	69 (81.18)	39 (79.59)	0.823†
Con diagnóstico de alguna enfermedad	16 (18.82)	10 (20.41)	
Conocimiento de su grupo sanguíneo			
Lo conoce	68 (80.00)	39 (79.59)	0.955†
Lo desconoce	17 (20.00)	10 (20.41)	
Conocimiento del grupo sanguíneo del padre			
Lo conoce	43 (50.59)	20 (40.82)	0.275†
Lo desconoce	42 (49.41)	29 (59.18)	
Grupo sanguíneo interrogado			
AB positivo	1 (1.18)	2 (4.08)	0.922‡
A positivo	15 (17.65)	8 (16.33)	
B positivo	2 (2.35)	0 (0)	
O positivo	45 (52.94)	27 (55.10)	
O negativo	4 (4.71)	2 (4.08)	
B negativo	1 (1.18)	0 (0)	
Lo desconoce	17 (20.00)	10 (20.41)	
* Valor de p Wilcoxon-Mann-Whitney			
† Valor de p ji cuadrado			
‡ Valor de p exacta de Fisher			

Referente a las características generales de los padres por tipo de hiperbilirrubinemia del recién nacido (Tabla 2), no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables de estudio; excepto para los hábitos del padre y grupo sanguíneo del padre interrogado en la historia clínica materna (valor de $p=0.047$ para ambas variables), donde se observa una frecuencia mayor de padres que toma bebidas alcohólicas o fuma en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa respecto a los padres con hijos con hiperbilirrubinemia no significativa (50% vs 29.69%); así mismo se observa que el grupo sanguíneo más frecuente del padre fue el grupo O positivo para ambas hiperbilirrubinemias y que hasta en la mitad de los casos para ambas hiperbilirrubinemias la madre desconocía el grupo sanguíneo del padre (49.41% vs 59.18%).

Tabla 2. Características generales del padre por tipo de hiperbilirrubinemia del recién nacido			
Nombre de la variable	Hiperbilirrubinemia no significativa n=85 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Hiperbilirrubinemia significativa n=49 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Valor de p
Edad	29 (18,48)	31 (20,52)	0.453*
Educación			
Superior	15 (17.65)	8 (16.33)	0.845†
Media superior/Básica	70 (82.35)	41 (83.67)	
Ocupación			
Trabajo remunerado	79 (92.94)	49 (100)	0.085‡
Trabajo no remunerado	6 (7.06)	0 (0)	
Hábitos			
Ninguno	45 (70.31)	17 (50.00)	0.047†
Alcoholismo y/o tabaquismo	19 (29.69)	17 (50.00)	
Datos faltantes	21	15	
Estado de salud			
Sin diagnóstico de enfermedad	78 (91.76)	45 (91.84)	0.NS‡
Con diagnóstico de alguna enfermedad	7 (8.24)	4 (8.16)	

Grupo sanguíneo interrogado			
O negativo	0 (0)	1 (2.04)	0.047†
O positivo	30 (35.29)	15 (30.61)	
A positivo	13 (15.29)	2 (4.08)	
B positivo	0 (0)	1 (2.04)	
AB positivo	0 (0)	1 (2.04)	
Lo desconoce	42 (49.41)	29 (59.18)	
* Valor de p Wilcoxon-Mann-Whitney † Valor de p ji cuadrado ‡ Valor de p exacta de Fisher NS: No significativo			

Con respecto a las características generales de los recién nacidos por tipo de hiperbilirrubinemia (Tabla 3), no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables de estudio; excepto para reingreso del recién nacido, tratamiento con albumina y fototerapia profiláctica, donde se observa una frecuencia mayor de neonatos que reingresaron en el grupo de recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa respecto a los neonatos con hiperbilirrubinemia no significativa (44.90% vs 10.59%), así como una frecuencia mayor de recién nacidos que recibieron albumina en el grupo de recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa respecto a los neonatos con hiperbilirrubinemia no significativa (22.45% vs 7.06%); también se observa que casi una cuarta parte de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no significativa recibieron fototerapia profiláctica (23.53%) en comparación con un 2.04% del grupo con hiperbilirrubinemia significativa.

Tabla 3. Características generales de los recién nacidos por tipo de hiperbilirrubinemia

Nombre de la variable	Hiperbilirrubinemia no significativa n=85 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Hiperbilirrubinemia significativa n=49 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Valor de p
Edad gestacional (SDG)	39 (27,41)	38 (32,42)	0.205*
Sexo			
Femenino	32 (37.65)	17 (34.69)	0.732†
Masculino	53 (62.35)	32 (65.31)	
Apgar al minuto	8 (3,9)	8 (5,9)	0.130*
Apgar a los 5 minutos	9 (7,9)	9 (7,9)	0.143*
Silverman-Andersen a los 10 minutos	1 (0,6)	0 (0,4)	0.148*
Peso	2900 (950,4100)	2850 (1400,4225)	0.851*
Asfixia neonatal			
Ausente	61 (71.76)	37 (75.51)	0.638†
Presente	24 (28.24)	12 (24.49)	
Desequilibrio acido-base			
Sin desequilibrio o no amerito gasometría	45 (52.94)	30 (61.22)	0.352†
Acidosis	40 (47.06)	19 (38.78)	
Síndrome de dificultad respiratoria			
Ausente	35 (41.18)	24 (48.98)	0.381†
Presente	50 (58.82)	25 (51.02)	
Administración de Oxígeno			
Ausente	34 (40.00)	24 (48.98)	0.620†
Casco cefálico	24 (28.24)	11 (22.45)	
CPAP (Presión Positiva en la Vía Área)	19 (22.35)	8 (16.33)	
Ventilación mecánica	8 (9.41)	6 (12.24)	
Surfactante			
Ausente	77 (90.59)	44 (89.80)	NS‡
Presente	8 (9.41)	5 (10.20)	

Hemorragia neonatal			
Ausente	71 (83.53)	41 (83.67)	0.983†
Presente	14 (16.47)	8 (16.33)	
Grupo sanguíneo del recién nacido			0.150‡
O negativo	3 (4.00)	2 (4.17)	
O positivo	46 (61.33)	27 (56.24)	
A positivo	20 (26.67)	10 (20.83)	
B positivo	4 (5.33)	9 (18.75)	
AB positivo	2 (2.67)	0 (0)	
Grupo sanguíneo no realizado	10	1	
Reingreso del recién nacido			<0.0001†
Ausente	76 (89.41)	27 (55.10)	
Presente	9 (10.59)	22 (44.90)	
Administración de albumina			0.010†
Ausente	79 (92.24)	38 (77.55)	
Presente	6 (7.06)	11(22.45)	
Fototerapia profiláctica			<0.0001‡
Ausente	65 (76.47)	48 (97.96)	
Presente	20 (23.53)	1 (2.04)	
* Valor de p Wilcoxon-Mann-Whitney			
† Valor de p ji cuadrado			
‡ Valor de p exacta de Fisher			
NS: No significativo			

Acerca de los factores prenatales, natales y postnatales del recién nacido por tipo de hiperbilirrubinemia (Tabla 4), no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables de estudio, excepto para la alimentación del neonato, deshidratación neonatal y alta hospitalaria posnatal temprana ($p=0.003$, $p<0.0001$ y $p=0.004$, respectivamente), donde se observa una frecuencia mayor neonatos alimentados con leche materna en el grupo de recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa respecto a los neonatos con hiperbilirrubinemia no significativa (38.78% vs 17.65%); además de una frecuencia de deshidratación neonatal mayor en el grupo de recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa respecto a los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no significativa (48.98% vs 18.82%) y una frecuencia mayor de alta hospitalaria posnatal temprana en el grupo de recién nacidos con hiperbilirrubinemia significativa respecto a los recién nacidos con hiperbilirrubinemia no significativa (20.41% vs 4.71%). También a partir de dicha tabla es posible estimar la frecuencia de casos de hiperbilirrubinemia significativa con base en la clasificación según edad gestacional en los recién nacidos incluidos; encontrándose una frecuencia de hiperbilirrubinemia significativa del 45.45% para los recién nacidos pretérmino y del 32.22% para los recién nacidos de término o posttérmino.

Tabla 4. Factores prenatales, natales y postnatales del recién nacido por tipo de hiperbilirrubinemia			
Nombre de la variable	Hiperbilirrubinemia no significativa n=85 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Hiperbilirrubinemia significativa n=49 Frecuencias (%) Mediana (mínimo-máximo)	Valor de p
Edad materna avanzada			
Ausente	69 (81.18)	36 (73.47)	0.297†
Presente	16 (18.82)	13 (26.53)	
Multigesta (4 o más)			
Ausente	78 (91.76)	42 (85.71)	0.270†
Presente	7 (8.24)	7 (14.29)	

Primiparidad			
Ausente	48 (56.47)	29 (59.18)	0.760†
Presente	37 (43.53)	20 (40.82)	
Antecedente familiar de ictericia			
Presente	2 (2.35)	1 (2.04)	0.873‡
Primogénito	36 (42.35)	19 (38.78)	
No reportado en el expediente clínico	47 (55.29)	29 (59.18)	
Patología materna durante la gestación			
Ausente	59 (69.41)	35 (71.43)	0.806†
Presente	26 (30.59)	14 (28.57)	
Infección materna en el último trimestre			
Ausente	41 (48.24)	17 (34.69)	0.128†
Presente	44 (51.76)	32 (65.31)	
Medicamentos administrados a la madre			
Ninguno	10 (11.76)	5 (10.20)	0.637†
Medicamentos/unen a proteínas (85-95%)	16 (18.82)	13 (26.53)	
Medicamentos/deficiencia G6FDH	20 (23.53)	8 (16.33)	
Otros	39 (45.88)	23 (46.94)	
Antecedente de transfusión materna			
Ausente	84 (98.82)	46 (93.88)	0.138‡
Presente	1 (1.18)	3 (6.12)	
Abortos			
Ausente	66 (77.65)	33 (67.35)	0.191†
Presente	19 (22.35)	11 (32.65)	
Inducción con oxitocina			
Ausente	65 (76.47)	40 (81.63)	0.485†
Presente	20 (23.53)	9 (18.37)	
Ruptura prematura de membranas			
Ausente	57 (67.06)	33 (67.35)	0.973†
Presente	28 (32.94)	16 (32.65)	
Pinzamiento tardío del cordón			
Ausente	82 (96.47)	48 (97.96)	NS‡
Presente	3 (3.53)	1 (2.04)	
Hematomas			
Ausente	77 (90.59)	45 (91.84)	NS‡
Presente	8 (9.41)	4 (8.16)	
Edad gestacional del neonato (clasificación)			
Término/Postérmino	61 (71.76)	29 (59.18)	0.135†
Pretérmino	24 (28.24)	20 (40.82)	
Peso para la edad del neonato			
Eutrófico	67 (78.82)	37 (75.51)	0.434†
Hipotrófico	13 (15.29)	6 (12.24)	
Hipertrófico	5 (5.88)	6 (12.24)	
Transfusión eritrocitaria neonatal			
Ausente	81 (95.29)	44 (89.80)	0.287†
Presente	4 (4.71)	5 (10.20)	
Sepsis neonatal			
Ausente	48 (56.47)	31 (63.27)	0.441†
Presente	37 (43.53)	18 (36.73)	
Policitemia neonatal			
Ausente	71 (83.53)	39 (79.59)	0.567†
Presente	14 (16.47)	10 (20.41)	
Anemia neonatal			
Ausente	80 (94.12)	41 (83.67)	0.068‡
Presente	5 (5.88)	8 (16.33)	
Hemólisis neonatal			
Ausente	12 (100)	12 (75.00)	0.113†
Presente	0 (0)	4 (25.00)	
Datos faltantes	63	33	

Alimentación neonatal			
Mixta o fórmula	45 (52.94)	12 (24.49)	0.003†
Lactancia materna	15 (17.65)	19 (38.78)	
Ayuno	25 (29.41)	18 (36.73)	
Deshidratación neonatal			
Ausente	69 (81.18)	25 (51.02)	<0.0001†
Presente	16 (18.82)	24 (48.98)	
Medicamentos administrados al neonato			
Ninguno	27 (31.76)	20 (40.82)	0.252‡
Medicamentos (unión a proteínas 85-95%)	18 (21.18)	12 (24.49)	
Medicamentos (hemólisis en deficiencia G6FDH)	9 (10.59)	1 (2.04)	
Otros	31 (36.47)	16 (32.65)	
Ictericia temprana neonatal			
Ausente	80 (94.12)	43 (87.76)	0.209‡
Presente	5 (5.88)	6 (12.24)	
Incompatibilidad ABO			
Ausente	73 (85.88)	37 (75.51)	0.132†
Presente	12 (14.12)	12 (24.49)	
Incompatibilidad Rh			
Ausente	80 (94.12)	47 (95.92)	NS‡
Presente	5 (5.88)	2 (4.08)	
Alta hospitalaria posnatal temprana (<24horas)			
Ausente	81 (95.29)	40 (79.59)	0.004†
Presente	4 (4.71)	10 (20.41)	
* Valor de p Wilcoxon-Mann-Whitney † Valor de p ji cuadrado ‡ Valor de p exacta de Fisher NS: No significativo			

Para el modelo de regresión logística simple (Tabla 5 modelo crudo) no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las variables de incluidas en el modelo; excepto para alimentación del recién nacido, educación de la madre, deshidratación neonatal y alta hospitalaria posnatal temprana. Para estimar la asociación entre hiperbilirrubinemia significativa y los factores asociados clínicamente relevantes a esta, se realizó un modelo de regresión logística múltiple ajustado por alimentación del recién nacido, edad gestacional, ictericia temprana, educación de la madre, incompatibilidad ABO, incompatibilidad al Rh, deshidratación y alta hospitalaria posnatal temprana (Tabla 5 modelo ajustado).

Observando en este modelo que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos alimentados con leche materna y ayuno es 4.69 y 3.39 veces la posibilidad de aquellos alimentados de forma mixta o con formula respectivamente; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Para la clasificación según edad gestacional del neonato en el modelo ajustado se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos pretérmino es 4.35 veces la posibilidad de aquellos neonatos de término o postérmino; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

También se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos con ictericia temprana es 5.24 veces la posibilidad de aquellos que no la presentaron; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Para la educación de la madre en el modelo ajustado se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en madres con educación media superior o básica es 1.71 veces la posibilidad de aquellos neonatos cuyas madres tienen una educación superior; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Así mismo se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos con policitemia es 3.59 veces la posibilidad de aquellos que no la presentaron; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Para incompatibilidad al sistema AB0 y al sistema Rh se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos con incompatibilidad con el grupo sanguíneo de su madre es 1.63 y 1.41 veces la posibilidad de aquellos neonatos sin incompatibilidad respectivamente; siendo esta asociación estadísticamente no significativa.

También se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos con deshidratación es 5.82 veces la posibilidad de aquellos que no la presentaron; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Para el caso del modelo ajustado para alta hospitalaria posnatal temprana del recién nacido se observa que la posibilidad de que el recién nacido presente hiperbilirrubinemia significativa contra no presentarla en aquellos neonatos con alta hospitalaria posnatal temprana es 6.41 veces la posibilidad de aquellos neonatos que no la presentaron; siendo esta asociación estadísticamente significativa.

A partir del modelo ajustado presentado (Tabla 5) se observa que los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos fueron: alta hospitalaria posnatal temprana, ictericia temprana, lactancia materna, edad gestacional menor de 37 SDG, policitemia, ayuno y educación materna.

Tabla 5. Factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del HGR c/MF No 1 de Cuernavaca, Morelos.						
Alimentación del recién nacido	Modelo crudo n=134			Modelo ajustado n=134		
	RM	p	IC95%	RM	p	IC95%
Mixta o Formula	1.00	-	-	1.00	-	-
Lactancia materna	4.75	0.001	1.87-12.03	4.69	0.014	1.36-16.12
Ayuno	2.70	0.027	1.12-6.50	3.39	0.039	1.06-10.84
Clasificación según edad gestacional del neonato						
Término/Postérmino	1.00	-	-	1.00	-	-
Pretérmino	1.75	0.137	0.83-3.67	4.35	0.013	1.36-13.97
Ictericia temprana (<24horas)						
Ausente	1.00	-	-	1.00	-	-
Presente	2.23	0.205	0.64-7.74	5.24	0.035	1.12-24.43
Educación de la madre						
Superior	1.00	-	-	1.00	-	-
Medio superior/Básica	1.36	0.040	1.01-1.82	1.71	0.007	1.15-2.54

Policitemia						
Ausente	1.00	-	-	1.00	-	-
Presente	1.30	0.568	0.52-3.20	3.59	0.042	1.04-12.33
Incompatibilidad ABO						
Ausente	1.00	-	-	1.00	-	-
Presente	1.40	0.136	0.89-2.19	1.63	0.123	0.87-3.04
Incompatibilidad al Rh						
Ausente	1.00	-	-	1.00	-	-
Presente	0.82	0.654	0.35-1.91	1.41	0.484	0.53-3.79
Deshidratación						
Ausente	1.00	-	-	1.00	-	-
Presente	4.14	<0.0001	1.89-9.03	5.82	0.001	2.01-16.85
Alta hospitalaria posnatal temprana (<24horas)						
Ausente	1.00	-	-	1.00	-	-
Presente	5.19	0.008	1.53-17.60	6.41	0.021	1.31-31.28
Modelo ajustado: alimentación del recién nacido, edad gestacional, ictericia temprana, educación de la madre, incompatibilidad ABO, incompatibilidad al Rh, deshidratación y alta hospitalaria posnatal temprana.						
Valor de p regresión logística simple y múltiple, respectivamente.						

DISCUSIÓN

La frecuencia de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos con resultados de bilirrubina total sérica en el año 2018 en la población estudiada fue de 36.57%.

El presente análisis revela que la frecuencia de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos con resultados de bilirrubina total sérica en el año 2018 en la población estudiada fue más alta que la reportada a nivel mundial (36.57% vs 10.5%). (8) y en México por Gallegos-Dávila y colaboradores (36.57% vs 17%) (12) y Najera-Gandarilla y colaboradores (3% vs 17%) (13); cuya diferencia posiblemente podría explicarse como consecuencia de que nuestro hospital es un centro de concentración de embarazos de alto riesgo en población derechohabiente en el estado de Morelos; dado que no contamos con estudios previamente realizados en nuestro hospital, no es posible comparar dicha frecuencia con estudios previos.

Los hallazgos más importantes de este estudio mostraron que los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos en el Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos para el año 2018 fueron: alta hospitalaria posnatal temprana, ictericia temprana, lactancia materna, edad gestacional menor de 37 SDG, policitemia, ayuno y educación materna; tres de ellos previamente reportados por la guía NICE 2016 para ictericia neonatal (1) como los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa a nivel mundial y por lo tanto esperados desde nuestra hipótesis de trabajo (ictericia temprana, lactancia materna y edad gestacional menor de 37 SDG).

Sin embargo, no fue posible estimar la asociación entre hiperbilirrubinemia significativa con antecedentes familiares de ictericia y hemólisis debido a la falta de reportes médicos y resultados de laboratorio, respectivamente; factores fuertemente asociados con hiperbilirrubinemia significativa en la literatura (23, 34-36), por lo que no es posible descartar la posibilidad de que dichos factores sean importantes en nuestra población de estudio.

No obstante, los principales factores de riesgo encontrados en nuestra población son consistentes con la evidencia disponible y cuentan con un sustento biológico reportado en la literatura. (9, 37)

El presente estudio mostró una fuerte asociación entre alta hospitalaria posnatal temprana del recién nacido con hiperbilirrubinemia significativa (RM ajustado:6.41 IC95%:1.31-31.28), lo cual es consistente con lo reportado por otros autores como Jones E. y colaboradores (38), que observaron que el alta hospitalaria posnatal temprana aumenta el número de recién nacidos que reingresan al hospital en los primeros 28 días siguientes al parto por morbilidad neonatal como: ictericia, deshidratación e infecciones.

Este estudio mostró una fuerte asociación entre deshidratación del recién nacido con hiperbilirrubinemia significativa (RM ajustado:5.82 IC95%:2.01-16.85), información consistente con lo reportado por otros autores como Parra-Moronatti P. y colaboradores (23) (RM ajustado:1.98 IC95%:1.09-3.58), y cuya asociación podría explicarse por la ingesta insuficiente de leche materna (asociada a ictericia/hiperbilirrubinemia, hipernatremia/deshidratación e hipoglucemia), o al aumento de las pérdidas insensibles especialmente a través de la piel o el tracto respiratorio.(39)

Los resultados de este estudio muestran asociación entre ictericia temprana del recién nacido con hiperbilirrubinemia significativa, lo cual es consistente con lo reportado por Newman y colaboradores (34) que observaron que la posibilidad de presentar hiperbilirrubinemia significativa en aquellos neonatos con ictericia temprana es mayor que en aquellos que no la presentan (RM ajustado:5.24, IC95%:1.12-24.43) vs RM ajustado:7.3, IC95%:2.8-19.0); y cuyos factores relacionados a esta, son la incompatibilidad de grupo sanguíneo AB0 o Rh, defectos de la membrana del eritrocito (esferocitosis hereditaria), deficiencias enzimáticas (deficiencia de G6PD) y hemoglobinopatías; causas frecuentes de hemólisis en el recién nacido. (18)

En la población estudiada, los resultados muestran una asociación positiva entre lactancia materna con hiperbilirrubinemia significativa, hallazgo reportado por varios autores previamente en varios estudios (34, 35, 40, 41) , no obstante la etiopatogenia continua siendo incierta hasta el momento, sin embargo una de la hipótesis más aceptadas se basa en que la leche materna contiene β -glucuronidasa, que desconjuga la bilirrubina a nivel intestinal, aumentando su reabsorción y con ello la circulación enterohepática de la bilirrubina no conjugada que ocasiona su elevación a nivel sérico; al que se suma otros factores asociados a la lactancia materna como la deshidratación por mala técnica de lactancia en primíparas y/o producción insuficiente de la madre en recién nacidos pretérmino, lo que conduce a una disminución de la ingesta calórica del recién nacido y por lo tanto del tránsito intestinal que retrasa la expulsión de meconio, dejando más expuesta la bilirrubina conjugada a la acción de la β -glucuronidasa. (42)

Al igual que en esta investigación, varios estudios han encontrado una fuerte asociación entre la edad gestacional menor de 37 SDG con hiperbilirrubinemia significativa, información reportada por varios autores previamente en varios estudios (17, 35, 36, 40, 41), dicha asociación podría explicarse principalmente por un incremento en la producción de bilirrubina no conjugada, debido a la inmadurez hepática en la captación y conjugación de la bilirrubina, además del incremento en la circulación enterohepática como consecuencia de la inmadurez intestinal y retraso en la alimentación enteral. (43)

En este estudio se encontró que los recién nacidos que cursaron con policitemia tienen mayor posibilidad de presentar hiperbilirrubinemia significativa, estos hallazgos son consistentes con los estudios de Asefa Guesh y colaboradores (RM ajustado:3.59, IC95%:1.04-12.33 vs RM ajustado:7.32, IC95%: 2.51-21.311) donde esta asociación podría explicarse por una mayor hemólisis extravascular como consecuencia de una mayor carga eritrocitaria. (44)

Adicionalmente, se encontró que los recién nacidos que fueron sometidos a ayuno transitorio por indicación médica tienen mayor posibilidad de presentar hiperbilirrubinemia significativa, lo cual es consistente con el estudio de Villalobos-Alcazar y colaboradores (45) (RM ajustado:3.39, IC95%:1.06-10.84 vs RM: 3.75, IC95%:1.63-9.43) y cuya asociación podría explicarse por un aumento de la bilirrubina no conjugada por el ayuno al haber un descenso importante en la motilidad intestinal que favorece la absorción de la bilirrubina no conjugada a este nivel e incrementa su concentración a nivel sérico; al que se suma otros factores asociados al ayuno (dificultad respiratoria, prematurez, enterocolitis necrosante, sepsis, etc.) que de manera conjunta podrían estar incrementando la posibilidad de presentar hiperbilirrubinemia significativa. (46)

La educación materna como factor asociado con hiperbilirrubinemia significativa en nuestro medio es un hallazgo relevante del presente estudio (RM ajustado:1.71, IC95%:1.15-2.54) y es consistente con el estudio de Seidman y colaboradores (47), donde encontraron que por cada incremento de un año en la educación de la madre se disminuye un 20% la posibilidad de presentar hiperbilirrubinemia en el recién nacido (RM ajustada: 0.8, IC95%:0.7-0.9). Esta asociación de acuerdo con Ogunlesi y colaboradores puede deberse al mayor conocimiento materno sobre ictericia neonatal en madres con educación superior, que contribuye a la búsqueda oportuna de atención médica.(48)

En el presente estudio no se encontró asociación para algunos factores que ha sido reportados previamente como factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa como: incompatibilidad al sistema ABO y Rh, hematomas, sepsis, bajo peso al nacer, oxitocina durante el parto, edad materna avanzada, primiparidad, anemia, medicamentos y patología materna durante el embarazo (Diabetes, Hipertensión, preeclampsia etc.); estos resultados podría explicarse en parte por el alto porcentaje de madres y recién nacidos con comorbilidades en el grupo de hiperbilirrubinemia no significativa, a la aplicación de la inmunoglobulina anti D a las madres en riesgo, al uso de fototerapia profiláctica y al tamaño de muestra. (17)

Así mismo, los estimadores de la regresión encontrados en el modelo ajustado y el análisis bivariado podrían estar subestimando la verdadera asociación entre dichos factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa, por el uso de fototerapia profiláctica en nuestra población (15.67%).

Este estudio cuenta con algunas limitaciones que deben ser consideradas para su interpretación y extrapolación de los resultados.

La primera es que en dicho estudio no fueron reportados en su mayoría por el médico pediatra factores clínicamente relevantes como el antecedente de ictericia en hermanos que requirió tratamiento con fototerapia y/o exanguinotransfusión; además de que no fueron realizados estudios de laboratorio que apoyaran el diagnóstico de anemia hemolítica del recién nacido por incompatibilidad al sistema

ABO y/o isoinmunización al sistema Rh y hemolisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).

La segunda limitación fue la falta de medición de bilirrubina total sérica en recién nacidos aparentemente sanos y la depuración rápida de expedientes de recién nacidos sanos o sin complicaciones en el archivo clínico de nuestro hospital (expedientes con una antigüedad de 2 años), contribuyendo muy probablemente a la inclusión de una proporción más alta de recién nacidos enfermos o con complicaciones en el grupo de hiperbilirrubinemia no significativa; al no encontrarse dichos expedientes en el archivo clínico del hospital para su revisión y la falta de acceso a estos una vez que han sido depurados del archivo clínico (Figura 1).

La tercera limitación fue que en el archivo clínico de nuestro hospital no se permite la revisión de expedientes de muertes maternas y neonatales con fines de investigación, por tratarse de casos médico legales; razón por la cual dichos binomios no fueron incluidos en nuestro estudio al no encontrarse en el archivo clínico para su revisión; sin embargo, con la finalidad de que sean tomadas en consideración para la interpretación de nuestros resultados, se consultó en el archivo clínico el número de defunciones neonatales ocurridas en el año 2018 en nuestro hospital (n=30); sin embargo no contamos con información suficiente que nos permita saber si estas defunciones estaban relacionadas con el evento en estudio.

Y la última limitación identificada fue que al tratarse de un estudio transversal que consistió en la revisión de fuentes secundarias que no fueron diseñadas con fines de investigación la calidad de la información recabada e instrumentos de medición utilizados para la identificación de las distintas variables incluidas en el estudio, no cuenta con un control de calidad estricto que asegure la falta de error en la clasificación y/o medición de las variables estudiadas, razón por la cual no se puede descartar estos; sin embargo este estudio con este diseño permite la generación de hipótesis con la finalidad de establecer posibles relaciones causales que pueden ser comprobadas con otro diseño de estudio que cumpla con dicho objetivo y en el cual se tomen en cuenta los principios éticos que subyacen a toda investigación médica.

A pesar de que nuestro estudio consistió en la revisión de fuentes secundarias que no fueron diseñadas con fines de investigación, una fortaleza en nuestro estudio fue la historia clínica pediátrica del recién nacido implementada en nuestro hospital, la cual nos permitió recabar la mayor parte de los factores prenatales y natales de los recién nacidos; incluyendo variables del padre no reportadas en estudios previos.

Otra fortaleza en nuestro estudio fue la revisión exhaustiva de la literatura de los factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa a priori, lo que condujo a la revisión intencionada de los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en los expedientes clínicos revisados.

Una fortaleza relevante es que se efectuó la revisión minuciosa de los datos en los expedientes clínicos de la madre, del recién nacido y el expediente clínico electrónico de primer y segundo nivel, que nos permitió recabar la mayor información disponible acerca de los datos prenatales, natales y posnatales del binomio.

El presente proyecto de investigación es el primer estudio realizado en nuestro hospital que reporta la frecuencia de hiperbilirrubinemia significativa y los principales factores asociados a esta, en nuestra población, por lo que este estudio exploratorio ayudará en la mejora en la atención médica de recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal identificando las posibles áreas de oportunidad derivadas del presente estudio.

El alta hospitalaria posnatal temprana, así como el desconocimiento de la frecuencia y los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del HGR C/MF No. 1 de Cuernavaca Morelos probablemente ha contribuido a que recién nacidos en riesgo de presentar hiperbilirrubinemia significativa, no hayan sido identificados de manera oportuna en nuestro hospital, lo que ha favorecido que casi la mitad de ellos reingrese con algún grado de hiperbilirrubinemia significativa, con el consiguiente riesgo de desarrollar falla respiratoria aguda con muerte del recién nacido o bien disfunción neurológica inducida por bilirrubina con secuelas post-ictéricas crónicas graves como el kernicterus. Por lo que es necesario difundir la información encontrada y continuar investigando el resto de los factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en nuestra población que no fueron reportados en nuestro estudio por falta de reportes médicos y/o laboratorios, así como realizar investigaciones futuras en nuestra población para estimar la prevalencia del espectro del desorden del kernicterus e identificar factores de susceptibilidad genética a la neurotoxicidad por bilirrubina, para prevenir la discapacidad en este grupo de pacientes y establecer medidas preventivas desde la etapa prenatal para prevenir la hiperbilirrubinemia significativa y su neurotoxicidad.

Así mismo al no disponer de análisis de sangre maternos y neonatales de rutina y de detección universal para algunas enfermedades hereditarias en nuestro hospital, varias intervenciones de bajo costo deberían ser implementadas a corto plazo en nuestro hospital con la finalidad de evitar la discapacidad en este grupo de pacientes como: la educación de los padres y el personal sanitario sobre los factores asociados a hiperbilirrubinemia y los riesgos de daño neurológico inducido por la bilirrubina, evitar la exposición a los factores desencadenantes de la hemólisis desde la etapa prenatal y el seguimiento adecuado de los recién nacidos después del parto. (49)

CONCLUSIONES

- La frecuencia de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos con resultados de bilirrubina total sérica en el año 2018 en la población estudiada fue del 36.57%.
- Los principales factores asociados con hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos en nuestra población fueron: el alta hospitalaria posnatal temprana, la ictericia temprana, la lactancia materna, la edad gestacional menor de 37 SDG, la policitemia, el ayuno y la educación materna.

ANEXOS

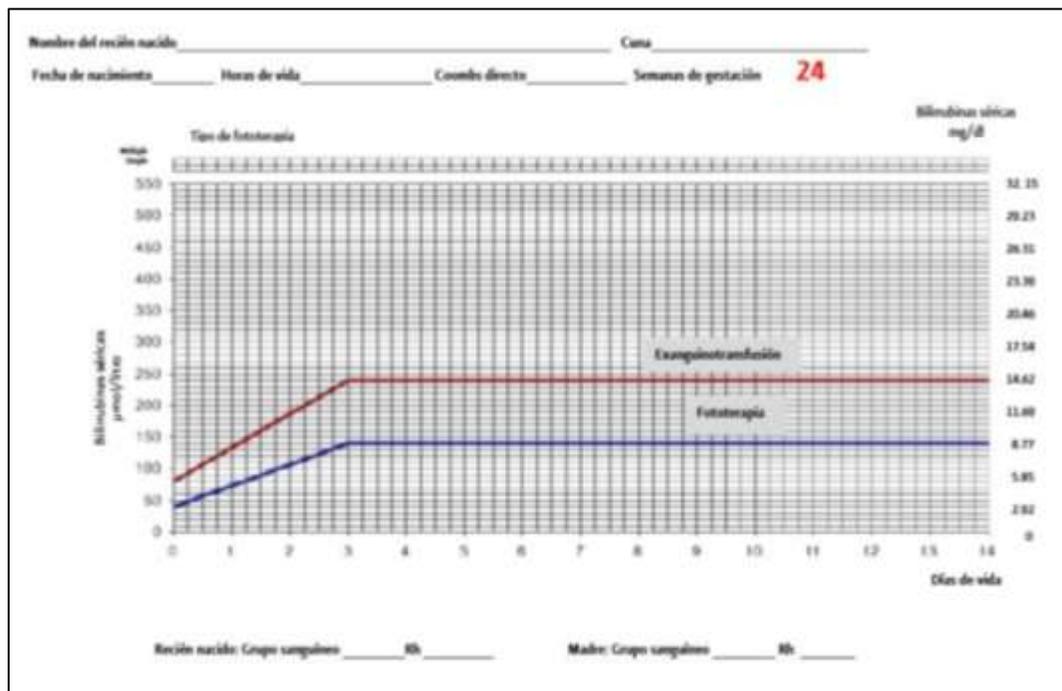
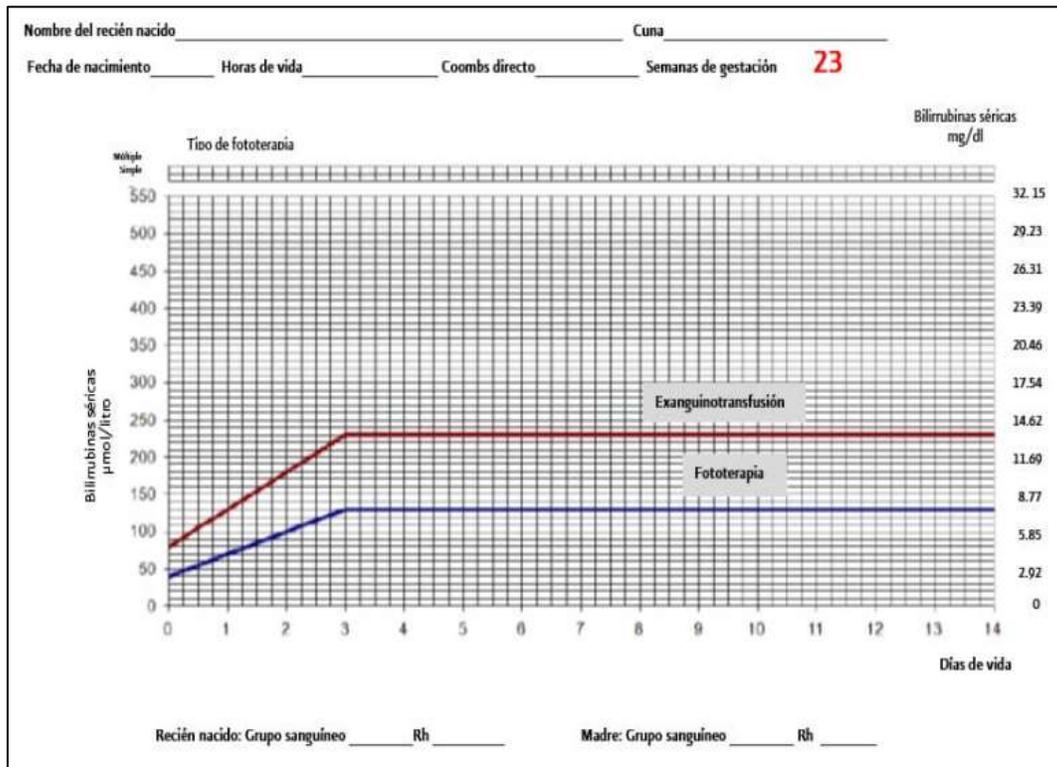
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Consenso para el Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia en Recién Nacidos de 38 semanas de edad gestacional o más

Consenso para el Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia en Recién Nacidos De 38 semanas de edad gestacional o más								
Edad en horas	Nivel de bilirrubinas							
	µmol/litro	mg/dl	µmol/litro	mg/dl	µmol/litro	mg/dl	µmol/litro	mg/dl
0					> 100	> 5.85	> 100	> 5.85
6	> 100	> 5.85	> 112	> 6.55	> 125	> 7.31	> 150	> 8.77
12	> 100	> 5.85	> 125	> 7.31	> 150	> 8.77	> 200	> 11.69
18	> 100	> 5.85	> 137	> 8.01	> 175	> 10.23	> 250	> 14.62
24	> 100	> 5.85	> 150	> 8.77	> 200	> 11.69	> 300	> 17.54
30	> 112	> 6.55	> 162	> 9.47	> 212	> 12.39	> 350	> 20.46
36	> 125	> 7.31	> 175	> 10.23	> 225	> 13.15	> 400	> 23.39
42	> 137	> 8.01	> 187	> 10.93	> 237	> 13.86	> 450	> 26.31
48	> 150	> 8.77	> 200	> 11.69	> 250	> 14.62	> 450	> 26.31
54	> 162	> 9.47	> 212	> 12.39	> 262	> 15.32	> 450	> 26.31
60	> 175	> 10.23	> 225	> 13.15	> 275	> 16.08	> 450	> 26.31
66	> 187	> 10.93	> 237	> 13.86	> 287	> 16.78	> 450	> 26.31
72	> 200	> 11.69	> 250	> 14.62	> 300	> 17.54	> 450	> 26.31
78			> 262	> 15.32	> 312	> 18.24	> 450	> 26.31
84			> 275	> 16.08	> 325	> 19.00	> 450	> 26.31
90			> 287	> 16.78	> 337	> 19.70	> 450	> 26.31
96 +			> 300	> 17.54	> 350	> 20.46	> 450	> 26.31
Acción a realizar	↓		↓		↓		↓	
	Repetir medición en 6-12 horas		Valorar individualmente la pertinencia de iniciar fototerapia Repetir medición de bilirrubinas en 6 horas		▪ Iniciar fototerapia		Realizar exanguinotransfusión, a menos que el nivel de bilirrubinas caiga por abajo del umbral, mientras se prepara el procedimiento	

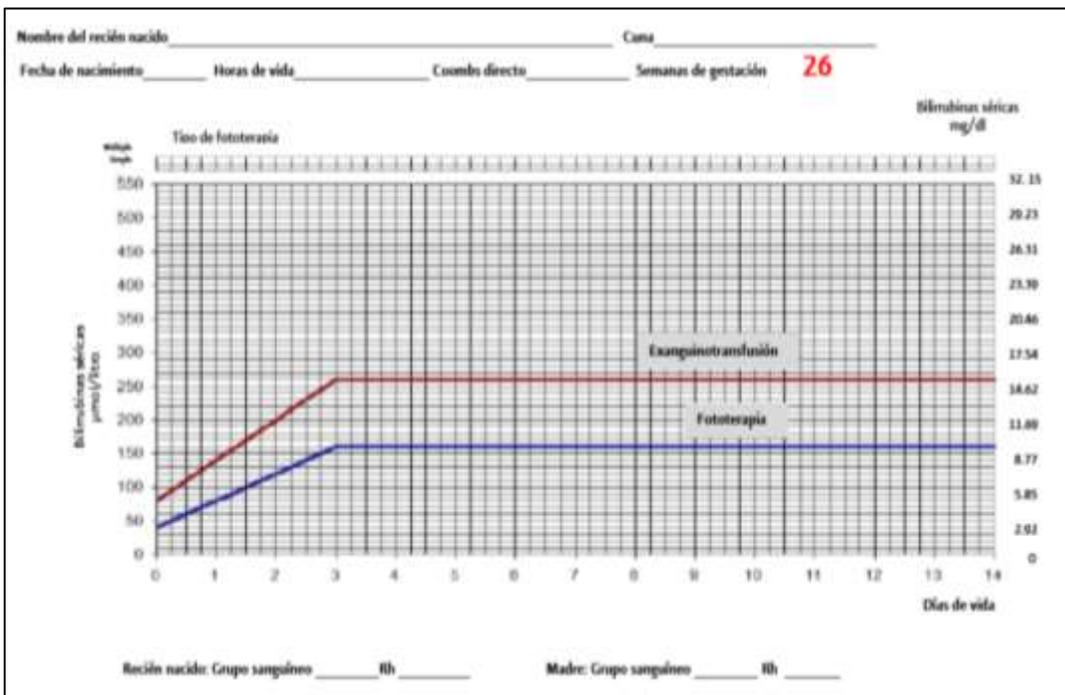
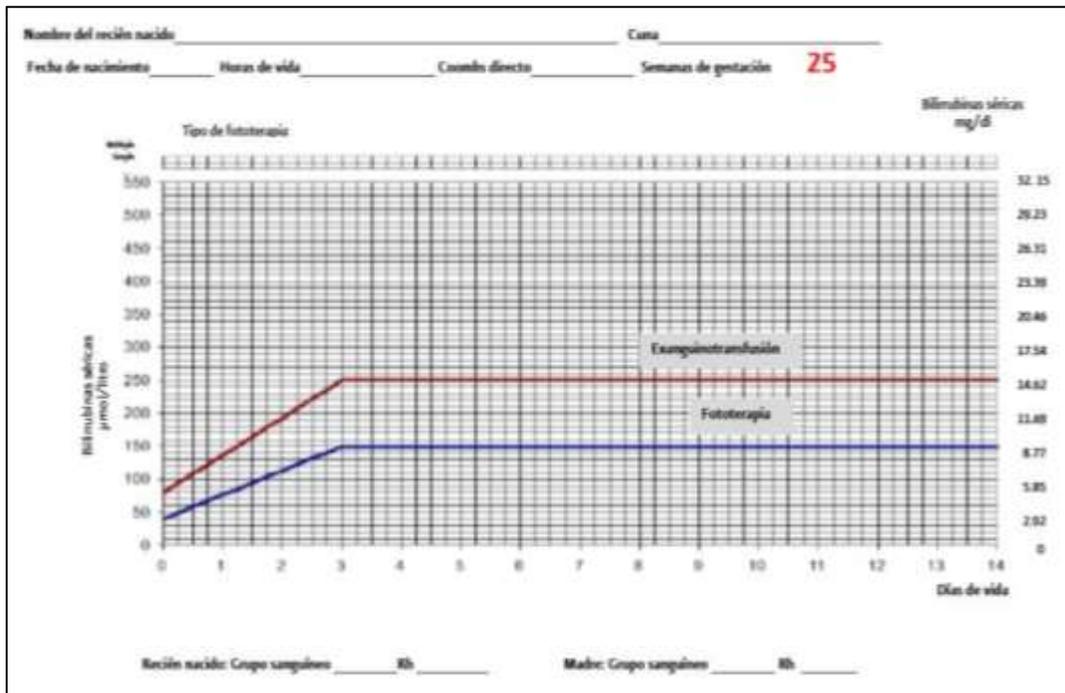
* La conversión de µmol/L a mg/dL se realizó con la siguiente formula: $\mu\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dL}$

Fuente: Modificada de NICE Neonatal jaundice, 2016

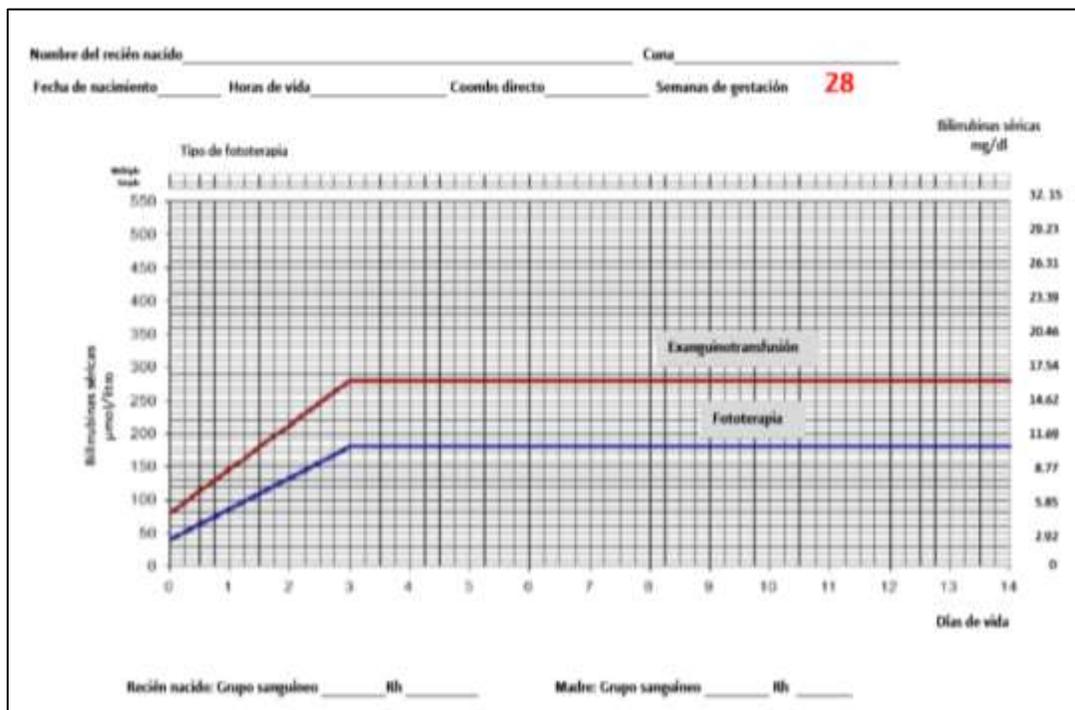
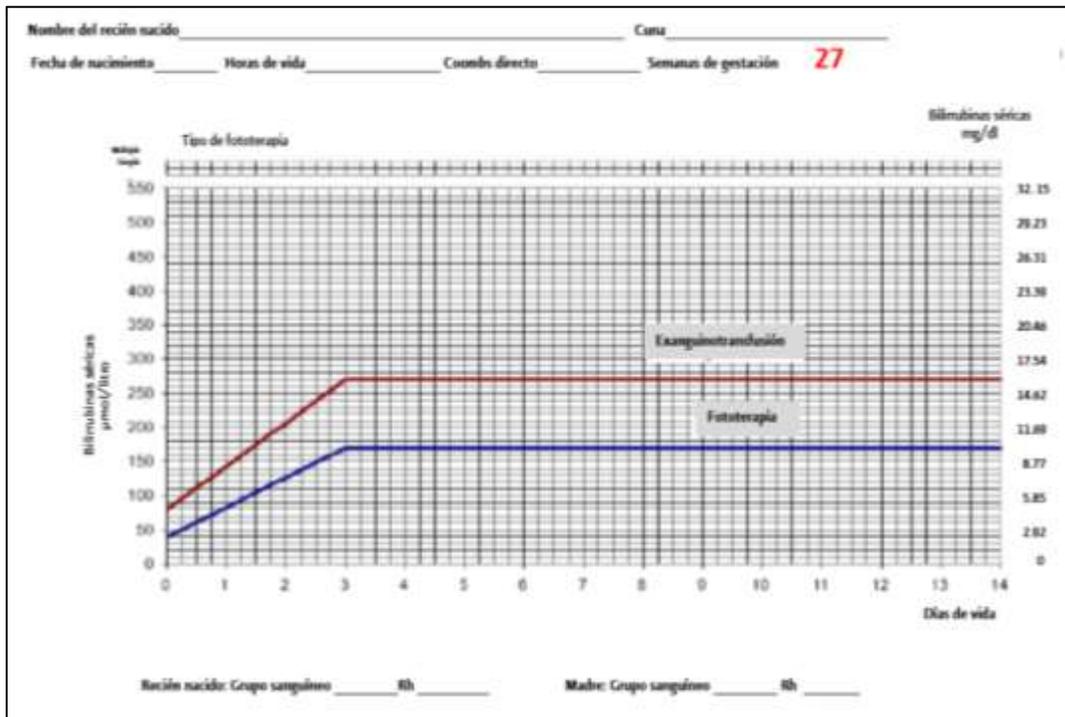
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



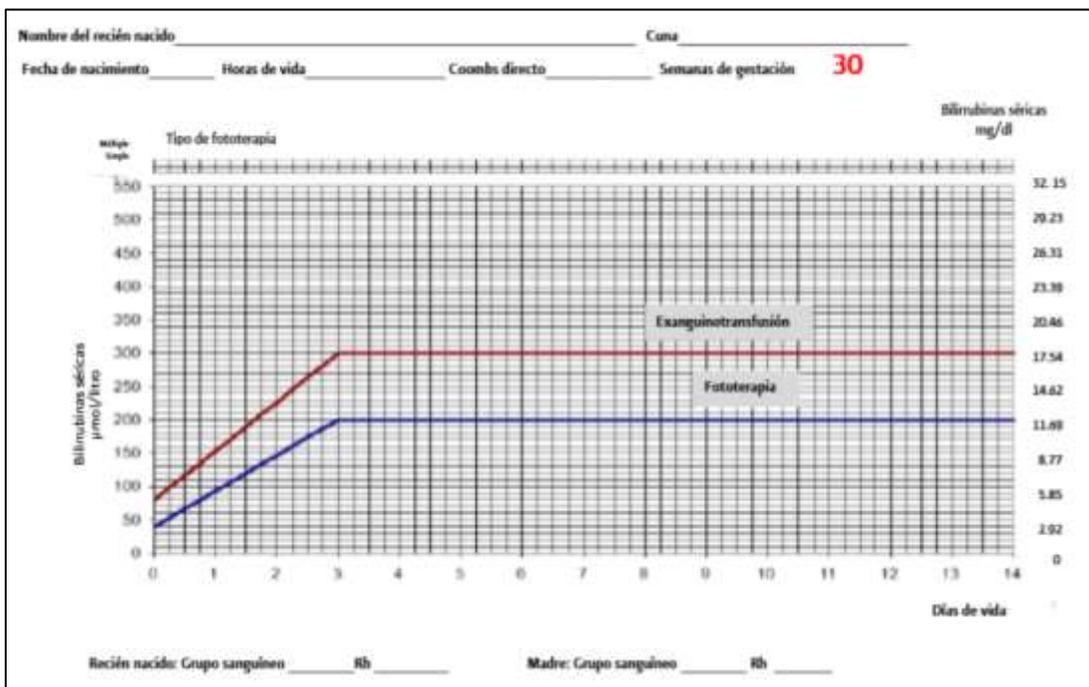
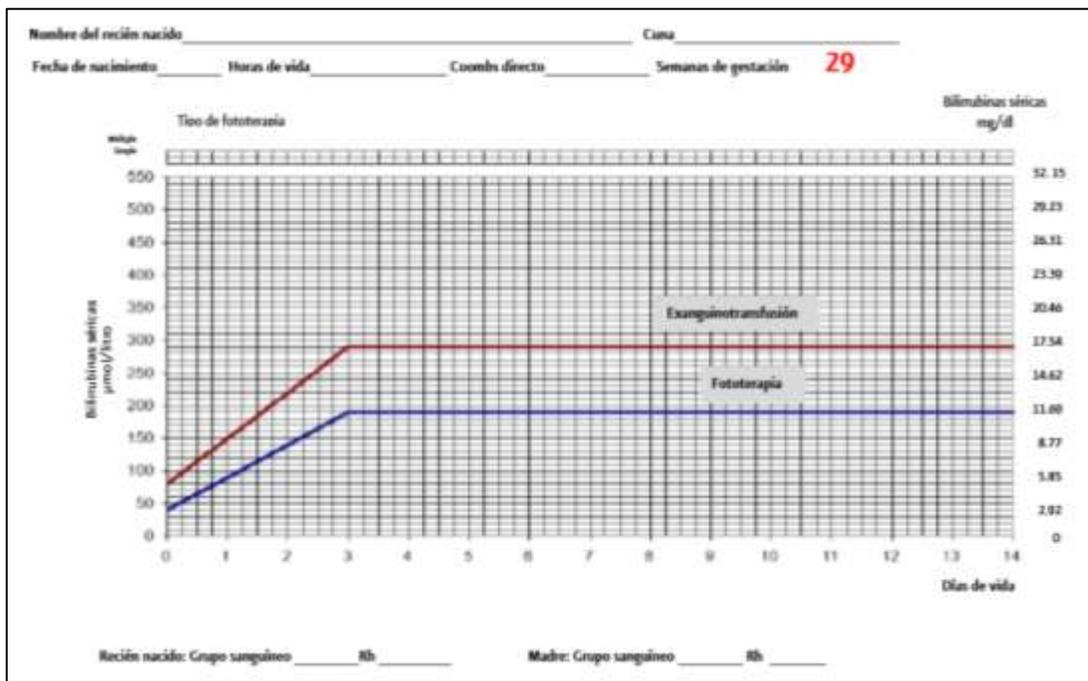
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



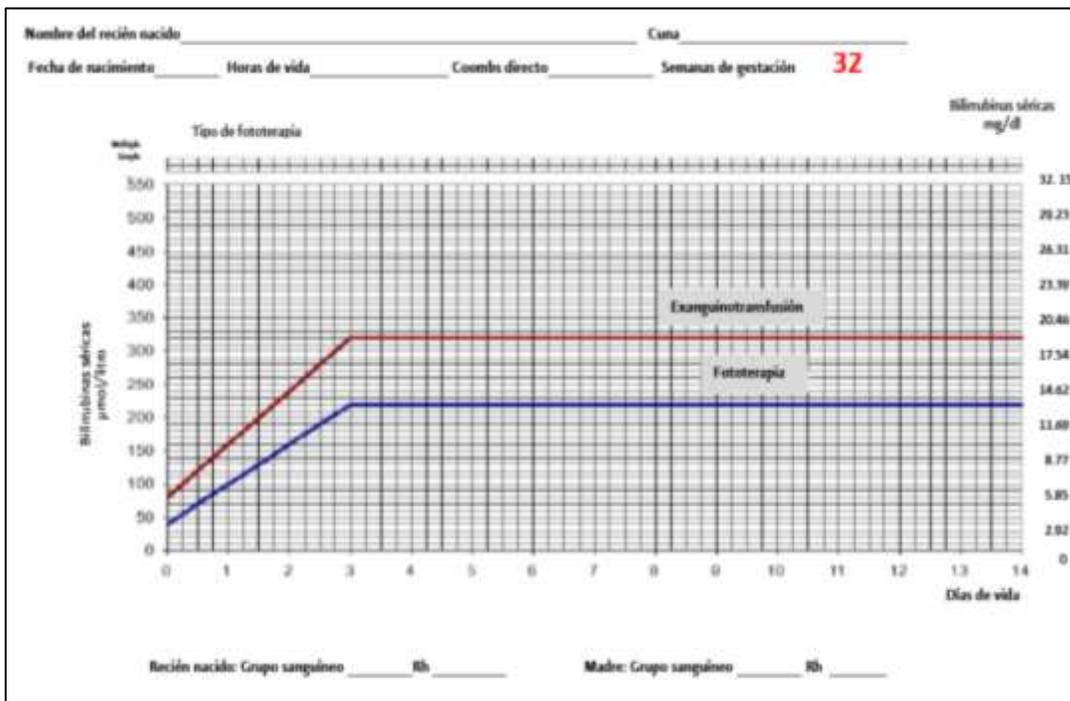
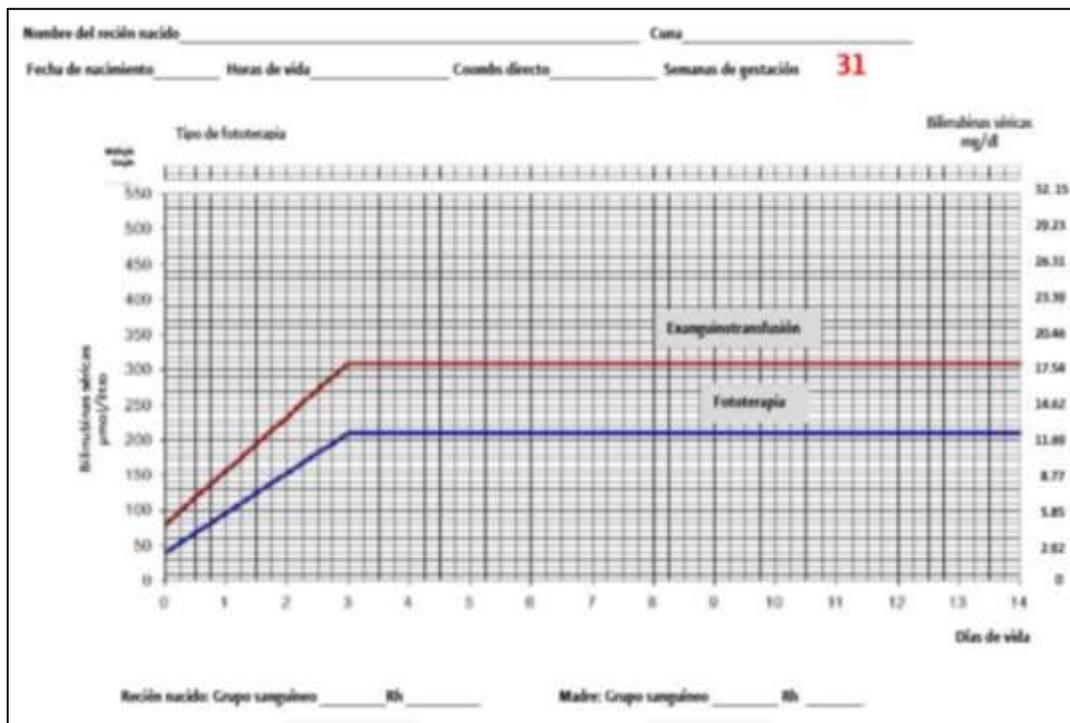
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



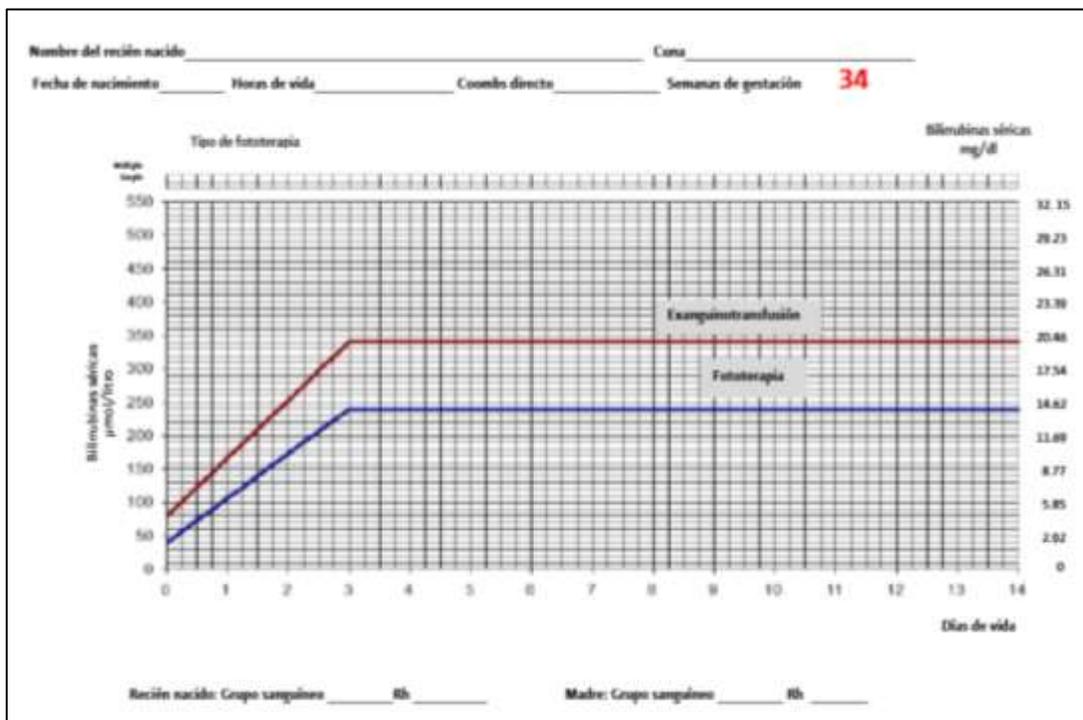
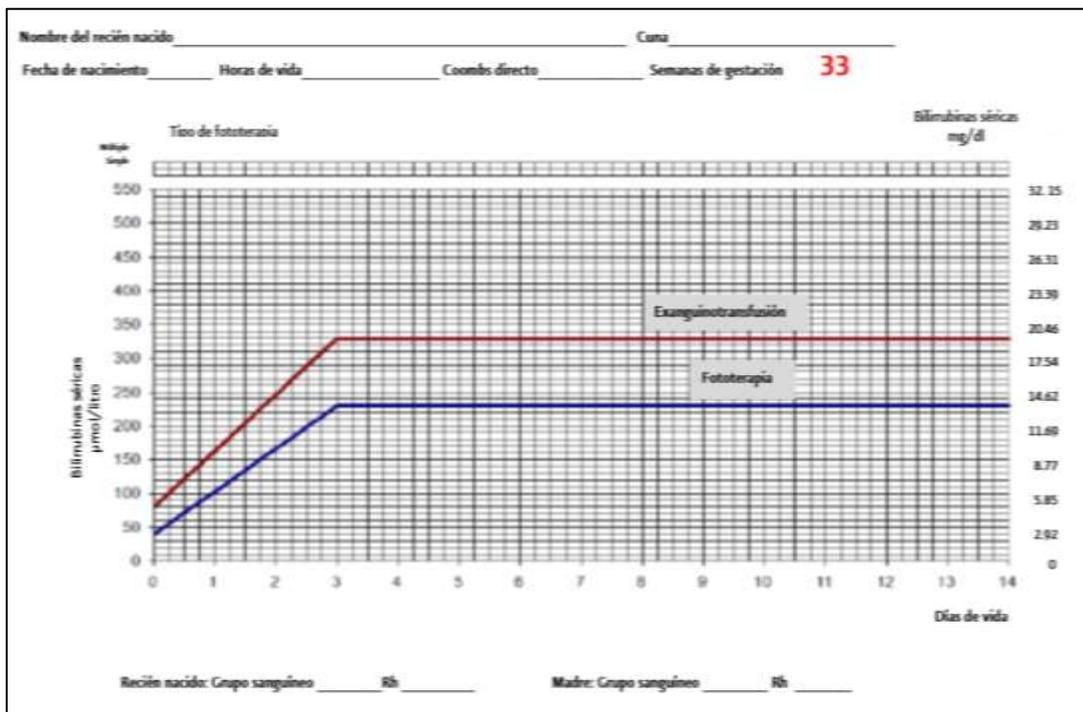
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



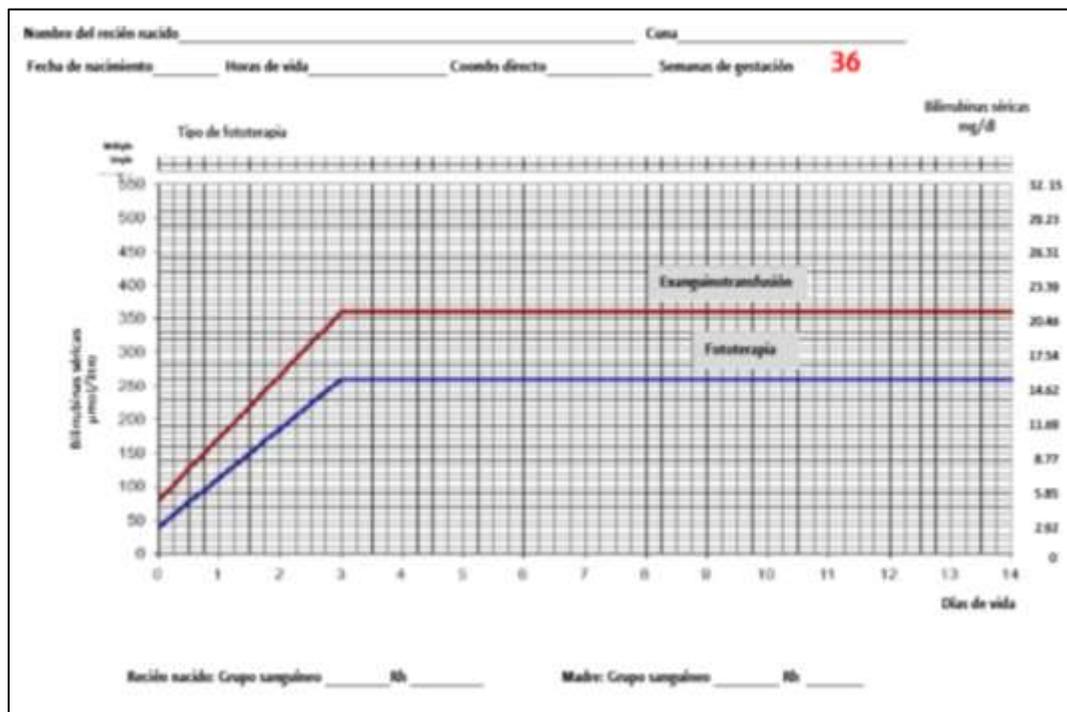
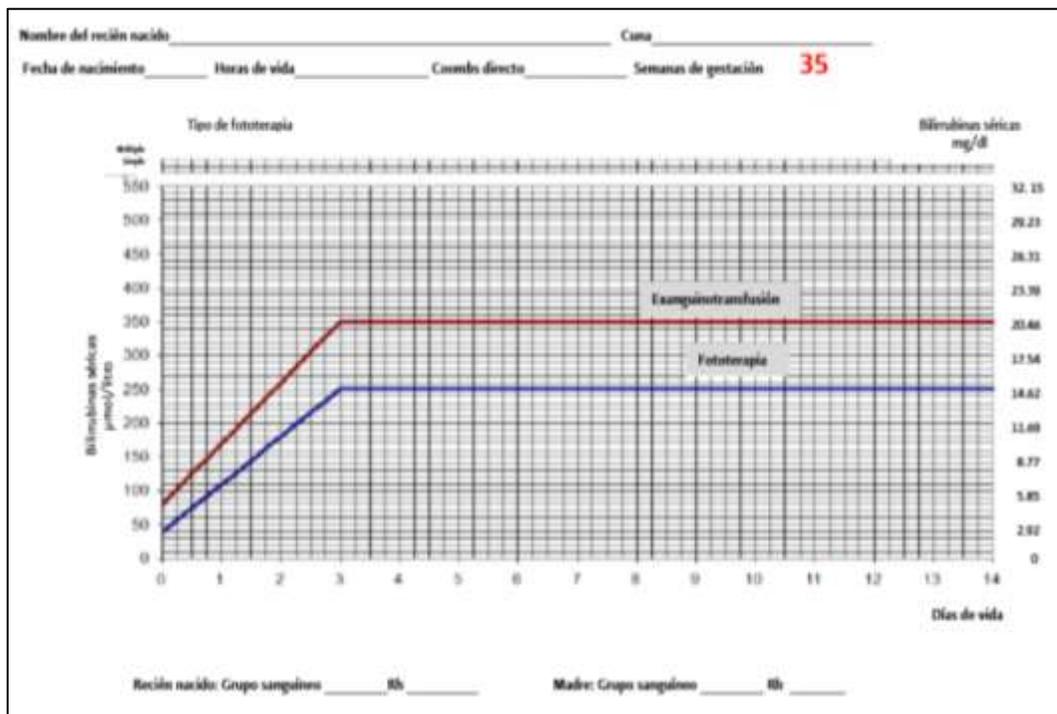
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



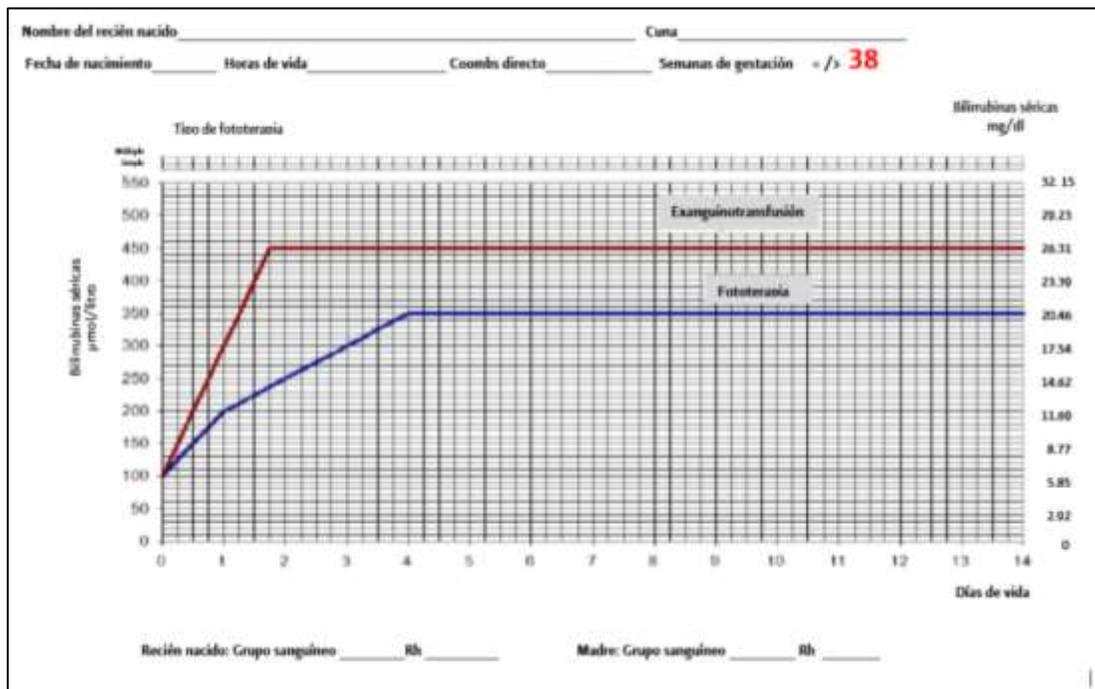
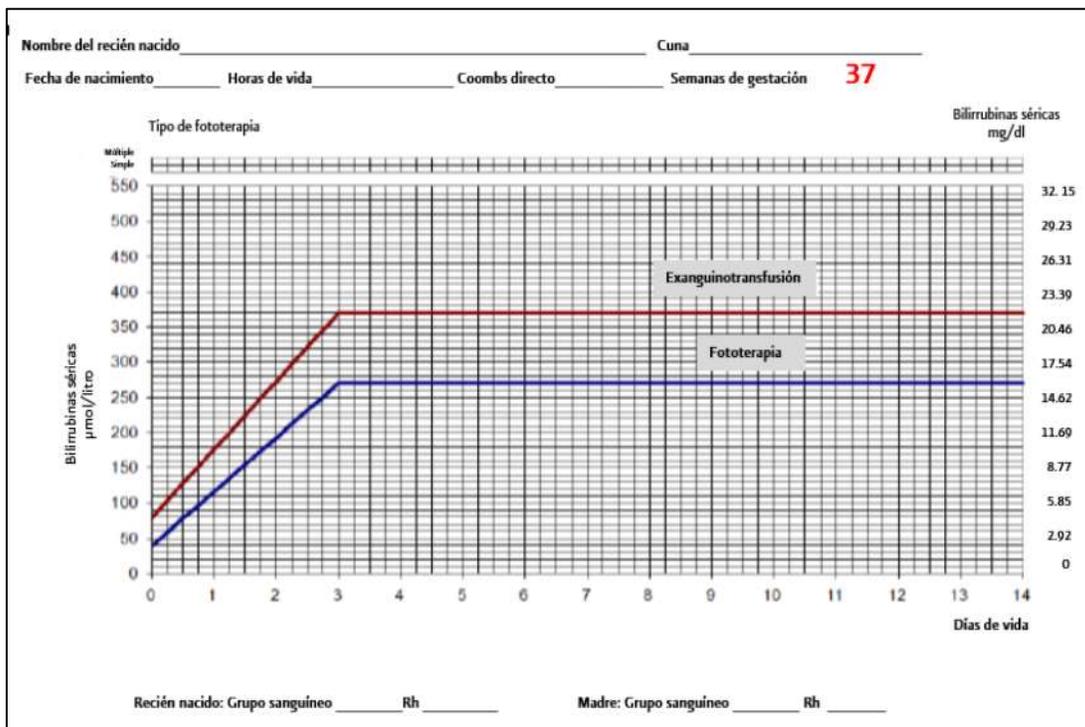
Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



Anexo 1. Valores de bilirrubina significativa guía NICE 2016 (Guía de Práctica Clínica-IMSS-262-19): Gráficas para Tratamiento de Hiperbilirrubinemia por Semana de Edad Gestacional. La conversión de $\mu\text{mol/L}$ a mg/dl se realizó con la siguiente formula: $\text{mol/L} / 17.104 = \text{mg/dl}$



Anexo 2. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
Hospital General Regional 1 con Medicina Familiar 1
(HGR1 c/MF1)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REVISIÓN DE EXPEDIENTES CON FINES DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	“Prevalencia y principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos”
Patrocinador externo:	No aplica
Lugar y fecha:	Cuernavaca, Morelos a del mes de de 2020
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>La coloración amarilla de la piel en el recién nacido se conoce como ictericia neonatal y se presenta en el 60% de los recién nacidos a término y en el 80% de los recién nacidos prematuros. Esta coloración, se debe a una sustancia conocida como bilirrubina, que cuando se eleva a niveles peligrosamente altos (hiperbilirrubinemia) pueden causar daño cerebral. Razón por la cual es importante conocer el número de casos (prevalencia) y cómo es que la bilirrubina da lugar a daño cerebral permanente en algunos casos y en otros no, para poder prevenir en el futuro la enfermedad y su discapacidad.</p> <p>Objetivo: Determinar la prevalencia y los principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa con base en las guías NICE 2016 para ictericia neonatal, en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca, Morelos en el año 2018 y 2019.</p>
Procedimientos:	<p>Queremos pedirle su autorización para revisar el expediente de usted y de su hijo(a) con la finalidad de obtener información sobre los factores asociados a la hiperbilirrubinemia que requiere tratamiento. En caso de aceptar participar usted y su hijo (a) en este estudio deseamos expresarle lo siguiente:</p> <p>Se le solicitara la autorización de usted para revisar el expediente de usted y su hijo bajo la presente carta de consentimiento informado.</p> <p>Se solicitará la autorización de la directora médica del hospital para poder revisar su expediente. Se solicitarán al jefe de laboratorio clínico sus resultados de bilirrubina sérica de su hijo y los resultados de laboratorio que pudieran explicar la razón por la cual su hijo presento la coloración amarilla que requirió tratamiento: como Biometría hemática, gasometría, serología infecciosa, examen general de orina, química sanguínea, cultivos, tiempos de coagulación, resultado de tamiz neonatal, perfil hormonal, etc. El expediente y los resultados de laboratorio de usted y de su hijo (a) son confidenciales y solo tendrá acceso a esta información los investigadores.</p> <p>La solicitud del expediente de usted y de su hijo, se realizará en una sola ocasión en el archivo clínico y se devolverá de manera inmediata tras recolectar los antecedentes que pudieran explicar la coloración amarilla de su hijo como: antecedentes gineco obstétricos, antecedentes de enfermedades, vía de nacimiento, antecedentes de trauma neonatal o dificultad para respirar de su hijo (a), peso y talla al nacimiento, edad gestacional, lactancia materna exclusiva, tiempo de aparición de la ictericia, antecedentes familiares de coloración amarillenta en los hermanos o familiares cercanos, etc.</p>
Posibles riesgos y molestias:	No existe ningún riesgo o molestia para usted o su hijo (a), solo la inquietud que le pudiera ocasionar la revisión de la información de sus expedientes, para la cual el equipo de investigación estará en la disposición de responder a cualquier duda sobre este tema antes de que firme usted el consentimiento informado y además para su tranquilidad el equipo de investigación está comprometido en salvaguardar la privacidad y confidencialidad de su información, si usted decide participar.
Posibles beneficios que recibirá al participar en	Queremos hacerle saber, que usted y su hijo (a) no recibirá ningún beneficio compensación directa al participar en el estudio; sin embargo, la información del expediente de usted y de su hijo (a) serán de

el estudio:	utilidad para conocer el número de casos y factores asociados al incremento de bilirrubina que requiere tratamiento en nuestra población e identificar de manera oportuna a los niños que están en riesgo.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados de la investigación serán presentados en cartel, y podrá consultarlos después de dos años en el tercer piso del Hospital en la Coordinación de Educación en Salud del Hospital. La revisión de expedientes para la identificación de factores asociados a la coloración amarilla de su hijo (a) y valores de bilirrubina significativos será solamente con fines de investigación.
Participación o retiro:	La autorización para la revisión del expediente de usted y de su hijo (a) es absolutamente voluntaria. Si en algún momento decide ya no participar y negar la autorización para la revisión de su expediente se eliminará su registro de la base de datos. Así mismo queremos hacerle saber que su autorización para participar en este estudio, no condiciona de ninguna manera la atención médica o servicios dentro del IMSS, para usted o su hijo (a).
Privacidad y confidencialidad:	Sus datos personales e identificación de usted y de su hijo (a) serán confidenciales y se mantendrán en secreto durante la investigación, su información será resguardada por el investigador principal bajo cifrado electrónico por un tiempo mínimo de cinco años. Usted y su hijo (a) serán identificados (as) mediante un número de folio y no por su nombre en la base de datos de la investigación y tras la difusión de los resultados obtenidos (en tesis, carteles, foros de investigación o artículos científicos) se privilegiará siempre la confidencialidad de la información acorde a los lineamientos éticos vigentes.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

() No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio

() Si acepto que mi familiar o representado participe en el estudio

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

- Investigadores:
- Dra. Maribel Sánchez Solorio, Médica Patóloga clínica, Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Morelos y Alumna de Maestría en Ciencias Médicas por la UNAM, Teléfono: 5549214547, Correo electrónico: ikoln16mari@gmail.com
 - Dr. en C. Cidronio Albavera Hernández, Médico Familiar, Adscrito a la Delegación IMSS, Morelos Cuernavaca, Morelos, Teléfono: 777 161 1896 Correo electrónico: cidalbavera@gmail.com
 - Dra. Sarahi Rodríguez Rojas, Médica pediatra, Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Morelos, Teléfono: 777 2702619, Correo electrónico: sarahirodriguez79@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos de usted y de su hijo como participantes de este proyecto de investigación usted podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 17028 del Hospital General Zona con Medicina Familiar No. 5 del IMSS: Dirección: Blvd. Lázaro Cárdenas s/n, Col. Centro, Municipio de Zacatepec de Hidalgo, Morelos. Tels.: 734 34 724 31, 734 34 78 509, 734 34 72 549. Correo electrónico: comitedeetica.17028hgz5@gmail.com

Nombre y firma de la madre o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013

Anexo 3. Solicitud de autorización de revisión de expedientes.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN MORELOS**

Cuernavaca Morelos, 31 de marzo de 2020.

Dra. Delia Gamboa Guerrero
Directora del HGR C/MF No 1

ASUNTO: SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE REVISIÓN DE EXPEDIENTES

La que suscribe Médica no Familiar Maribel Sánchez Solorio adscrita al HGR C/MF No 1, solicito sea autorizado el acceso a los expedientes clínicos de mujeres y expediente del recién nacido, que hayan sido atendidas en el servicio de tococirugía por parto vaginal y cesárea en el periodo 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2019.

El objetivo de la revisión de los expedientes es con la finalidad de realizar el estudio de investigación titulado "Prevalencia y principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos", que será sometido a la aprobación del comité local de investigación y al comité de ética, el trabajo esta basado en los principios éticos vigentes.

El equipo de investigación se compromete a respetar la confidencialidad y privacidad de los datos, comprometiendonos a hacer uso de la información con fines de investigación, sin identificar a los pacientes, adquirimos el compromiso de jamás revelar la identidad de los participantes en ninguna publicación que surja del presente protocolo.

Sin más por el momento y esperando contar con respuesta favorable, reciba un cordial saludo.



Atentamente:
M.E. Maribel Sánchez Solorio
Médica no Familiar adscrita al HGR C/MF No 1
Matrícula: 98376140
Teléfono: 5549214547
Correo: koln16mari@gmail.com



Anexo 4. Carta compromiso de privacidad y confidencialidad

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACIÓN MORELOS

Cuernavaca Morelos, 31 de marzo de 2020.

Dra. Della Gamboa Guerrero
Directora del HGR C/MF No. 1

ASUNTO: CARTA COMPROMISO DE PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Protocolo de investigación: "Prevalencia y principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos"

Los procedimientos que serán llevados a cabo se realizarán con base en el Reglamento de la Ley General de Salud (LGS) en materia de investigación para la salud con base en:

Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Esta investigación se considera sin riesgo para los participantes, de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, En el TÍTULO SEGUNDO "De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos" en su Capítulo I, Artículo 17, párrafo I, que a la letra dice: "Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta".

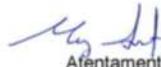
Con base en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos estipula en el apartado 12, de la citada norma, versa sobre la "información implicada en investigaciones" y especifica que:

"12.1. La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría de Salud, será clasificada como confidencial.

12.2. Los integrantes de los comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.3. Los investigadores y los integrantes de los comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento donde se realice investigación, deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia".

Con fundamento en la legislación y normativa antes descrita, se asume el compromiso formal de guardar total y absoluta confidencialidad de cada uno de los datos que se obtengan de la revisión de expedientes clínicos para fines de la presente investigación. Mismos que se resguardarán bajo cifrado electrónico por el investigador principal por un tiempo mínimo de cinco años.



Atentamente:

M.E. Maribel Sánchez Solorio
Médica no Familiar adscrita al HGR C/MF No. 1
Matrícula: 98376140
Teléfono: 5549214547
Correo: ikoln16mari@gmail.com



Anexo 5. Dictamen de aprobado ante el comité local de investigación en salud y el comité de ética en investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1702.
H GRAL ZONA -MF- NUM 5

Registro COFEPRIS 17 CI 17 031 050

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 17 CEI 001 20190121

FECHA Martes, 26 de mayo de 2020

M.E. MARIBEL SANCHEZ SOLORIO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia y principales factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos vivos del Hospital General Regional con Medicina Familiar No. 1 de Cuernavaca Morelos** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2020-1702-018

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Juan Carlos Velázquez Dímas
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1702

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neonatal jaundice. NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. ; May 2010. Since original publication this guideline has been partially updated: on October 2016.
2. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;162:272-85.
3. Mazzi Gonzales de Prada E. Hiperbilirrubinemia neonatal. *Revista de la sociedad Boliviana de Pediatría.* 2005;44(1):26-35.
4. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int.* 2008;28(5):592-605.
5. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6398-407.
6. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011.
7. Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. Unbound (Free) Bilirubin: Improving the Paradigm for Evaluating Neonatal Jaundice. *Clinical Chemistry.* 2009;55(7):1288-99.
8. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khatry SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, et al. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health.* 2013;18(11):1317-28.
9. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2018;2(8):610-20.
10. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatric Research.* 2013;74(1):86-100.
11. Maisels MJ. Bilirubin: On Understanding and Influencing its Metabolism in the Newborn Infant. *Pediatr Clin North Am.* 1972;19(2):447-501.
12. Gallegos-Dávila JA, Rodríguez-Balderrama I, Rodríguez-Bonito R, Abrego-Moya V, Rodríguez-Camelo G. Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en un hospital universitario. *Medicina Universitaria.* 2009;11(45):226-30.
13. Najera Gandarilla G. Frecuencia de hiperbilirrubinemia neonatal [Theses]. TESIUNAM: Universidad Nacional Autónoma de México; 1998.
14. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(2):129-39.
15. Silva K, Trejo M, González I, Amieva M, Pérez L, Parra G, et al. Valores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y su repercusión en el número de sospechas de tamiz neonatal. *Acta Pediátrica de México.* 2018;39:47.
16. Newman TB. Universal Bilirubin Screening, Guidelines, and Evidence. *Pediatrics.* 2009;124(4):1199-202.
17. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117229.
18. Vera MGÑ. Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. *Revista Médica Panacea.* 2019;7.
19. Campbell Wagemann S, Mena P. Hiperbilirrubinemia severa en Recién Nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas. *Revista Chilena de Pediatría.* 2019;90(3):267.
20. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med.* 2020;23(2):128-40.

21. Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel MD, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Pérez Muñuzuri A, Rite Gracia S, Ruiz Campillo CW, et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. *Anales de Pediatría*. 2017;87(5):294.e1-.e8.
22. Bhutani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates. *Clinics in Perinatology*. 2016;43(2):215-32.
23. Parra Moronatti P. Hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría. TESIUNAM: Universidad Nacional Autónoma de México; 2010.
24. Palacio Polo PP. Hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en el Instituto Nacional de Pediatría : estudio retrospectivo del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2013 [Theses]. TESIUNAM: Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
25. Rebollar-Rangel JA, Escobedo-Torres P, Flores-Nava G. Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2017;84(3):88-91.
26. Falcão AS, Silva RFM, Fernandes A, Brito MA, Brites D. Influence of hypoxia and ischemia preconditioning on bilirubin damage to astrocytes. *Brain Research*. 2007;1149:191-9.
27. Riordan SM, Bittel DC, Le Pichon J-B, Gazzin S, Tiribelli C, Watchko JF, et al. A Hypothesis for Using Pathway Genetic Load Analysis for Understanding Complex Outcomes in Bilirubin Encephalopathy. *Frontiers in Neuroscience*. 2016;10(376).
28. Shapiro SM. Definition of the Clinical Spectrum of Kernicterus and Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction (BIND). *Journal of Perinatology*. 2005;25(1):54-9.
29. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010;15(3):157-63.
30. Cadena GA, De la Teja ÁE, Soto BJ, Guzmán MA, Ocampo AF. Hiperbilirrubinemia neonatal como causa de pigmentaciones dentarias intrínsecas. Presentación de dos casos. *Acta Pediátrica de México*. 2002;23:123-7.
31. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric Neurology*. 2003;29(5):410-21.
32. Ahlfors CE. Bilirubin–Albumin Binding and Free Bilirubin. *Journal of Perinatology*. 2001;21(1):S40-S2.
33. Lai NM, Gerard JP, Ngim CF, Kamar AA, Chen KH. The Association between Serum Bilirubin and Kernicterus Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2021;118(6):654-64.
34. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(11):1140-7.
35. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr*. 2008;153(2):234-40.
36. Lee BK, Le Ray I, Sun JY, Wikman A, Reilly M, Johansson S. Haemolytic and nonhaemolytic neonatal jaundice have different risk factor profiles. *Acta Paediatrica*. 2016;105(12):1444-50.
37. Bhutani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L. Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *Journal of Perinatology*. 2010;30(1):S6-S15.
38. Jones E, Stewart F, Taylor B, Davis PG, Brown SJ. Early postnatal discharge from hospital for healthy mothers and term infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(6).
39. Wilde VK. Breastfeeding Insufficiencies: Common and Preventable Harm to Neonates. *Cureus*. 2021;13(10):e18478.

40. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121(1):e170-9.
41. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009;29(9):612-7.
42. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

43. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(6):F455-F8.
44. Asefa GG, Gebrewahid TG, Nuguse H, Gebremichael MW, Birhane M, Zereabruk K, et al. Determinants of Neonatal Jaundice among Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Unit in Public General Hospitals of Central Zone, Tigray, Northern Ethiopia, 2019: a Case-Control Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4743974.
45. Villalobos Alcázar G, Guzmán Bárcenas J, González Pérez V, Rojas Hernández A. Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en una unidad de cuidados intermedios del recién nacido. *Perinatol Reprod Hum*. 2001;15(3):181-7.
46. Ramachandrappa A, Jain L. Health issues of the late preterm infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(3):565-77, Table of Contents.
47. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laor A, Revel-Vilk S, Stevenson DK, et al. Predicting the risk of jaundice in full-term healthy newborns: a prospective population-based study. *J Perinatol*. 1999;19(8 Pt 1):564-7.
48. Ogunlesi TA, Abdul AR. Maternal knowledge and care-seeking behaviors for newborn jaundice in Sagamu, Southwest Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2015;18(1):33-40.
49. Greco C, Arnolda G, Boo NY, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology*. 2016;110(3):172-80.