

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA EN RECIÉN
NACIDOS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA DEL
PERIODO DEL 1/º. ENERO 2022 AL 31 DICIEMBRE 2022”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. VALERIA AURORA BORRAJO MERCADO

DR. HECTOR MANUEL ESPARZA LEDEZMA
DIRECTOR DEL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA

DRA. ALBA ROCÍO BARRAZA LEÓN
DIRECTOR DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN
Y CALIDAD DEL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA

DRA. ERIKA MATILDE MARTÍNEZ CARBALLO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA
SUBESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

**DR. EDGAR ALONSO MONROY
ZUÑIGA**
DIRECTOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA. JUNIO DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA EN RECIÉN
NACIDOS HOSPITALIZADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA DEL
PERIODO DEL 1/º. ENERO 2022 AL 31 DICIEMBRE 2022”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. VALERIA AURORA BORRAJO MERCADO

HERMOSILLO, SONORA. JUNIO DE 2023

Dedicatoria:

Este trabajo va dedicado primeramente a mis hijas Montserrat y Mia Natalia que son mi principal motivación. Gracias por aguantar tantos días sin mamá, por esos abrazos llenos de amor al salir de las guardias y simplemente gracias por elegirme como su mamá, prometo siempre dar mi mejor versión para ustedes y caminar junto a ustedes en cada paso.

A mi esposo Carlos Omar por apoyarme desde el principio de esta aventura, por alentarme siempre a superarme y a dar lo mejor de mi. Gracias por cuidar de nuestras hijas los días en que no estaba en casa, por no dejarme caer y por no rendirte conmigo.

Gracias infinitas a mi suegra Luz María, por dejar toda su vida en Hidalgo para venir a apoyarnos en el cuidado de nuestras princesas y por amarlas tanto. Gracias por no dejarme sola nunca y por ser tan paciente.

También quiero agradecer a mis compañeros de residencia, Bere, Flor, Felipe y José Manuel, porque en ellos encontré una nueva familia y unos excelentes compañeros, no me pudo haber tocado mejor generación. Son excelentes personas y médicos y estoy muy segura que serán grandes neonatólogos y estarán llenos de éxitos.

A mis maestros que nos tuvieron paciencia y que fueron parte de nuestra formación. Estoy eternamente agradecida de que se hayan cruzado en mi camino y estoy completamente segura que tomé la mejor decisión al llegar al HIES para realizar mi subespecialidad.

Al HIES y a todos los que conocí en él, me los llevo en el corazón.

Índice

Resumen.....	1
Summary.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	4
Definición.....	4
Epidemiología.....	4
Metabolismo de la bilirrubina.....	5
Factores de riesgo.....	7
Presentación clínica.....	8
Diagnóstico diferencial.....	10
Enfermedad hemolítica del recién nacido.....	11
Incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO.....	12
Enfermedad hemolítica isoimmune Rh.....	12
Deficiencias enzimáticas.....	13
Anomalías en la membrana de los glóbulos rojos.....	14
Otros diagnósticos a descartar.....	15
Kernicterus.....	17
Tratamiento de la hiperbilirrubinemia.....	17
Fototerapia.....	17
Exanguinotransfusión.....	20
Inmunoglobulina endovenosa.....	22
Planteamiento del problema.....	22
Pregunta de investigación.....	23
Justificación.....	23
Objetivos.....	24
Objetivo general.....	24
Objetivos específicos.....	24
Metodología.....	25

Resultados.....	28
Discusión.....	34
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	38

Resumen: La hiperbilirrubinemia neonatal es una condición frecuente en los recién nacidos, siendo una de las principales causas de atención hospitalaria en los neonatos con hasta el 60-70% de ingresos hospitalarios. Cuando un recién nacido presenta valores elevados de bilirrubina puede presentar daño neurológico, por lo que la detección y tratamiento oportunos de la hiperbilirrubinemia es de vital importancia.

Objetivo: Describir las características clínicas y de tratamiento de los recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia severa hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora del 1 de enero al 31 de diciembre del 2022.

Material y métodos: Es un estudio tipo observacional, descriptivo, tipo serie de casos, el cual se llevó a cabo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora por revisión de datos en expedientes del archivo clínico, en el año 2022, de pacientes hospitalizados en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por diagnóstico de hiperbilirrubinemia, a quienes se les confirmó dicho diagnóstico mediante una toma de muestra de sangre para comprobar niveles altos de bilirrubina, mismos que fueron percentilados de acuerdo a edad gestacional y peso. Se estudiaron variables maternas y del recién nacido, tomando en cuenta antecedentes relacionados con la hiperbilirrubinemia, los estudios de sangre realizados y el tratamiento administrado durante su hospitalización, utilizando estadística descriptiva para el análisis de datos.

Resultados: Se estudiaron 20 pacientes de 301 ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un año representando el 6.6%, de los cuales se reportó una distribución de 12 (60%) hombres y 8 (40%) mujeres, de éstos se encontraron 9 (45%) prematuros tardíos y 11 (55%) nacidos a término. Los días de vida al ingreso fueron a los cero días de vida 2 (10%) pacientes, entre el 1-3 días, 11 (55%) y de 4-> con 7 (35%). 18 (90%) neonatos fueron alimentados con seno materno exclusivo. Todos recibieron tratamiento con fototerapia, y de estos únicamente a 5 (25%) pacientes se les realizó exanguinotransfusión, siendo que de éstos a 4 (80%) se les realizó una sola sesión, mientras que a 1 (20%) se le realizó una segunda exanguinotransfusión. La causa más frecuente de hiperbilirrubinemia severa fue la incompatibilidad ABO con 6 (30%).

Conclusiones: La hiperbilirrubinemia severa se presentó con mayor frecuencia en los recién nacidos de término hombres. El 90% de los recién nacidos fueron alimentados con seno materno exclusivo, por lo que es importante verificar el conocimiento y técnicas de lactancia materna. La causa más frecuente fue la incompatibilidad ABO. El tratamiento se llevó a cabo mediante fototerapia a la totalidad y el 25% ameritó realizarse exanguinotransfusión.

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia, exanguinotransfusión, fototerapia, incompatibilidad ABO, neonato.

Summary: Neonatal hyperbilirubinemia is a frequent condition in newborns, being one of the main causes of hospital care in newborns with up to 60-70% of hospital admissions. When a newborn has high bilirubin values, they may present neurological damage, so timely detection and treatment of hyperbilirubinemia is of vital importance.

Objective: To describe the risk factors, treatment of newborns and causes of severe hyperbilirubinemia in neonates who were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit of the Children's Hospital of the State of Sonora in one year.

Material and methods: This is an observational, descriptive, case series study, which was carried out at the Children's Hospital of the State of Sonora by reviewing data in clinical records, in the year 2022, of patients hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit for a diagnosis of hyperbilirubinemia, who were confirmed by taking a blood sample to check high bilirubin levels, which were percentiles according to gestational age and weight. Maternal and newborn variables were studied, taking into account history related to hyperbilirubinemia, blood tests performed, and treatment administered during hospitalization, using descriptive statistics for data analysis.

Results: 20 patients of 301 admissions to the Neonatal Intensive Care Unit in one year were studied, representing 6.6%, of which a distribution of 12 men (60%) and 8 women (40%) was reported, of these were found 9 (45%) late premature and 11 (55%) full-term. The days of life at admission were at zero days of life 2 patients (10%), between the 1st and 3rd day of life 11 patients (55%) and 7 neonates with four or more days of age (35%). 90% (18 neonates) were exclusively breastfed. All received treatment with phototherapy, and only 5 patients (25%) underwent exchange transfusion, and of these 4 patients (80%) underwent a single session, while 1 (20%) received a second exchange transfusion. The most frequent cause of severe hyperbilirubinemia in the patients studied was ABO incompatibility with 30% (6 patients), which coincides with the literature.

Conclusions: Regarding the risk factors for severe hyperbilirubinemia in newborns, a higher prevalence was found in males and, contrary to the literature, more frequently in term newborns. 90% of newborns were exclusively breastfed, so it is important to verify knowledge and breastfeeding techniques. The most common cause was ABO incompatibility. The treatment was carried out by phototherapy to the entirety and only 25% required exchange transfusion. It is important to monitor and control patients who present risk factors for presenting mainly severe hyperbilirubinemia to avoid predominantly neurological sequelae.

Key Words: Hyperbilirubinemia, exchange transfusion, phototherapy, ABO incompatibility, neonate.

Introducción:

La hiperbilirrubinemia es una condición fisiológica transitoria la cual generalmente es inofensiva resolviéndose entre el tercer y quinto día de vida sin presentar complicaciones significativas en ausencia de comorbilidades, apareciendo en el 80% de los recién nacidos prematuros y en el 60% de los recién nacidos a término en la primera semana de vida y aproximadamente el 2% de éstos, pueden llegar a ser suficientemente graves, alcanzando niveles de bilirrubina sérica total superiores a 20 mg/dL, poniendo en riesgo a los neonatos de morir o presentar alteraciones del desarrollo neurológico a largo plazo. Representa aproximadamente el 19% de los reingresos hospitalarios de los recién nacidos. ⁽¹⁻⁴⁾

Se estima que el 2% de los recién nacidos presentan concentraciones de bilirrubina en suero mayores de 20 mg/dl; sin embargo se sabe que el kernicterus ocurre con niveles más bajos de bilirrubina en el recién nacido que tienen factores de riesgo como patología materna durante el embarazo, diferente grupo sanguíneo con la madre y enfermedades concomitantes en el recién nacido. Los casos graves más graves de hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina total superior a 25 mg/dL) solo aparecen entre el 0.16-0.2% de los casos. ^(2, 4)

La identificación de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido se puede realizar en la actualidad de forma no invasiva mediante inspección visual, utilizando un dispositivo de bilirrubina transcutánea (TcB) o mediante aplicaciones de teléfonos móviles; sin embargo todos tienen una confiabilidad limitada. ^(1,2) La medición del nivel total de bilirrubina sérica plasmática, es el “estándar de oro” para identificar a un recién nacido en riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal severa. ⁽¹⁾

Las causas más comunes de ictericia patológica son la incompatibilidad ABO, la incompatibilidad RH, la deficiencia de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa, la prematuridad y la infección. ⁽²⁾

La ictericia en el periodo neonatal se presenta debido a una corta vida media de los eritrocitos, así como a una concentración alta de los mismos y al lento metabolismo y excreción de la bilirrubina, dando como resultado aumento en los niveles de bilirrubina no conjugada en el torrente sanguíneo la cual es potencialmente tóxica al tejido neural, principalmente para los núcleos basales. La producción excesiva de

bilirrubina y/o la conjugación hepática alterada contribuyen a la gravedad de la hiperbilirrubinemia. Durante la vida postnatal temprana, la conjugación hepática de bilirrubina es muy limitada, principalmente debido a una baja expresión de la enzima conjugadora de bilirrubina, uridinadifosfoglucuronosiltransferasa (UGT1A1), en el hígado del recién nacido. ^(1,4)

En la hiperbilirrubinemia grave, la bilirrubina no conjugada atraviesa la barrera hematoencefálica y se deposita en los ganglios basales y los núcleos, provocando una encefalopatía bilirrubínica aguda o daño permanente conocido como kernicterus. Los lactantes con ictericia nuclear suelen sufrir problemas como discapacidades mentales, sordera, trastornos del lenguaje, convulsiones, hipotonía, complicaciones extrapiramidales, ó parálisis cerebral. Los tratamientos para la hiperbilirrubinemia incluyen la fototerapia, inmunoglobulina intravenosa y exanguinotransfusión. ⁽²⁾

Marco teórico:

Definición:

La ictericia, también conocida como hiperbilirrubinemia, es una pigmentación amarillenta-verdosa de la esclerótica y de la piel causada por un aumento en la producción de bilirrubina o un defecto en su eliminación. Se define por una concentración de bilirrubina sérica superior a 5 mg/dL. ⁽¹⁾ Los niveles de bilirrubina sérica normalmente aumentan durante los primeros 3 a 5 días de vida para posteriormente disminuir progresivamente. ⁽³⁾

La complicación más temida de la hiperbilirrubinemia neonatal es la encefalopatía por bilirrubina, la cual es resultado de una hiperbilirrubinemia prolongada. ^(3,5)

Epidemiología:

La hiperbilirrubinemia es una de las causas más comunes de atención neonatal tanto en consulta como en los servicios de urgencias hospitalarios y uno de los principales diagnósticos de reingreso hospitalario. En una revisión de casos y controles, Maisels y Kring concluyeron que la hiperbilirrubinemia es la principal

causa de reingreso hospitalario en las primeras 2 semanas de vida, con una incidencia de 4.2 casos por cada 1000 altas. ^(3, 6)

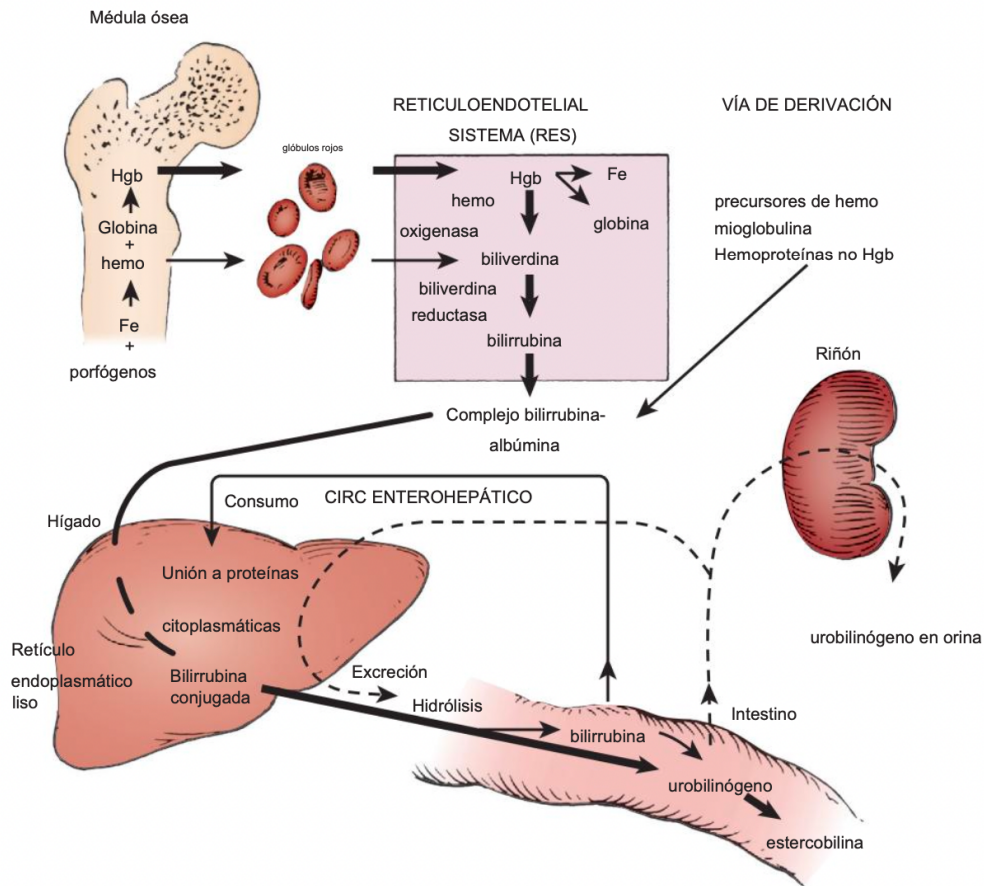
Metabolismo de la bilirrubina:

La bilirrubina es producida a partir de la descomposición de la hemoglobina. La hemooxigenasa degrada la hemoglobina hemo y libera cantidades equimolares de monóxido de carbono (CO), hierro (Fe²) y biliverdina. Posteriormente la biliverdina se convierte en bilirrubina mediante la enzima biliverdina reductasa. Sin embargo existen otras fuentes endógenas de CO en el organismo (peroxidación lipídica y fotooxidación), que pueden variar en su contribución proporcional a la producción total de CO. Una vez que se forma el CO, se difunde hacia la circulación y se une estrechamente a la hemoglobina carboxihemoglobina (COHb). El catabolismo hemo en los recién nacidos puede asociarse con un aumento de la transcripción de hemooxigenasa. ^(1, 3)

La bilirrubina no conjugada (indirecta) inicialmente solo es liposoluble, posteriormente se une a la albúmina en el torrente sanguíneo. Cualquier sustancia que compita por los sitios de unión, como los ácidos orgánicos o drogas, puede aumentar los niveles de bilirrubina libre. La bilirrubina no conjugada es absorbida por el hígado, donde se convierte en conjugada gracias a la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UDPGT). La bilirrubina no conjugada, es difícil de excretar y pasa con facilidad al sistema nervioso central donde es neurotóxica pudiendo producir kernicterus. ⁽³⁾

La bilirrubina conjugada (directa) es soluble en agua, no es tóxica y no puede atravesar la barrera hematoencefálica. También se une a la albúmina y puede competir con la bilirrubina no conjugada por los sitios de unión. Es excretable en el tracto biliar o intestinal. Una vez que la bilirrubina conjugada entra el tracto intestinal, se excreta en las heces o es desconjugada por bacterias, donde puede volver a ingresar a la circulación enterohepática. La bilirrubina total se une a las proteínas principalmente albúmina en la sangre y es una combinación de bilirrubina no conjugada y conjugada, como se muestra en la figura 1. ⁽³⁾

Figura 1. Síntesis, transporte y metabolismo de la bilirrubina.



En un recién nacido la producción de bilirrubina aumenta 2 a 3 veces comparado a un adulto, principalmente debido a la vida útil más corta de los glóbulos rojos de un recién nacido (90 días). Los bebés prematuros tienen una vida útil aún más corta de los glóbulos rojos y, por lo tanto, tienen tasas de producción de bilirrubina relativamente mayores en comparación con los recién nacidos a término sanos. ⁽¹⁾ Las causas principales de hiperbilirrubinemia en el recién nacido, generalmente se manifiestan como niveles elevados de bilirrubina no conjugada: ⁽³⁾

1. Aumento en la hemólisis.
2. Retraso en la maduración o inhibición de los mecanismos de conjugación en el hígado.
3. Interferencia con la captación hepática de la bilirrubina no conjugada.

Factores de riesgo:

El alta temprana de recién nacidos a término sanos, se ha convertido en una práctica debido a las ventajas que incluyen como la prevención de infecciones nosocomiales, el fomento del vínculo materno-infantil temprano y el menor costo institucional. La Academia Americana de Pediatría recomienda que los recién nacidos dados de alta en las primeras 48 horas de vida deben tener una visita de seguimiento de las 48 a las 72 horas, principalmente si cuentan con factores de riesgo, por cualquier ictericia significativa u otros problemas de salud. En los países en desarrollo se debe analizar el alta temprana, ya que muchas madres no regresan por las distancias y los problemas económicos. ⁽⁷⁾

Los factores de riesgo que se deben considerar son: ictericia en las primeras 24 horas, ictericia antes del alta hospitalaria, incompatibilidad materno-fetal (ABO o Rh), prematuridad, lactancia materna exclusiva, pérdida de peso significativa, edad materna mayor o igual a 25 años, sexo masculino, edad gestacional menor de 38 semanas de gestación, retraso en el paso del meconio, traumatismos de nacimiento como hematomas o cefalohematomas, así como historia familiar de ictericia que requirió fototerapia. ^(4,6,8) Se debe preguntar específicamente a los padres acerca de la técnica de alimentación, la producción de orina y sus características como coloración, las características de las heces, vómito o cualquier alteración en el comportamiento. ⁽⁹⁾ Existe un riesgo 12.5 veces mayor de ictericia grave en recién nacidos que tiene uno o más hermanos afectados con hiperbilirrubinemia neonatal grave en comparación con los recién nacidos sin historia de hiperbilirrubinemia neonatal grave. ^(3,5)

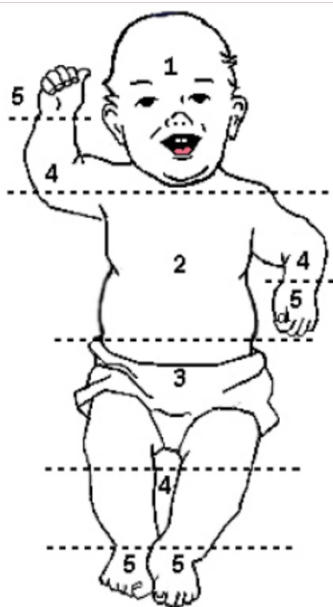
Las personas de ascendencia asiática oriental, algunas tribus de nativos americanos como navajos y de ascendencia griega, presentan mayor incidencia a presentar hiperbilirrubinemia. ^(8,9)

Presentación clínica:

Se debe realizar una evaluación física observando primeramente la apariencia clínica del recién nacido, hacer digitopresión de la piel para revelar el color de la piel y tejido subcutáneo. Lo ideal es realizar la exploración en una habitación bien iluminada de preferencia con luz natural. ^(4,8) Es importante buscar otros signos indicativos de ictericia patológica, como palidez, petequias, deshidratación y disminución de peso, hematomas excesivos, hepatoesplenomegalia o cefalohematomas. Así mismo se deben buscar antecedentes maternos y perinatales que puedan condicionar mayor incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal como el uso de medicamentos maternos, diabetes materna, hipertensión materna, infecciones maternas, uso de fórceps ó traumatismos en al parto que condicionen extravasación de sangre. ⁽³⁾

La extensión de la ictericia se puede determinar mediante la escala de Kramer, como se muestra en la figura 2; sin embargo, no debe utilizarse para predecir el nivel de bilirrubinas ó el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa. Ésta escala sobre proporciona información clínica sobre si existe ausencia o presencia de ictericia en el recién nacido. ⁽⁴⁾

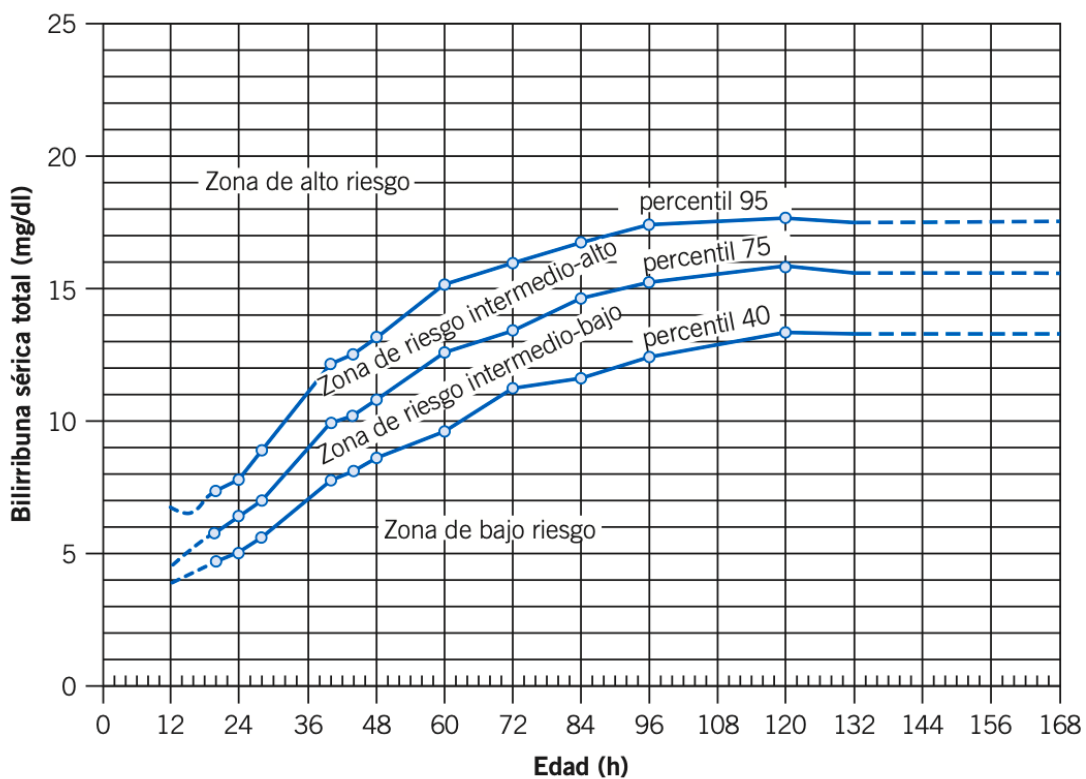
Figura 2. Escala de Kramer para evaluación clínica de ictericia neonatal.



Zona	Definición	Bilirrubinas totales
1	Cabeza y cuello	5.8 mg/dL
2	Parte superior del tronco hasta el ombligo	8.8 mg/dL
3	Parte inferior del tronco, desde el ombligo hasta las rodillas	11.7 mg/dL
4	Brazos y piernas	14.7 mg/dL
5	Palmas y plantas	>14.7 mg/dL

También se puede identificar el riesgo de la hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos de término y casi a término sanos, mediante el nomograma de Bhutani según los valores séricos de bilirrubina específicos por horas, siendo que el percentil 95 señala la zona de riesgo elevado; el percentil 75 divide la zona de riesgo intermedio en una de mayor riesgo y una de menor riesgo y la zona de riesgo bajo se encuentra trazada en el percentil 40, tal como se muestra en la figura 3. ⁽¹⁰⁾

Figura 3. Nomograma específico de Bhutani para valorar zona de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal.



Las claves importantes para la etiología de la ictericia son el momento de su aparición, así como su duración; hay que sospechar incompatibilidades de tipo sanguíneo como ABO o Rh principalmente si la ictericia parece dentro de las primeras 24 horas de vida. También hay que considerar sepsis, ya que puede existir asociación entre la infección bacteriana y la ictericia neonatal. La ictericia como único síntoma de sepsis es rara, especialmente en recién nacidos con buena apariencia. Habitualmente la ictericia aparece entre el segundo y el tercer día de

vida siendo ésta primordialmente fisiológica y se disparará al quinto o sexto día de vida. Si el recién nacido es alimentado con leche materna exclusiva, puede desarrollar ictericia de la lactancia, misma que puede estar presente hasta por 2 semanas. ^(3, 11)

En la evaluación del recién nacido con ictericia se deben realizar estudios de laboratorio que incluyan bilirrubina sérica, biometría hemática, una prueba de COOMBS directa, grupo sanguíneo, análisis de orina y en caso de sospechar sepsis, se puede incluir líquido cefalorraquídeo para su análisis y cultivo así como hemo y urocultivos.⁽³⁾ Cuando hay anemia, se debe priorizar una biometría hemática con frotis periférico, así como la prueba de COOMBS directa y tipos de sangre materna y fetal. Los recién nacidos con COOMBS positivo tienen aproximadamente el doble de probabilidades de tener un nivel de bilirrubina sérica de más de 12 mg/dL y la incompatibilidad ABO o Rh, es la causa más probable de ictericia. ⁽¹²⁾

Se recomienda buscar un nivel de G6PD para cualquier lactante que se someta a fototerapia con antecedentes genéticos o geográficos, de ascendencia africana, del este asiático, Mediterráneo u Oriente medio, sobre todo si la bilirrubina sérica total es \geq 18 mg/dL sin respuesta adecuada a la fototerapia. ^(3, 10)

Diagnóstico diferencial:

Existen dos clasificaciones de ictericia que se consideran fisiológicas y patológicas. La ictericia fisiológica es la elevación transitoria de la bilirrubina sérica durante la primer semana de vida que habitualmente es transitoria y no presenta un riesgo; en cambio la ictericia patológica ocurre en las primeras 24 horas de vida y se puede caracterizar por un aumento rápido de la bilirrubina sérica (5 mg/dL por día), ictericia prolongada que dura entre 7 a 10 días en un recién nacido a término y una concentración elevada de bilirrubina conjugada (2 mg/dL o más de 20% de la bilirrubina total sérica). ⁽³⁾

Es importante excluir la enfermedad hemolítica como causa del aumento de los niveles de bilirrubina indirecta. Se deben identificar los factores que ayudarán al diagnóstico temprano de la enfermedad de hemolítica. Una historia familiar de

enfermedad hemolítica significativa, un origen étnico de alto riesgo, ictericia temprana o grave o el desarrollo de ictericia en el recién nacido antes de las 24 horas de vida, sugieren la posibilidad de enfermedad hemolítica en el recién nacido. Se debe tomar en cuenta que un nivel elevado de bilirrubina en un recién nacido que no responde la fototerapia puede indicar que la descomposición está en curso debido a un proceso de enfermedad subyacente. Una tasa rápida de aumento en el nivel de bilirrubina debe ser motivo de sospechar enfermedad hemolítica. ^(1,3)

Enfermedad hemolítica del recién nacido:

La prueba antiglobulina directa (COOMBS) es una herramienta importante para la identificación de la enfermedad hemolítica del recién nacido causada por inmunización de eritrocitos. ^(1,2)

La enfermedad hemolítica isoimmune Rh es la condición más significativa de aumento de la producción de bilirrubina. La hemólisis por incompatibilidad Rh solo ha disminuido en países desarrollados gracias a la profilaxis con inmunoglobulina anti-D. ^(1,6)

La enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO genera una forma relativamente leve de hemólisis y se puede controlar con fototerapia en la mayoría de los casos. Sin embargo, en casos con alta temprana y sin evaluación de factores de riesgo, puede ocasionar kernicterus. ⁽¹⁾

La deficiencia de G6PD es otra causa común de enfermedad hemolítica que se debe sospechar con antecedentes étnicos y pobre respuesta al tratamiento. La prevalencia de la deficiencia de G6PD más altas se encuentran en pacientes masculinos, afroamericanos (11-13%). ^(1, 10)

Las condiciones generales que causan una mayor descomposición de los glóbulos rojos (y que en consecuencia aumentan los niveles hemo) también pueden aumentar las tasas de producción de bilirrubina. La causa más común es la sangre extravasada, como en los cefalohematomas y hematomas. ^(1,2)

Incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO:

La incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO es la principal causa de enfermedad hemolítica del recién nacido. Se asocia al paso intrauterino de anticuerpos antieritrocitarios regulares y naturales de la clase IgG de origen materno contra antígenos del sistema eritrocitario ABO de neonatos con grupo sanguíneo A, B y AB. Una de las principales características clínicas de la incompatibilidad ABO es la hiperbilirrubinemia sin anemia significativa en las primeras 24 horas de vida. Aproximadamente un tercio de recién nacidos con incompatibilidad ABO tiene una prueba de antiglobulina directa positiva (COOMBS) lo que indica que tienen anticuerpos anti-A o anti-B adheridos a los glóbulos rojos. De este tercio, el 20% tendrá una bilirrubina sérica total superior a 12.8 mg/dL, y mayor probabilidad de desarrollar una hiperbilirrubinemia moderada, siendo poco frecuente su forma grave. El 15% de todos los nacimientos pueden cursar con incompatibilidad ABO, pero solo entre el 0.33% y el 2.2% de todos los recién nacidos tendrán alguna manifestación de la enfermedad. ⁽¹³⁾ Se deben enviar también estudios de laboratorio como determinación del grupo sanguíneo materno y del recién nacido, cuenta de reticulocitos, tomando en cuenta las cifras normales que se encuentran entre el 4 a 5%, sospechando de incompatibilidad ABO cifras entre el 10-30% y se deben buscar parámetros de hemólisis. ⁽¹⁰⁾

Enfermedad hemolítica isoimmune Rh:

Como ya se ha mencionado, una prioridad en la evaluación de los recién nacidos es el conocimiento del grupo sanguíneo de la madre y el cribado de anticuerpos maternos, con el fin de identificar isoanticuerpos no ABO en el suero materno que pudieran suponer un riesgo de enfermedad hemolítica en el recién nacido. Las mujeres con Rhesus (Rh) D negativo en las que se ha realizado un cribado de anticuerpos negativo deberán repetirlo a las 24-28 semanas de gestación antes de la administración de una inyección de inmuno globulina RhD, y otro cribado en el parto junto con una prueba de grupo y Coombs en el recién nacido para determinar

la necesidad de una inyección de inmunoglobulina RhD posparto. Además de la enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN) Rhesus clásica secundaria a isoimmunización de RhD, existen isoanticuerpos dirigidos a antígenos Rhesus no D y a una amplia diversidad de antígenos del grupo sanguíneo no Rhesus (menor).

Se deben realizar en el parto pruebas de grupo sanguíneo y COOMBS directa a todos los recién nacidos de mujeres con un cribado de anticuerpos positivo. Se debe tener en cuenta que en ocasiones, el recién nacido mostrará un resultado positivo en la prueba de COOMBS directa como consecuencia de la administración de una inyección de inmunoglobulina RhD a la madre. Los recién nacidos RhD positivos nacidos de mujeres con RhD negativo durante el primer embarazo isoimmunizado (conversión de valoración de anticuerpos maternos de negativos a positivos en ese embarazo) tienen un riesgo aproximado del 20% de desarrollar una enfermedad hemolítica ameritando tratamiento, incluida la fototerapia y la posibilidad de una exanguinotransfusión. Un recién nacido de un embarazo con una conversión de anticuerpos maternos llevará el antígeno extraño y puede producir una prueba de COOMBS directa positiva. Estos recién nacidos presentan riesgo de hemólisis y deben tener una estrecha monitorización de hiperbilirrubinemia grave. ⁽¹⁴⁾

Deficiencias enzimáticas:

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) afecta principalmente a los glóbulos rojos y puede causar hemólisis aguda. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se produce la hiperbilirrubinemia, sin embargo la principal explicación es una disminución en la eliminación de bilirrubina. La G6PD es fundamental para el metabolismo redox de los glóbulos rojos y su deficiencia puede asociarse a hemólisis aguda en recién nacidos después de la exposición al estrés oxidativo. Es una causa importante de hiperbilirrubinemia neonatal severa y encefalopatía hiperbilirrubinémica. La hiperbilirrubinemia en recién nacidos secundaria a deficiencia de G6PD se caracteriza por un evento hemolítico agudo,

precipitado por un desencadenante ambiental, como una infección o naftalina, con un aumento exponencial de la bilirrubina total a niveles potencialmente peligrosos que no siempre se pueden prevenir. ⁽¹⁾

La deficiencia de G6PD afecta entre 200 y 400 millones de personas en todo el mundo y es la principal causa de hiperbilirrubinemia en ciertos subtipos de población, principalmente los afroamericanos, los descendientes del mediterráneo y algunas poblaciones del lejano oriente. ⁽¹⁵⁾

La deficiencia de piruvato quinasa es la segunda causa principal de deficiencia de enzimas de glóbulos rojos en América del Norte y es una causa poco común de hiperbilirrubinemia. Se debe tener un mayor índice de sospecha de ésta como causa de hiperbilirrubinemia en poblaciones en las que la deficiencia de piruvato quinasa es más común como en los recién nacidos de ascendencia India donde su prevalencia es del 3.21%. ⁽¹⁶⁾

Anomalías en la membrana de los glóbulos rojos:

Las anomalías en la membrana de los glóbulos rojos, como la esferocitosis hereditaria y la eliptocitosis/ovalocitosis, pueden causar un aumento de los niveles de bilirrubina indirecta. En la esferocitosis hereditaria, hay un defecto en la membrana de los glóbulos rojos que provoca un aumento en la descomposición de los glóbulos rojos, así como glóbulos rojos anormales. El 50% de las personas con esferocitosis hereditaria presnetan antecedente de haber presentado ictericia significativa en la etapa postnatal. Los hallazgos clínicos de la esferocitosis hereditaria pueden incluir la aparición temprana de ictericia o un marcado aumento de la bilirrubina. Una prueba de fragilidad osmótica se considera el estándar de oro para confirmar un diagnóstico de esferocitosis hereditaria. ^(3,17,18)

La eliptocitosis/ovalocitosis es una enfermedad autosómica dominante que afecta predominantemente a las poblaciones del sudeste asiático y del mediterráneo; ésta da como resultado una elevación de la bilirrubina indirecta. ⁽¹⁹⁾

Otros diagnósticos a descartar:

El aumento de la bilirrubina indirecta también puede deberse a la disminución en la excreción de la bilirrubina. Una de las principales causas es que los recién nacidos presentan disminución de la motilidad intestinal, por lo que hay aumento en la circulación enterohepática, lo que a su vez conduce un aumento de la bilirrubina indirecta. ⁽¹⁹⁻²¹⁾

Una de las causas de hiperbilirrubinemia por alteración de la expresión de bilirrubina es el síndrome de Crigler Najjar, que habitualmente es peligroso para la vida. Hay 2 tipos los cuales se deben a defectos en la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (B-UGT). El tipo uno se caracteriza por la ausencia de actividad enzimática y es el tipo más grave, éste puede provocar kernicterus y la muerte entre 1 a 2 años sin tratamiento. El tipo 2 tiene cierta actividad enzimática y es menos letal. Sin B-UGT la bilirrubina no conjugada se acumula en el cuerpo y el cerebro se tiñe y se desarrolla el kernicterus. La enfermedad es rara y se hereda de forma autosómica recesiva. La presentación clínica incluye niveles elevados de bilirrubina y síntomas de kernicterus a pesar del tratamiento con fototerapia intensiva. ⁽²⁰⁾

El hipotiroidismo congénito es otra enfermedad que puede causar hiperbilirrubinemia secundario a la disminución de la expresión de bilirrubina. Se presenta como ictericia prolongada, letargo, estreñimiento, mala alimentación, hipotonía y fontanelas grandes. Es importante hacer un seguimiento de los niveles tiroideos en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia con sospecha de hipotiroidismo. ⁽²¹⁾

El aumento de los niveles de bilirrubina indirecta también pueden resultar de la lactancia. La lactancia materna se ha asociado con ictericia neonatal más grave y de mayor duración en comparación con la alimentación con fórmula. Este tipo de hiperbilirrubinemia puede presentarse de 2 formas. La primera es un curso tardío en el que el nivel de bilirrubina aumenta entre el cuarto y el séptimo día de vida y después se resuelve. Luego la bilirrubina alcanza su punto máximo alrededor de las 2 semanas de vida a un nivel entre 15 a 25 mg/dL y permanece en este rango durante otras 2 semanas antes de que se observe una disminución. El segundo tipo

ocurre entre el tercer o cuarto día de vida con niveles de bilirrubina superiores a 10 mg/dL. El mecanismo de acción es desconocido, sin embargo existe evidencia que sugiere que la privación calórica da como resultado hiperbilirrubinemia. Debido a que la producción de leche materna puede demorar de 2 a 5 días un bebé amamantado puede presentar una deficiencia de calorías importante en esos primeros días. La leche materna humana contiene una sustancia que inhibe la B-UGT hepática lo que a su vez, provoca hiperbilirrubinemia. La Academia Americana de Pediatría recomienda que incluso con este riesgo es mejor dar seno materno que cambiar a fórmula. La ictericia por leche materna aparece más tarde que la ictericia de la lactancia, típicamente entre el cuarto y el séptimo día de vida y es más prolongada que la ictericia de la lactancia. ^(3,22,23)

La hiperbilirrubinemia conjugada puede ser de origen infeccioso y estas causas deben evaluarse con un panel de infecciones TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes simple), así como serología para hepatitis B y análisis de orina para citomegalovirus. ⁽¹²⁾

Aunque es menos común, la ictericia puede ser el síntoma principal de presentación en recién nacidos con errores congénitos del metabolismo como fibrosis quística o deficiencia de alfa-1-antitripsina y deficiencias de almacenamiento en el hierro. Cuando existe sospecha de cualquiera de estos se deben realizar pruebas de función hepática, niveles de amoníaco, albúmina y proteínas totales, así como un panel químico completo; es posible que se requiera un examen de orina para detectar sustancias reductoras, pruebas de cloro en sudor y actividad de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa de glóbulos rojos. ^(12,24)

Las causas obstructivas pueden ser más difíciles de identificar debido a su presentación insidiosa e intermitente. La ecografía abdominal y la gammagrafía hepatobiliar se deben realizar para descartar atresia biliar o un quiste de colédoco ya que su diagnóstico oportuno aumenta la sobrevida al realizarse una intervención quirúrgica temprana. ⁽³⁾

Kernícterus:

El kernícterus ó encefalopatía por bilirrubina, es una lesión cerebral inducida por la bilirrubina, rara pero catastrófica, siendo una de las causas conocidas de parálisis cerebral en niños. Es una de las pocas causas de daño cerebral en el periodo neonatal que con un diagnóstico y tratamiento tempranos puede ser prevenible. La probabilidad de kernícterus depende del nivel de bilirrubina, así como de la edad del niño y de sus comorbilidades. ^(25, 26)

Los signos más tempranos pueden pasar desapercibidos pero incluyen alteraciones tempranas en el tono de los músculos extensores (hipotonía o hipertonía), retrocolis (arqueamiento del cuello hacia atrás) opistótonos (arqueamiento del tronco hacia atrás), así como una pobre respuesta de succión. Esto puede ir acompañado de un llanto agudo, así como irritabilidad inexplicable que alterna con letargo y fiebre. La terapia rápida y eficaz durante la fase temprana de la disfunción neurológica inducida por la bilirrubina puede prevenir las secuelas crónicas del kernícterus.

Los signos avanzados de la encefalopatía por bilirrubina son la interrupción de la alimentación, movimientos anormales, irritabilidad, convulsiones, fiebre y estado mental alterados. Estos hallazgos tardíos son secuelas de hiperbilirrubinemia grave y la etapa final es la encefalopatía crónica irreversible por bilirrubina que es la bien conocida como kernícterus. La tétrada clásica es: parálisis cerebral atetoide, sordera o disminución de la audición, deterioro de la mirada hacia arriba y displasia del esmalte de los dientes primarios. ⁽²⁵⁾

Tratamiento de la hiperbilirrubinemia.

Fototerapia:

Para los recién nacidos con niveles elevados de bilirrubina total que alcanzan el umbral de fototerapia, éste ha sido el pilar del tratamiento. Los nuevos dispositivos de fototerapia incorporan diodos emisores de luz (LED) de banda angosta. ⁽¹⁾

Se realiza mediante una luz azul que provoca fotoconversión de la molécula de bilirrubina en un producto soluble en agua que se excreta en la orina y las heces. El uso de fototerapia puede provocar una mayor pérdida de agua, por lo tanto la ingesta de líquidos se recomienda que debe aumentarse en un 20%.⁽³⁾

Los factores que se considera al implementar la fototerapia son: el rango de emisión de la fuente de luz, la intensidad de la luz (irradiación), el área de superficie corporal expuesta y la disminución en la concentración total de bilirrubina. Las características de emisión de luz de los distintos dispositivos de fototerapia ayudan a predecir su eficacia. La efectividad clínica del dispositivo debe ser conocido antes y debe estar monitoreado durante su aplicación. Los factores importantes que deben tenerse en cuenta se enumeran en la tabla 1.⁽²⁷⁾

Tabla 1. Consideraciones prácticas para la administración óptima de fototerapia.

Lista de verificación	Recomendación	Implementación
Fuente de luz (nm)	Espectro de longitud de onda en la región azul-verde de 460-490 nm	Conocer la salida espectral de la fuente de luz.
Irradiancia de luz (W-cm² - nm¹)	Usar irradiación óptima: 30 W-cm ² -nm ¹ dentro de la banda de onda de 460 a 490 nm	Asegurar la uniformidad sobre el área.
Área de superficie corporal (cm²)	Área máxima de piel expuesta	Reducir el bloqueo de luz.
Puntualidad de implementación	Intervención urgente para le hiperbilirrubinemia excesiva	Puede realizar procedimientos mientras el bebé se encuentra con fototerapia
Continuidad de la terapia	Brevemente interrumpir para la alimentación, vinculación con padres y cuidados de enfermería	Confirmar la disminución adecuada de la concentración de bilirrubina.
Eficacia de la intervención	Medir periódicamente la tasa de respuesta en la reducción de la bilirrubina sérica	Valorar la disminución de la concentración de bilirrubina total.

Duración de la terapia	Suspender al tener bilirrubina sérica deseada (tomar en cuenta posible rebote)	Realizar mediciones seriadas de bilirrubina.
-------------------------------	--	--

En la tabla 2, se indican las recomendaciones basadas en la edad en horas y el riesgo para el inicio de la fototerapia según la Academia Americana de Pediatría. Una regla general con respecto a cuándo iniciar la fototerapia para un recién nacido sano a término, es comenzar la terapia con un nivel de bilirrubina de 17 mg/dL ó más y suspenderla una vez que el nivel de bilirrubina sea inferior a 12 mg/dL; así mismo debe iniciarse con niveles de bilirrubina en 15 mg/dL para los recién nacidos con aumento rápido de bilirrubina, ó cuando existe una incompatibilidad ABO o Rh y en los recién nacidos prematuros y casi a término. ⁽³⁾

Tabla 2. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la fototerapia.

Categoría de riesgo	Bilirrubina sérica total (mg/dL)				
	Edad (horas)				
	24	36	48	72	96
Alto riesgo (35-37 SDG + factores de riesgo)			11	13	14
Riesgo medio (38 SDG ó factores de riesgo ó 35-37 SDG sin factores de riesgo)	8-10	9-12	13	15	17
Bajo riesgo (38 SDG sin factores de riesgo)	12	13	15	18	20

La eficacia de la fototerapia que usa luz LED azul con un pico de emisión a 459 nm depende de la concentración de hemoglobina, pero tal efecto no aparece en longitudes de onda más largas. El proceso de fotoisomerización durante la fototerapia se lleva a cabo principalmente en los capilares de la piel. El efecto se asocia con el nivel de irradiación y no se ha demostrado que exista un “punto de saturación”. Se ha demostrado que cuando se utilizan altos niveles de irradiancia la fototerapia desde arriba y desde abajo es más eficiente. ⁽²⁸⁾

Exanguinotransfusión:

La exanguinotransfusión es la transferencia de la totalidad o parte de los glóbulos rojos y el plasma del donante a los glóbulos rojos y el plasma del receptor. La bilirrubina circulante, los anticuerpos y los glóbulos rojos sensibilizados se eliminan de la sangre. El nivel de bilirrubina total que determina la necesidad de realizar una exanguinotransfusión depende de factores como el nivel sérico de bilirrubina, la evaluación de los factores de riesgo clínicos y el estado neurológico del paciente, la edad gestacional del recién nacido, edad postnatal, peso al nacer y causa de la ictericia. ⁽²⁾

Se recomienda una exanguinotransfusión para recién nacidos a término con hemólisis si la fototerapia no puede mantener el nivel de bilirrubina total por debajo de 17.5 a 23.4 mg/dL o en cualquier recién nacido que muestre signos de encefalopatía por bilirrubina.

El volumen de sangre necesario para realizar una exanguinotransfusión en un recién nacido es el doble del volumen de sangre del recién nacido (160-180 ml/kg). Una exanguinotransfusión estándar de doble volumen da como resultado una reducción de los glóbulos rojos incompatibles hasta en un 85%, seguida de una reducción del 25 al 45% en los anticuerpos maternos y la bilirrubina sérica total. ⁽²⁹⁾

La exanguinotransfusión puede presentar riesgos tales como hemólisis de glóbulos rojos, trombocitopenia, coagulopatía, enfermedad de injerto contra huésped, anomalías electrolíticas, hipocalcemia, hipoglucemia, infección, acidosis, enterocolitis necrosante, hiperpotasemia, vasoespasmo, arritmia cardíaca y muerte (3 en 100 casos). La trombocitopenia es la complicación más frecuente, con una incidencia del 46 al 63%; siendo a menudo leve sin síntomas clínicos ni sangrado. Posterior a la exanguinotransfusión se ha demostrado que el nivel sérico de bilirrubina cae rápidamente, pero el cambio de bilirrubina de las reservas extravasculares al espacio intravascular aumenta el nivel sérico de bilirrubina con el tiempo, lo que se conoce como fase de reversión. ⁽²⁾

De acuerdo a un estudio realizado por H. Boskabadi et al. (2022) quienes realizaron un estudio acerca de las alteraciones hematológicas en recién nacidos post

exanguinotransfusión, se encontró que el nivel sérico de bilirrubina se redujo al 55% de su nivel inicial inmediatamente después del procedimiento, el recuento medio de plaquetas se redujo en 66% y los leucocitos se redujeron al 60% de su nivel inicial, con tendencia a la elevación de estos factores varias horas después de la transfusión de intercambio, confirmando un efecto transitorio de la exanguinotransfusión sobre los factores hematológicos y los niveles séricos de bilirrubina. ⁽²⁾

La exanguinotransfusión debe iniciarse de manera urgente en casos de bilirrubina sérica marcadamente elevados de acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la realización de exanguinotransfusión.

Categoría de riesgo	Bilirrubina sérica total (mg/dL)				
	Edad (horas)				
	24	36	48	72	96
Alto riesgo (35-37 SDG + factores de riesgo)	15		17	18	19
Riesgo medio (38 SDG ó factores de riesgo ó 35-37 SDG sin factores de riesgo)	16.5	18	19	20	22
Bajo riesgo (38 SDG sin factores de riesgo)	19	21	22	24	25

En recién nacidos con isoimmunización anti-D el concentrado de hematíes debe ser del grupo del recién nacido y el factor Rh negativo con plasma del grupo del recién nacido. En recién nacidos con incompatibilidad ABO el concentrado de hematíes será grupo O, con factor Rh igual al del recién nacido y plasma del grupo del recién nacido. En otras enfermedades hemolíticas isoimmune la sangre no contendrá el antígeno sensibilizante, siendo importante determinar la compatibilidad cruzada con la madre. En la hiperbilirrubinemia no inmunitaria, la sangre se cruza con los hematíes y el plasma del grupo del recién nacido. ⁽⁴⁾

Durante la exanguinotransfusión se debe mantener monitorizado al recién nacido y ante la presencia de cualquier alteración en el estado hemodinámico se recomienda la suspensión del procedimiento. ⁽¹⁰⁾

Inmunoglobulina endovenosa:

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ser una terapia alternativa para la enfermedad hemolítica aloinmune del recién nacido. Las inmunoglobulinas extraídas del plasma humano, contienen IgG extraída del plasma de 1000 donadores. Funciona disminuyendo la destrucción de los eritrocitos sensibilizados. Estudios previos sugerían que la administración de IGIV en recién nacidos con enfermedad hemolítica de Rh o ABO reduce la necesidad de exanguinotransfusión, sin embargo, investigaciones más recientes no han obtenido esta misma conclusión. La Academia Americana de Pediatría recomienda la administración de Inmunoglobulina endovenosa en la enfermedad hemolítica con mediación inmunitaria si la bilirrubina sérica total está en aumento a pesar de la fototerapia intensiva y el valor de la bilirrubina sérica total se sitúa en el intervalo 23 mg/dL del valor de intercambio. (4, 14)

Planteamiento del problema:

La hiperbilirrubinemia es una condición fisiológica transitoria que aparece en el 80% de los recién nacidos prematuros y hasta en el 60% de los recién nacidos a término. Representa hasta el 19% de los reingresos hospitalarios de todos los recién nacidos en las primeras semanas de vida. El nivel de bilirrubina neonatal puede llegar a ser más alto debido a la menor vida útil de los glóbulos rojos en comparación al adulto, así como al aclaramiento hepático por deficiencias de enzimas como la UDPGT. (1,4) Las causas más conocidas de acuerdo a la literatura mundial de ictericia patológica son la incompatibilidad ABO, la incompatibilidad Rh, la deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, la prematuridad y la infección.(2,4,8) Los casos graves de hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $\geq 20-25$ mg/dL) aparecen en aproximadamente el 0.16-0.2% de los casos.(1,4) Como ya se ha descrito previamente la bilirrubina no conjugada puede atravesar la barrera hematoencefálica depositándose en los ganglios basales y los núcleos, provocando así una encefalopatía bilirrubínica

aguda o daño permanente conocido como kernicterus, el cual es prevenible con un diagnóstico y tratamiento oportunos. (1-4, 8, 27)

La mayoría de los casos de reingresos hospitalarios por hiperbilirrubinemia presentan altas hospitalarias tempranas, así como comorbilidades ó factores de riesgo que deben ser tomados en cuenta para disminuir esta incidencia. Al poder realizar una detección temprana se puede llevar a cabo un manejo oportuno, evitando secuelas a largo plazo principalmente neurológicas. Esto nos lleva a realizar la pregunta de investigación. (2,4,8,27)

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y de tratamiento en recién nacidos hospitalizados con diagnóstico de hiperbilirrubinemia severa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2022?

Justificación:

La hiperbilirrubinemia neonatal puede llegar a presentarse de una forma severa la cual es más común que progrese a encefalopatía aguda ó a kernicterus, presentando a mediano o largo plazo secuelas neurológicas como parálisis cerebral, sordera, trastornos del lenguaje, retraso en el neurodesarrollo, ó inclusive la muerte, siendo totalmente prevenibles al realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos principalmente en recién nacidos que cuenten con factores de riesgo.

De acuerdo con la literatura, a nivel internacional en el 2016 la mortalidad por ictericia neonatal fue de 8 de 100, 000 niños menores de 5 años, ocupando el puesto 16 de las 100 causas de mortalidad en este grupo de pacientes. En el periodo neonatal temprano, entre el primer al sexto día de vida, se presentan la mayoría de las muertes, por lo que en este periodo se debe priorizar hacer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de manera precoz, con el fin de disminuir las secuelas neurológicas y la muerte neonatal, misma que es más frecuente en países de bajo desarrollo socioeconómico.

Se debe tener un amplio conocimiento como personal de salud en ésta patología, ya que es una de las causas principales de reingreso hospitalario en éste grupo etario, teniendo en cuenta medidas que pudieran ser prevenibles como brindar una adecuada educación a las madres acerca de lactancia materna, así como signos de alarma con los que se recomienda una evaluación médica, principalmente al egreso de los recién nacidos con factores de riesgo, disminuyendo así la morbi-mortalidad en este grupo.

Objetivos:

Objetivo general:

Describir las características clínicas y de tratamiento en recién nacidos hospitalizados con diagnóstico de hiperbilirrubinemia severa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2022.

Objetivos específicos:

1. Describir los antecedentes de importancia de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia severa hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2022.
2. Describir el manejo terapéutico de los pacientes que ingresaron por hiperbilirrubinemia severa hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2022.
3. Describir los motivos de hiperbilirrubinemia en los recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil del Estado de Sonora entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2022.

Metodología:

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, serie de casos.

Lugar de estudio: Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Periodo de estudio: 01 de Enero 2022 a 31 de Diciembre 2022.

Criterios de inclusión:

1. Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de hiperbilirrubinemia entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2022.

Criterios de exclusión:

1. Expedientes clínicos incompletos con menos del 80% de información requerida, tomando en cuenta las variables estudiadas.
2. Pacientes quienes cuenten con otro diagnóstico primario y/o que el diagnóstico de hiperbilirrubinemia no sea la causa principal de su ingreso hospitalario a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Cuadro 1. Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Edad materna	Edad en años cumplidos desde su nacimiento	Cuantitativa continua	1. 14-19 años 2. 20-30 años
Número de embarazo	Cantidad de embarazos totales	Cuantitativa discreta	1. Uno 2. Dos 3. Tres ó más

Control prenatal	Asistencia a consultas médicas durante el embarazo	Cualitativa nominal	1. Adecuado 2. Inadecuado
Vía de nacimiento	Vía por donde nace el recién nacido	Cualitativa nominal	1. Abdominal 2. Vaginal
Grupo sanguíneo materno	Tipo sanguíneo de acuerdo al sistema ABO según los antígenos presentes y el factor Rh	Cualitativa nominal	1. A- 2. A+ 3. B+ 4. O- 5. O+
Aplicación de vacuna Rhogam a mujeres con Rh (-)	Aplicación de vacuna a mujeres con Rh (-) durante el embarazo actual	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Infecciones maternas durante el embarazo	Infecciones detectadas son ó sin tratamiento durante el embarazo	Cualitativa nominal	1. Infección de vías urinarias (IVU) 2. Cervicovaginitis (CV) 3. IVU + CV 4. IVU + CV + VIH 5. Ninguna
Semanas de gestación del RN	Numero de semanas cumplidas al nacimiento del recién nacido	Cuantitativa continua	1. 32.0 - 36.6 2. 37.0 - 40.6
Sexo	Mujer u hombre.	Cualitativa nominal	1. Mujer 2. Hombre
Días de vida al diagnóstico	Días cumplidos de vida desde el nacimiento al realizar el diagnóstico	Cuantitativa discreta	1. 0 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 ó más

Grupo sanguíneo del RN	Tipo sanguíneo de acuerdo al sistema ABO según los antígenos presentes y el factor Rh	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. A- 2. A+ 3. B+ 4. O- 5. O+
Alimentación del RN	Alimentación del RN desde su nacimiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seno materno exclusivo 2. Fórmula 3. Mixto
Tratamiento realizado al RN	Tratamiento realizado durante la hospitalización del RN	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fototerapia 2. Fototerapia + exanguino-transfusión
Días con fototerapia	Número de días que se aplicó fototerapia al RN	Cuantitativa discreta	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dos 2. Tres 3. Cuatro o cinco
Exanguinotransfusiones realizadas	Número de exanguinotransfusiones realizadas al RN durante su hospitalización	Cuantitativa discreta	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 2. 2
Inmunoglobulina	Aplicación de inmunoglobulina como tratamiento al RN	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Si
COOMBS directo	Resultado de prueba de COOMBS directo al RN a su ingreso hospitalario	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo 3. No realizado

Bilirrubina total	Valor de bilirrubina total sérica al ingreso del RN	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 – 10 2. 11 – 20 3. 21 – 30 4. 31 – 40 5. 41 - 50
Reticulocitos en porcentaje	Valor de reticulocitos sericos en el RN a su ingreso	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0 – 5 2. 6 – 10 3. 10 – 15
Causas de hiperbilirrubinemia en el RN	Causa que condiciona la hiperbilirrubinemia en el RN	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incompatibilidad Rh 2. Incompatibilidad ABO 3. Sepsis neonatal 4. Deshidratación 5. Sepsis neonatal + deshidratación 6. Sepsis neonatal + cefalohematoma

Resultados:

Se analizaron veintitres pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia ingresado en un año a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, excluyendo a 3 de ellos, ya que no era el diagnóstico principal de ingreso hospitalario; se incluyeron en este estudio veinte pacientes con diagnóstico primario de hiperbilirrubinemia hospitalizados en el área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, durante el año 2022, encontrando lo siguiente:

Se estudiaron a los recién nacidos que ingresaron con hiperbilirrubinemia que de acuerdo a las gías y tablas internacionales se clasificaban como severa de acuerdo a su edad gestacional y peso.

En cuanto a los antecedentes maternos como la edad se encontraron madres de 14 años hasta 30 años, en donde el 65% fueron madres entre 20 y 30 años y el resto menores de 20 años. El número de embarazo se encontró el 70% de mujeres con

el primer o segundo embarazo mientras que el resto cursaban con su tercer o mayor número de embarazo. El 60% de las mujeres presentó un buen control del embarazo con más de 6 consultas. La vía de nacimiento con hasta el 80% fue vía vaginal siendo el 20% obtenidos los recién nacidos mediante vía abdominal. Se encontró a su vez, que el 55% de las mujeres tiene grupo sanguíneo O + (positivo), y de las 20 madres de los recién nacidos estudiados, se observó que 3 de ellas, presentaban un Rh – (negativo); de esas mujeres, únicamente 2 (75%), contaban con aplicación de vacuna Rhogan en embarazo previo y 1 (25%) se aplicó la vacuna Rhogan en el embarazo actual. En cuanto a las infecciones maternas se encontró que el 70% de ellas, cursaron con algún tipo de infección como: Infección de vías urinarias (IVU), Cervicovaginitis (CV) y VIH, reportando el resto de ellas (30%) sin dato de proceso infeccioso durante el embarazo. Dichos datos se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Características clínicas de la mujeres embarazadas con recién nacidos ingresados a UCIN-HIES por diagnóstico de hiperbilirrubinemia.

	n=20	%
Edad		
14-19	9	35.0
20-30	11	65.0
Número de embarazo		
Uno	7	35.0
Dos	7	35.0
Tres o más	6	30.0
Control prenatal		
Malo	8	30.0
Bueno	12	60.0
Vía de nacimiento del RN		
Abdominal	4	20.0
Vaginal	16	80.0
Grupo sanguíneo		
A-	2	10.0
A+	4	20.0
B+	2	10.0
O-	1	5.0
O+	11	55.0
Madres con Rh (-)		
	3	

Aplicación Rhogan emb. previo	2	75.0
No se aplicó Rhogan	1	25.0
Madres con Rh (-) emb. actual		
No se aplicó Rhogan	2	75.0
Aplicación de Rhogan	1	25.0
<i>Infecciones durante embarazo</i>		
Vías urinarias	8	40.0
Cervicovaginitis	2	10.0
Urinaria + cervicovaginitis	3	15.0
VU + CV + VIH	1	5.0
Ninguna	6	30.0

En cuanto a los antecedentes de los recién nacidos, se encontró que 9 (45%) de ellos eran pretérmino y 11 (55%) nacieron de término. El sexo de los recién nacidos fueron en su mayoría con el 60% hombres y el resto mujeres. Los días de vida extrauterinos de los recién nacidos al momento del diagnóstico de hiperbilirrubinemia fueron: el 35% de 4 días o más; seguidos de 1 y 2 días postnatales con el 25% y únicamente 2 pacientes que se detectaron el mismo día del nacimiento siendo el 10%, y 1 (5%) paciente con 3 días de vida. En lo que respecta al grupo sanguíneo de los recién nacidos se reportó que 9 (45%) de ellos fueron grupo sanguíneo y Rh O + seguido de 8 (40%) pacientes con grupo A +, 2 (10%) de ellos se reportaron con grupo A y O pero con Rh – y uno más con grupo sanguíneo B + siendo el 5%. El 90% de los pacientes (18) fue alimentado con seno materno exclusivo desde su nacimiento, mientras que 2 (10%) se alimentó de manera mixta con seno materno y fórmula de inicio. En cuanto al tratamiento realizado a los pacientes durante su estancia hospitalaria el 75% de ellos recibió únicamente foterapia y el 25% recibió fototerapia más exanguinotransfusión. En 9 (45%) recibieron dos días con foterapia continua, mientras que 7 (35%) con 3 días y 4 (20%) se mantuvieron con fototerapia entre 4 y 5 días. De los 5 pacientes a quienes se les realizó exanguinotransfusión en 4 (80%) se les realizó una ocasión, mientras que 1 (20%) ameritó una segunda exanguinotransfusión. El tratamiento con inmunoglobulina endovenosa se le aplicó a 8 (40%) pacientes, mientras que el resto no se le aplicó. A 14 (70%) pacientes se les realizó prueba de COOMBS directo

reportándose 4 (20%) positivo, en 10 (50%) y los 6 (30%) no se les realizó dicho examen. A continuación se muestran los resultados mencionados en el cuadro 3.

Cuadro 3. Características clínicas de los recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia ingresados a UCIN-HIES

	n=20	%
Edad		
32.0-36.5	9	45.0
37.0-40.4	11	55.0
Sexo		
Mujer	8	40.0
Hombre	12	60.0
Días de vida al ingreso		
0	2	10.0
1	5	25.0
2	5	25.0
3	1	5.0
4->	7	35.0
Grupo sanguíneo		
A-	1	5.0
A+	8	40.0
B+	1	5.0
O-	1	5.0
O+	9	45.0
Alimentación		
Seno materno exclusivo	18	90.0
Fórmula	0	0
Mixto	2	10
Tratamiento		
Fototerapia	15	75.0
F + ET	5	25.0
Días con fototerapia		
Dos	9	45.0
Tres	7	35.0
Cuatro y cinco	4	20.0
Núm. de exsanguíno- transfusión		
1	4	80.0
2	1	20

Gammaglobulina		
No	12	60.0
Si	8	40.0
COOMBS directo		
Positivo	4	20.0
Negativo	10	50.0
No realizado	6	30.0

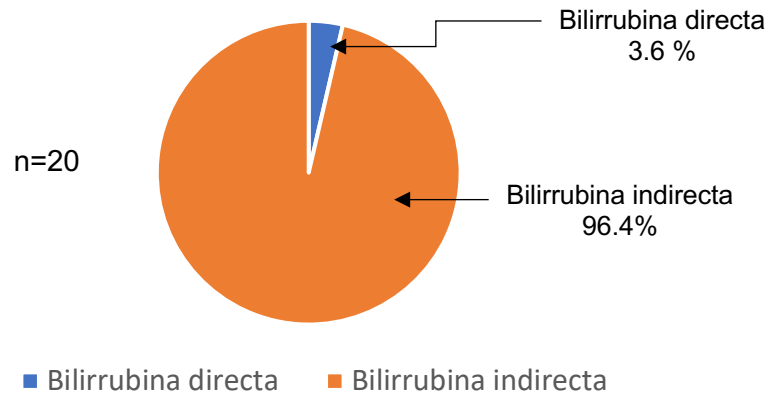
En el cuadro 4 y gráfica 1, se muestra los valores séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta reportados en los estudios de sangre, observándose que la totalidad de aumento de bilirrubina fue a expensas de la bilirrubina no conjugada, así como porcentaje de reticulocitos, encontrando que la bilirrubina total se reportó en rangos entre 2.7 a 42.7 mg/dL con una media de 22.1 y una desviación estándar de 9.3, la totalidad de ellos a expensas de bilirrubina indirecta con rangos entre 2.3 a 40.8 mg/dL, con una media de 21.3 y una desviación estándar de 9.2 y una bilirrubina directa en rangos entre 0.3 a 2.1 con una media de 0.8 y una desviación estándar de 0.5. En cuanto al porcentaje de reticulocitos se le realizó dicho estudio únicamente a 14 encontrando en estos un rango entre 0.86% a 14.3%, con una media de 5.1.

Cuadro 4. Valores de bilirrubina sérica en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, UCIN-HIES

	n	Media	D.E.	Rango
Bilirrubina total	20	22.1	9.3	2.7-42.7
Bilirrubina directa	20	0.8	0.5	0.3-2.1
Bilirrubina indirecta	20	21.3	9.2	2.3-40.8
Retículoctos	14	5.1	3.5	0.86-14.3

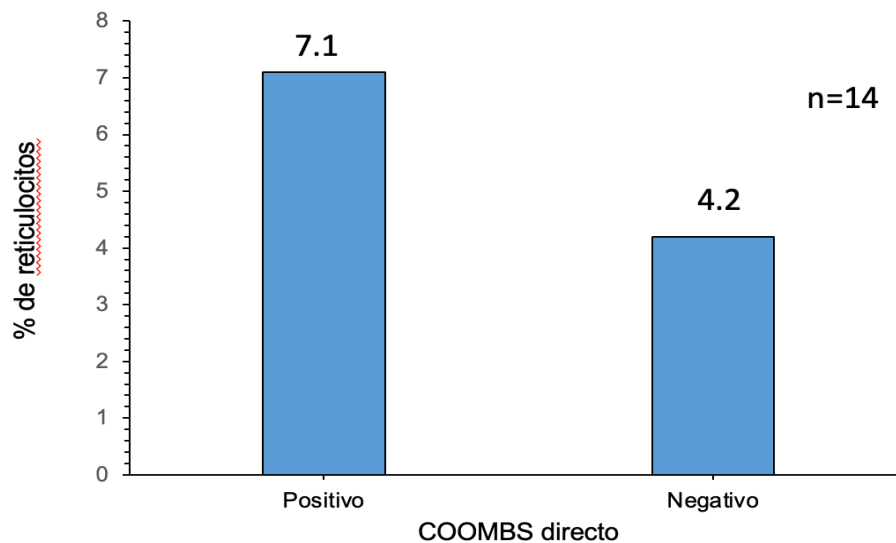
Figura 4. Porcentaje de la distribución de bilirrubina sérica total.

Bilirrubina sérica total (mg/dL)



En la figura 5, se observa el promedio del porcentaje de reticulocitos, con respecto a las pruebas positivas y negativas de COOMBS directo, realizadas a los 14 pacientes.

Figura 5. Valor promedio de reticulocitos de acuerdo a COOMBS directo en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, UCIN-HIES



De acuerdo a las causas de hiperbilirrubinemia en los recién nacidos estudiados, se encontró que el 30% de ellos fue por incompatibilidad ABO, seguida de sepsis neonatal más deshidratación con el 20%, así como incompatibilidad Rh, sepsis neonatal y deshidratación aisladas con el 15% cada una y 1 (5%) paciente con cefalohematoma como causa de la hiperbilirrubinemia severa. Se puede observar lo anteriormente citado en el cuadro 5.

Cuadro 5. Causas de hiperbilirrubinemia ingresados en la UCIN-HIES

	n=20	%
Causas de hiperbilirrubinemia		
Incompatibilidad Rh	3	15.0
Incompatibilidad ABO	6	30.0
Sepsis neonatal	3	15.0
Deshidratación	3	15.0
SN + deshidratación	4	20.0
SN + cefalohematoma	1	5.0

Discusión:

Como se comentó anteriormente de los veinte pacientes estudiados en el periodo de un año en este hospital, ingresaron con un diagnóstico de hiperbilirrubinemia severa cerca o dentro de rangos de exanguinotransfusión, por lo que se buscaron factores de riesgo tanto maternos, como de los mismos pacientes, encontrando que es más frecuente en el sexo masculino y que el diagnóstico más frecuente es la incompatibilidad ABO como lo demostró Campbell Wagemann y Mena Nannig en un estudio realizado en Chile. ⁽²⁶⁾

En el estudio se observa una diferencia en cuanto a la edad gestacional de los pacientes, siendo que en la literatura se ha encontrado más frecuente la hiperbilirrubinemia severa en pacientes pretérminos que en recién nacidos de término, como se observó en este estudio, el 55% pacientes estaban entre las 37 hasta las 40.4 semanas de gestación. ⁽²⁶⁾

El 35% de los pacientes ingresaron a los 4 días de vida ó más siendo que durante este tiempo habitualmente ya se encuentran fuera del hospital por lo que es

importante el seguimiento de los recién nacidos que presenten algún factor de riesgo para hiperbilirrubinemia. Así mismo el 90% de los pacientes fueron alimentados de manera exclusiva con seno materno, por lo que de acuerdo a la literatura este puede ser un factor de riesgo importante por la restricción proteíco-calórica de los recién nacidos cuando no hay una adecuada técnica de alimentación misma que se puede prevenir con una educación materna de lactancia previo al egreso del binomio. (4,10,26)

Es importante mencionar que a 14 de los pacientes se les realizó prueba COOMBS directa así como reticulocitos séricos por sospecha de hemólisis secundario a incompatibilidad ABO y/o Rh, encontrando que únicamente 4 de ellos (28% de los 14 pacientes) presentaron un resultado positivo y una media de reticulocitos de 5.1 con un rango entre 0.86 a 14.3. A los 6 pacientes restantes no se les realizaron dichas pruebas por no contar con antecedentes que hicieran sospechar de hemólisis.

El tratamiento administrado a los pacientes se decidió de acuerdo al nivel de bilirrubina reportado a su ingreso, así como a la ausencia o presencia de alteraciones neurológicas conforme a lo establecido por las guías internacionales, brindándose a la totalidad de ellos fototerapia doble e hidratación adecuada desde su ingreso, tomándose control de bilirrubinas séricas a las 4 horas con disminución de las mismas (por debajo de rangos de exanguinotransfusión) en la mayoría de los pacientes, ameritando la realización de exanguinotransfusión a 5 pacientes, de los cuales solo a uno se le realizó una segunda sesión, lográndose minimizar las complicaciones secundarias a dicho procedimiento como hipoglicemia, trombocitopenia, hipocalcemia u otros trastornos hidroelectrolíticos, así como descontrol hemodinámico en este grupo de pacientes. Se administró inmunoglobulina endovenosa a 8 pacientes, por presencia de datos de hemólisis, presentando mejoría clínica. (8, 26)

Es importante detectar a estos pacientes para evitar secuelas principalmente neurológicas, como sordera, retraso en el neurodesarrollo ó parálisis cerebral, por lo que todo médico que esté en contacto con este grupo etario debe conocer dicha patología, teniendo en cuenta los antecedentes de importancia tanto maternos,

como del recién nacido, para que previo a su egreso se detecte a los recién nacidos con factores de riesgo y se vigilen por lo menos 48 horas para evitar que presenten hiperbilirrubinemia severa y con ello sus probables secuelas.

Se debe contribuir a la educación de los padres en cuanto a la alimentación, enseñando a las madres principalmente primerizas, técnicas de lactancia materna verificando que no tengan dudas previas a su egreso hospitalario, así mismo se debe explicar a los padres acerca de datos de alarma que pueden presentar en su domicilio relacionados a la hiperbilirrubinemia para acudir de manera inmediata a un centro médico con el fin de realizar una revisión integral a los recién nacidos y en caso de ameritar su referencia a un hospital donde se cuenten con los recursos necesarios, realizarlo oportunamente con el fin de evitar, como bien se ha mencionado, secuelas principalmente neurológicas.

Una vez que los pacientes sean egresados a su domicilio es importante la insistencia con los padres de familia en continuar el seguimiento a corto, mediano y largo plazo, para dar seguimiento a la valoración del neurodesarrollo del paciente durante su crecimiento, donde el médico debe enseñar en cada cita médica ejercicios de estimulación temprana para ayudar al neurodesarrollo y deberá priorizar la detección oportuna de cualquier retraso en el desarrollo neurológico de estos pacientes.

Conclusiones:

Analizando los datos de esta serie revisada y los publicados en la literatura científica, podemos observar que la hiperbilirrubinemia es un diagnóstico común en recién nacidos ingresados a los hospitales, sin embargo la minoría ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por contar con elevación de bilirrubina cercana (hasta <2 mg/dL) o dentro de rangos de exanguinotransfusión, corroboradas por peso y semanas de gestación de acuerdo a las guías internacionales. De estos pacientes, menos del 30% ameritan realización de exanguinotransfusión por no responder al manejo de inicio con fototerapia e hidratación, sin embargo se deben tener en cuenta los criterios para su realización ya que no es un procedimiento libre de posibles complicaciones.

Las características clínicas de los neonatos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales son similares a los encontrados en la literatura, siendo la incompatibilidad ABO la principal causa de hiperbilirrubinemia severa, por lo que se debe considerar tener un mejor seguimiento con estos pacientes, así como con pacientes que presenten incompatibilidad al Rh, u otras causas que pudieran condicionar hemólisis, ya que el manejo y seguimiento se puede administrar desde la etapa prenatal a la madre valorando la aplicación de vacuna Rhogan al contar con criterios para la aplicación de la misma, por lo que los médicos que lleven control del embarazo deben tener conocimiento de este tema, con el fin de disminuir la probabilidad de que un recién nacido presente datos de hiperbilirrubinemia severa así como hemólisis para evitar las secuelas a mediano y largo plazo principalmente neurológicas.

Es prioridad la vigilancia y seguimiento de los recién nacidos que cuenten con factores de riesgo para presentar hiperbilirrubinemia, analizando y teniendo conocimiento por parte del personal de salud, acerca del manejo de estos pacientes basados en guías internacionales, con el fin de mejorar y tomar oportunamente la decisión, tanto de egresos no precoces, como ingresos hospitalarios para inicio del tratamiento de pacientes que ameriten fototerapia y/o exanguinotransfusión, disminuyendo el riesgo de morbi-mortalidad de los recién nacidos que lo ameriten, así como disminuir gastos innecesarios en el sistema de salud.

Bibliografía:

1. Lihong Du, Xiaolu Ma, Xiaoxia Shen, Yinying Bao, Lihua Chen, Vinod K. Bhutani. Neonatal hyperbilirubinemia management: Clinical assessment of bilirubin production. *Seminars in Perinatology*. 2021; 45 (1):1-7.
2. Boskabadi H, Kodashenas E, Bagheri F, Behgam N, Zakerihamidi M. Evaluation of hematologic factors and bilirubin following exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia. *Transfusion and Apheresis Science*. 2022; 61 (5):103451.
3. Colleti JE, Kothari S, Jackson DM, Kilgore KP, Barringer K. An Emergency Medicine Approach to Neonatal Hyperbilirubinemia. *Emer Med Clin N Am*. 2007; 25:1117-1135.
4. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la ictericia neonatal. 2019.
5. Boskabadi H, Ashrafzadeh F, Azarkish F, Khakshour A. Complications of neonatal jaundice and the predisposing factors in newborns. *J Babol Univ Med Sci*. 2015; 17 (9):7-13.
6. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. *Clin Perinatol*. 2005; 32 (1):125-139.
7. Khairy MA, Abuelhamd WA, Elhawary IM, Nabayel ASM. Early predictors of neonatal hyperbilirubinemia in full term newborn. *Pediatrics and Neonatology*. 2019; 60; 285-290.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114:297-316.
9. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51:843-861.
10. Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR. Cloherty y Stark. *Manual de Neonatología*. 2017; 8; 316-332.

11. Mutlu M, Cayir Y, Asian Y. Urinary tract infections in neonates with jaundice in their first two weeks of life. *World J Pediatr.* 2014;10(2):164-7.
12. Claudius I, Fluharty C, Boles R. The emergency department approach to newborn and childhood metabolic crisis. *Emerg Med Clin North Am.* 2005; 23:843-883.
13. Kimball C. ABO Incompatibility in the Newborn. *Journal of Neonatology.* 2019; 33 (1-4):22-25
14. Gleason CA, Juul SE. Avery. *Enfermedades del Recién nacido.* 2018; 10:1198-1218.
15. Iranpour R, Akbar MR, Haghshenas I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates. *Indian J Pediatr.* 2003; 70 (11):855-857.
16. Kedar Ps, Warang P, Colah RB, et al. Red cell pyruvate kinase deficiency in neonatal jaundice cases en India. *Indian J Pediatr.* 2006; 73 (11):985-988.
17. Passi GR, Saran S. Neonatal hyperbilirubinemia due to spherocytosis. *Indian Pediatr.* 2004; 41:199-200.
18. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood reviews.* 2013; 27 (4):167-178.
19. Laosombat V. Neonatal anemia associated southeast Asian ovalocytosis. *Int Journal of Haematology.* 2005; 82 (3):201-5.
20. Torres M, Bruguera M. Síndrome de Crigler-Najjar. *Gastr y Hepat.* 2005; 28 (10):637-640.
21. Castilla MF. Congenital hypothyroidism. *Boletín médico del Hosp Inf Méx.* 2015; 72 (2): 140-148
22. Maisels M. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 2006; 27(12):443-454.
23. Kannan P. Breastfeeding during breast milk jaundice – a pathophysiological perspective. *Med J Malaysia.* 2019; 74 (6):527-533.
24. Porter LM, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician.* 2002; 65 (4):599-605.

25. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. Iran J Public Health. 2016;45(5):558-68.
26. Campbell Wagemann S., Mena Nannig P. Hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas. Rev. Chil Pediatr. 2019; 90 (3):267-274.
27. Bhutani VK, and The Committee on Fetus and Newborn. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics 2011. www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-1494
28. Ebbesen F, Vandborg PK, Donneborg MI. The effectiveness of phototherapy using blue-green light for neonatal hyperbilirubinemia-Danish clinical trials. Seminars in Perinatology. 2021; 45 (1):1513-18.
29. Kakkar B, Agrawal S, Choowdhry M, Muthukumaravel PJ, Makroo RN, Thakur UK. Exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinemia: A single Centre experience from Northern India. Transfusion and Apheresis Science. 2019; 58 (6):102655.

1. Datos del alumno	
Autor	Dra. Valeria Aurora Borrajo Mercado
Teléfono	55-3522-6131
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Escuela	Facultad de Medicina
Número de cuenta	522223714
2. Datos de director de tesis	Dr. Edgar Alonso Monroy Zuñiga
3. Datos de la tesis	
Título	“Factores de riesgo para hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Infantil del Estado de Sonora del periodo del 1/o. enero 2022 al 31 diciembre 2022”
Palabras clave	Hiperbilirrubinemia, exanguinotransfusión, fototerapia, incompatibilidad ABO, neonato.
Número de páginas	40