



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
HIPERBILIRUBINEMIA SIGNIFICATIVA EN RECIÉN NACIDOS
DE ≥ 35 SEMANAS DE GESTACIÓN”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
NEONATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. BRENDA IVETTE FRIAS MADRID

DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

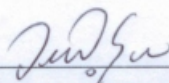
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

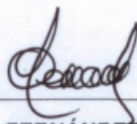
TÍTULO:

**"FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
HIPERBILIRUBINEMIA SIGNIFICATIVA EN RECIÉN NACIDOS DE ≥ 35
SEMANAS DE GESTACIÓN"**



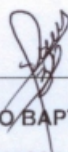
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA



DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

I.	Titulo.....	1
II.	Resumen.....	4
III.	Abstract.....	5
IV.	Introducción	7
V.	Objetivo.	12
VI.	Material y Métodos.....	13
VII.	Resultados.....	15
VIII.	Discusión	20
IX.	Conclusiones.....	22
X.	Referencias Bibliográficas.....	23
XI.	Cuadros y Figuras.....	25

“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPERBILIRUBINEMIA SIGNIFICATIVA EN RECIÉN NACIDOS DE ≥ 35 SEMANAS DE GESTACIÓN”

Introducción: La hiperbilirrubinemia neonatal (HBN) es una condición frecuente caracterizada por la elevación en la concentración sérica de bilirrubinas como resultado de la alteración de las vías metabólicas y de excreción. **Objetivo:** describir las variables clínicas asociadas al desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal en los recién nacidos con edad gestacional limítrofe a término, de acuerdo a la intención clínica del estudio. **Material y métodos:** estudio observacional retrospectivo, analítico de tipo casos y controles prevalentes. se obtuvieron los datos del expediente clínico de todos los recién nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología con ingreso hospitalario a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN III) de Enero a Diciembre 2011, con edad gestacional de $\geq 35^{0/7}$ a $41^{6/7}$ semanas al nacimiento. Fueron estratificados en dos intenciones de estudio. **Resultados:** La hiperbilirrubinemia significativa presentó una prevalencia de 18.9% durante el periodo de Enero a Diciembre de 2011, en los recién nacidos de ≥ 35 semanas de gestación ingresados a la Unidad de Cuidados Intermedios UCIREN III. Los principales factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia son: presentar mayor peso (g) al nacimiento, la presencia de lesiones asociadas a vía de nacimiento, especialmente la presencia de Caput succedáneum, permanencia en ayuno prolongado, la presencia de incompatibilidad a grupo sanguíneo ABO, ser caso probable de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, coincidiendo con lo reportado en la

literatura. Conclusión: Hoy en día la hiperbilirrubinemia significativa constituye un problema de salud ya que la presencia de la misma conlleva el aumento de los costos de atención médica, por las intervenciones derivadas en las salas de cuidados intermedios o intensivos, intervenciones terapéuticas y días de estancia hospitalaria, más otros costos intangibles como la separación del binomio madre-hijo

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia, ictericia, prematurez,

**"RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF SIGNIFICANT HYPERBILIRUBINEMIA IN INFANTS
≥ 35 WEEKS OF GESTATIONAL AGE "**

Introduction: neonatal hyperbilirubinemia (HBN) is a condition characterized by frequent elevation in serum bilirubin concentration as a result of the altered excretion and metabolic pathways. **Material and methods:** Retrospective observational analytical case-control prevalent. Data were obtained from medical records of all infants in the National Institute of Perinatology in hospital the Intermediate Care Unit Newborn (UCIREN III) from January to December 2011, with a gestational age of ≥ 35 / 7-416 / 7 weeks at birth. Were stratified into two study intentions. **Results:** The significant hyperbilirubinemia presented a prevalence of 18.9% during the period January to December 2011, in newborns ≥ 35 weeks gestation admitted to the intermediate care unit UCIREN III. The main risk associated factores hyperbilirubinemia are at increased weight (g) at birth, the presence of lesions associated with delivery mode, especially the presence of *sucedáneum Caput*, stay in prolonged fasting, the presence of ABO blood group incompatibility, be probable case of glucose-6-phosphate dehydrogenase, coinciding with that reported in the literature. **Conclusion:** Nowadays significant hyperbilirubinemia is a health problem since the presence of the same leads to increasing costs of medical care, interventions resulting in intermediate care wards or intensive therapeutic interventions and hospital stay plus other intangible

costs such as the separation of mother and child. Keywords: Hyperbilirubinemia, jaundice, prematurity

Héctor Alfredo Baptista González ‡, Brenda Ivette Frias Madrid*

‡ Coordinación de Hematología. Perinatal Instituto Nacional de Perinatología.

Director y Asesor de Tesis.

*Residente de Neonatología Instituto Nacional de Perinatología.

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Montes Urales Número 800

Colonia Lomas de Virreyes 11000 México, D.F.

Tel 55209900, Extensión

Dr. Héctor Alfredo Baptista-González

baptista@prodigy.net.mx

Introducción.

La hiperbilirrubinemia neonatal (HBN) es una condición frecuente caracterizada por la elevación en la concentración sérica de bilirrubinas como resultado de la alteración de las vías metabólicas y de excreción, así como deficiencias transitorias en la captación de la bilirrubina hepática, transporte intracelular y mecanismos de conjugación, compuestos por la circulación enterohepática del pigmento, durante los primeros 30 días de vida del recién nacido¹, que afecta del 13% al 17% de todos los recién nacidos². En México, la prevalencia de ictericia varía entre el 6%³, hasta en el 2.2 % de los nacidos postérmino⁶. El impacto de esta condición consiste primero en requerir evaluación temprana antes de su egreso hospitalario para identificar los casos de hiperbilirrubinemia significativa que requieren tratamiento con fototerapia y/o que serán sometidos a exsanguinotransfusión, condición reportada en el 1%, con aumento de la morbilidad asociada⁴.

Todo esto conlleva el aumento de los costos de atención médica, por las intervenciones derivadas en las salas de cuidados intermedios o intensivos, intervenciones terapéuticas y días de estancia hospitalaria, más otros costos intangibles como la separación del binomio madre-hijo. En aquellos neonatos con mayor severidad clínica, la HBN se asocia a encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda⁵ y con diferentes secuelas a largo plazo que incluye la parálisis cerebral coreoatetoide⁶ e hipoacusia neurosensorial⁹; la encefalopatía crónica por bilirrubina es una enfermedad “no notificable”, que no requiere reporte epidemiológico al sector salud por lo que existe un subregistro importante; por lo que determinar su incidencia y prevalencia es difícil.

Existen diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de la HBN descritos y aceptados como son edad gestacional, peso al nacimiento, lactancia materna exclusiva, incompatibilidad sanguínea ABO, lesiones asociadas a la vía de nacimiento como cefalohematoma y caput significativo (Maisels 2010); otros más son dependientes del grupo poblacional como es el caso de los recién nacidos de origen asiáticos o indio-americanos que duplican a las de las poblaciones blancas y negras . Se reporto tres veces mas el riesgo de HBN severa en el grupo étnico hispano OR 3.1 IC 95% (1.1-8.6).

La bilirrubina se produce principalmente en su forma no conjugada resultado final del ciclo vital de los eritrocitos. Es transportada por el transportador-2 aniónico orgánico (OATP 2), es entonces conjugada con ácido glucurónico a través de la reacción con la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) en el hígado antes de ser excretada hacia la bilis. El nivel de bilirrubina en recién nacidos es mucho mayor que en los adultos debido a que la duración de la vida de los eritrocitos es relativamente corta y la capacidad para la eliminación de la bilirrubina es menor que en los adultos. En nivel sérico máximo de la bilirrubina no conjugada en los recién nacidos de termino asiáticos y indio-americanos duplican a las de las poblaciones blancas y negras, por lo tanto un factor de riesgo importante es la raza. ⁹

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos de 35 o más semanas de gestación son: Edad gestacional de 35 a 36 semanas.¹⁰

- Lactancia materna exclusiva, sobre todo si la técnica de lactancia no es adecuada y la pérdida de peso es excesiva.

- Incompatibilidad de Grupos sanguíneos con la prueba de antiglobulina directa positiva
- Otras enfermedades hemolíticas (por ejemplo, la deficiencia de G6PD)
- Raza Asiática
- Ictericia observada en las primeras 24 horas de vida
- Cefalohematoma o contusión significativa
- Hermano anterior que haya recibido fototerapia
- Nivel de TSB situada en la zona de alto riesgo.¹¹

Los *dos principales factores de riesgo* de importancia clínica, son la edad gestacional y la lactancia materna exclusiva, seguido por *otros seis factores* de notable impacto clínico: deficiencia de glucosa-6-fosfato (G6PD), Enfermedad hemolítica ABO, el origen étnico de Asia Oriental, ictericia observada en las primeras 24 horas de vida, cefalohematoma o contusión significativa, y la historia de un hermano previo tratado con fototerapia. Cada factor se caracteriza por ser importante para el desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de 35 o más semanas gestación según la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Pediatría del año 2004.¹⁰

Los recién nacidos prematuros tardíos (gestación 35^{0/6}-36^{6/7} semanas) y a término tienen mecanismo de ictericia similares, incluyendo (1) una aumentada carga de bilirrubina en el hepatocito como resultado de la disminución de la vida media de los eritrocitos, aumento del volumen de los eritrocitos, y aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina, y (2) conjugación defectuosa de la bilirrubina a nivel hepático.

Los recién nacidos prematuros tardíos tienen una vida media eritrocitaria similar y la degradación del grupo hemo es idéntica a los recién nacidos de término.

Sin embargo, se diferencian de los recién nacidos a término en la eficacia con que manejan la cantidad de bilirrubina hepática, demostrando una menor capacidad de conjugación hepática de la bilirrubina (reducida la actividad enzimática de la glucuronosil uridina-difosfato 1A1 transferasa [UGT1A1]). Además, aunque existe un marcado aumento postnatal de la actividad enzimática (UGT1A1) en los recién nacidos, la maduración parece a ser más lenta en los recién nacidos prematuros tardíos durante la primera semana de vida. Esta inmadurez hepática contribuye a la prevalencia, severidad y duración de la hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos prematuros tardíos.¹

Algunos hallazgos sugieren que los factores genéticos pueden estar asociados en la génesis de hiperbilirrubinemia neonatal grave. La deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es el defecto genético más común, afectando a 400 millones personas en todo el mundo. Por otra parte, la deficiencia de G6PD es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la hiperbilirrubinemia severa en los recién nacidos y con mayor frecuencia en asiáticos. Situación que ha mejorado, al introducir pruebas de tamizaje neonatal de G6PD en Taiwán 1981 y en el mundo en 1987. Otro defecto genético, es la variación en el área promotor o de la región de codificación del gen UGT1A1, que se ha asociado a la hiperbilirrubinemia neonatal en blancos, taiwaneses y japonés.⁹

Se ha determinado que la variante en el promotor A(TA)₇ TAA en homocigotos, la variación en el nucleótido 211 en el gen UGT1A1 es un factor de riesgo agregado en recién nacidos blancos con hiperbilirrubinemia con deficiencia de G6PD y recién nacidos Taiwaneses. Se ha demostrado recientemente que la OATP 2 es responsable del transporte de aniones orgánicos en los hepatocitos y este mecanismo también puede estar implicado en el transporte de bilirrubina no conjugada. Aunque las variaciones en los nucleótidos 388, 463, 521, y 1463 en el gen OATP 2 han sido reportados, la relación entre estas variantes y hiperbilirrubinemia no se ha investigado.

Otros autores, han informado de al menos 15 diferentes tipos de mutaciones son responsables de la Deficiencia de G6PD en recién nacidos taiwaneses. Se ha reportado también la mutación en el nucleótido 1376 en recién nacidos con deficiencia de G6PD con hiperbilirrubinemia. Se ha manifestado la presencia de un alelo A(TA)₇ TAA relativamente raro (14,3 frente a 40%) y que la tasa de variación dentro de la región codificadora del gen UGT1A1 fue mucho mayor (29,3 frente a 0,1%) en comparación con la población blanca de Taiwán. La variación en el nucleótido 211 del gen UGT1A1 se ha relacionado principalmente con recién nacidos con hiperbilirrubinemia.⁹

Cuadro 1.

Comparación entre las características de las variables poblacionales asociadas a Hiperbilirrubinemia significativa

Factor de Riesgo/Autor	Keren (Bhutani, Luan et al. 2004) Cohorte, casos y controles (n 996)	Newman, et al. (2005) Cohorte, (73 casos/423 controles)	Kuzniewicz et al. 2008 (n 285 295)	Seidman DS et al. 1999 (n 812)	Gale R et al. 1990 (n1154)	Khoury MJ. et al. 1988 (n 34)	Meisels MJ, et al. 2009 (n)
Género Masculino/ Femenino	1.1 (0.7-1.6)			3.2 (1.2-8.4)	1.4 (1.2-1.7)		
Cefalohematoma	1.0 (0.4-2.4)	3.2 (1.1-9.2)					
Lesiones asocoadas a vía de nacimiento	1.2 (0.4-3.0)	3.5 (1.7-7.4)	2.4 (1.2-4.8)				
Edad gestacional <38 SDG	1.0 (1.1-3.1)	0.6 (0.4-0.7)	3.1 (1.2-8.0)	19 (6.3-53)	4.5 (3.2-6.3)		20.79 (2.3-184.7)
TSB (percentil 40-75)	45 (6.2-329)		2.5 (1.2-5.5)				
TSB (percentil 76-95)	197 (26-1509)						149.8 (20.41-∞)
TSB (percentil 40-75)	0.6 (0.2-2.2)						
Raza Blanca Hispana Asiática Negra Otros	0.6 (0.2-2.2) 1.2 (0.6-1.6) 0.7 (0.5-1.2) 1.6 (0.7-3.7)	3.1 (1.5-6.3)		0.22 (0.08-0.61)			
Alimentación exclusiva: seno materno	2.5 (1.5-4.2)	6.9 (2.7-17.5)	2.0 (1.03-5.5)	3.7 (1.1-13)			10.7 (2.3-48.8)
Presencia de ictericia temprana		7.3 (2.8-19)					
Edad materna ≥25 años		2.6 (1.1-9.2)			1.7 (1.3-2.3)		
Ictericia escala de Kramer G IV		7.3 (2.8-19)		1.7 (1.2-2.6)			
Historia previa de Hiperbilirrubinemia		6.0 (1.0-36)			2.3 (1.9-2.8)	12.5 (2.3-65.3)	
Extracción con ventosa					3.0 (2.1-4.4)		

Objetivos.

Describir las variables clínicas asociadas al desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal en los recién nacidos con edad gestacional limítrofe a término, de acuerdo a la intención clínica del estudio.

Material y métodos

Diseño: es un estudio observacional retrospectivo, analítico de tipo casos y controles prevalentes.

Sujetos de estudio: se obtuvieron los datos del expediente clínico de todos los recién nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología con ingreso hospitalario a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN III) de Enero a Diciembre 2011, con edad gestacional de $\geq 35^{0/7}$ a $41^{6/7}$ semanas al nacimiento.

Se dividieron en dos grupos de estudio a partir de la edad gestacional estimada. Grupo 1, conformado por recién nacidos con edad gestacional de $35^{0/7}$ a $36^{6/7}$ semanas de gestación; y grupo 2, integrado por aquellos con $37^{0/7}$ a $41^{6/7}$ semanas de edad gestacional. Fueron estratificados en dos intenciones de estudio. Estrato A, cuando la intención de evaluación clínica neonatal fue a partir de la presencia de ictericia. Estrato B, cuando la evaluación neonatal, por otra indicación médica, pudiendo o no desarrollar posteriormente la presencia de ictericia o hiperbilirrubinemia.

Criterios de exclusión: a). Recién nacidos con edad gestacional menor de $35^{0/7}$ y mayor de $41^{6/7}$ semanas. b) Recién nacidos con traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos del INPer por encontrarse en estado crítico por otra causa diferente a hiperbilirrubinemia. c) Recién nacidos que requirieron manejo antimicrobiano por diagnóstico de sepsis y que fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos UCIREN II. d) Cuando no se contó con el expediente clínico del paciente.

Variables: la información clínica obtenida a través de la revisión del expediente clínico; incluye: Nombre, número de expediente, fecha y hora de nacimiento, género, edad gestacional (semanas), peso al nacimiento (gramos), Apgar al minuto y a los cinco minutos del nacimiento, Vía de nacimiento (vaginal o vía cesárea), valoración del tipo de reanimación (básica: hasta uso de presión positiva intermitente; avanzada: aquella que requirió masaje cardíaco), presencia de lesiones asociadas a vía de nacimiento (caput succedaneum, cefalohematoma, Ninguno), edad materna, tipo de alimentación, días de ayuno, grupo sanguíneo y Rh de la madre y el recién nacido, Coombs directo, presencia de ictericia, grado de ictericia de acuerdo a escala de Kramer (1: cara y cuello, 2: tórax y espalda, 3: abdomen sobre muñón umbilical hasta rodillas, 4: brazos hasta muñecas y piernas por debajo de las rodillas hasta los tobillos y 5: manos y pies); hiperbilirrubinemia significativa (aquella que requirió manejo con fototerapia y/o exanguíneotransfusión), manejo con fototerapia, días de manejo en caso necesario, tipo de alimentación, días de ayuno, morbilidad, patología del recién nacido, nivel máximo de Bilirrubinas séricas y Hemograma completo. La incompatibilidad ABO, con enfermedad hemolítica potencial se consideró cuando la madre de grupo sanguíneo O, tuvieron hijos, A, B o A,B. Igualmente cuando la madre fue de grupo sanguíneo A, con hijo B o A,B. Cuando la madre fue del grupo B, con recién nacido A o A,B. La incompatibilidad al RhD, se aplicó en los casos con madre RhD negativo y su recién nacido con resultado RhD positivo.

Tamiz neonatal básico: hormona estimulante de tiroides (TSH), Tiroxina (T4), determinación de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDH) y Galactosa

(Gal); considerando como caso probable si, la determinación de TSH es ≥ 5 $\mu\text{U/mL}$, $\text{T4} \leq 9.4\mu\text{g/dL}$, $\text{Gal} \leq 3.1 \text{ U/gHb}$, $\text{G6PDH} \leq 2.6 \text{ U/gHb}$.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva según la escala de medición de las variables independientes por grupo de estudio. Se realizó el análisis estadístico con el programa estadístico SPSS versión 19, se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). En la estadística descriptiva, debido a la distribución no normal, se obtuvo mediana y cuartil 25-75.

En la estadística analítica se aplicó la comparación de medianas para k, muestras independientes (prueba de Kruskal-Wallis). Con la finalidad de determinar las variables que tienen un impacto significativo en la producción de hiperbilirrubinemia significativa, se realizó la determinación de riesgos relativos.

Resultados

En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) hubo 4449 nacimientos durante el periodo de Enero a Diciembre del año 2011. En el estudio se incluyeron 1013 recién nacidos con ingreso hospitalario a la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIREN III), fueron excluidos 17(1.6%) neonatos por presentar edad gestacional de $< 35^{0/7}$ y mayor a $41^{6/7}$ semanas, 12(1.1%) neonatos que requirieron traslado a otro servicio hospitalario por presentar estado crítico debido a complicaciones diferentes a hiperbilirrubinemia; y en 9 (0.88%) casos no se encontró expediente clínico.

De un total de 1013 paciente, se incluyeron en el estudio (n=975) neonatos (fig.1), de los cuales 418 recién nacidos se ubicaron dentro del grupo 1 (conformado por recién nacidos con edad gestacional de $35^{0/7}$ a $36^{6/7}$ semanas de gestación) y los restantes 623 neonatos en el grupo 2 (integrado por aquellos con $37^{0/7}$ a $41^{6/7}$ semanas de edad gestacional).

De acuerdo a la intención clínica del estudio, en 100 neonatos se decidió ingreso a la Unidad de Cuidados intermedios (UCIREN III) por la presencia de ictericia (10.3 %) y en los restantes 875 (89.7 %) neonatos, presentaron alguna otra indicación.

Así quedaron distribuidos cuatro grupos. Pretérmino, estrato A con 86 neonatos. Pretérmino, estrato B con 266 neonatos. Término A con 264 neonatos y finalmente término, estrato B con 359 recién nacidos. La distribución del estrato A no mostró diferencia con respecto a los grupos de

estudio, con 10.6 y 9.8 %, respectivamente sin diferencias estadísticas en las pruebas de concordancia (ϕ 0.690).

La hiperbilirrubinemia significativa presentó una prevalencia de 18.9% durante el periodo de Enero a Diciembre de 2011, en los recién nacidos de ≥ 35 semanas de gestación ingresados a la Unidad de Cuidados Intermedios UCIREN III.

En la tabla 1 se describen las características generales de la población estudiada mediante estadística de acuerdo al los grupos de estudio, se realizaron pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). De acuerdo a la distribución de grupos se observa que para el género femenino existe diferencia estadística significativa ya que para el Grupo pretérmino A; 44 neonatos (51.2%) pertenecen a éste género, con similar presentación en el resto de los grupos. También se muestra diferencia estadísticamente significativa en aquellos paciente que presentaron como lesión asociada a vía de nacimiento el Caput succedaneum con presentación de (14.3-18.6%) para los recién nacidos pretérmino y (22-26.1%) para los neonatos de término. Se muestra diferencia estadística (p 0.025), respecto a los recién nacidos pretérmino y de término que permanecieron en ayuno (14.7-16.3%) y (13.6-16.3%) respectivamente. El resto de las variables que se describen para los grupos estudiados no difieren significativamente. Se observa que la distribución de la población por grupo de edad es similar en los 4 grupos estudiados, (35.5-39.5 semanas de gestación); la media para el peso al nacimiento en los grupos de estudio es de (2450-3150); con una estancia media de (2-7) para los recién nacidos pretérmino y (1-5) para los Grupos A y B de término, la vía de

nacimiento fue principalmente por cesárea (80-83.7%) de los casos pretérmino y (73.3-81.8%) para los recién nacidos de término.

En la tabla 2 se muestran las características maternas por Grupos de estudio relacionadas a edad con una media de 32 para los recién nacidos pretérmino del grupo A, pretérmino grupo B 30 años, y para los de término A y B una media de (27-28 años); presentando diferencia estadísticamente significativa con valor de p 0.009. Respecto al número de gestaciones previas no existió diferencia entre nuestros grupos de estudio ya que la mayoría de las pacientes eran primigestas a excepción de las madres en el grupo pretérmino A; en el cual, 30 (35%) correspondía a la tercera gesta.

En la tabla 3 se muestran las características de la ictericia; encontrando una prevalencia de 18.9%, correspondiendo (101)10.35% a recién nacidos de término y (84)8.5% para los recién nacidos pretérmino con edad gestacional mayor de 35 semanas de gestación. De los cuales 86 (8.8%) corresponden a Recién nacidos pretérmino A; ingresando a UCIREN III por presentar tinte icterico Kramer 1 5(5.8%), Kramer 2 31(36%), III 31(36%), Kramer 4 11(12.8% y Kramer 5 (5.8%), requiriendo manejo con fototerapia continua 37 pacientes (90.2%) de los casos, con duración de la fototerapia continua de 2 días (2-3) y una estancia intrahospitalaria media de 4 días.

En el recién nacido pretérmino B la mayoría de los pacientes se encontró clínicamente sin ictericia; solo 12%(47) pacientes desarrollaron hiperbilirrubinemia significativa requiriendo manejo con fototerapia continua con

una media de 1 día (0-2) y presentando una estancia hospitalaria media de 3 días. Para los recién nacidos de término, la mayor presentación clínica de ictericia de acuerdo a escala de Kramer fue de II en 94 pacientes (35.6%); 54 pacientes requirieron manejo con fototerapia continua (91.5%) con duración de 2 días y estancia hospitalaria media de 3 días. Para los recién nacidos pretérmino B la mayoría se encontró clínicamente sin ictericia; sólo (9.4%) 47 pacientes requirieron manejo con fototerapia continua con estancia media hospitalaria de 1 día y duración de manejo con fototerapia continua de 1 día, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativas entre los grupos.

En la tabla 4 se muestra el resultado del análisis multivariado comparando medianas para k, con muestras independientes a través de la (prueba de Kruskal-Wallis). El estudio mostró buena discriminación estadística sin embargo sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El grupo sanguíneo tipo O fue el más común en los 4 grupos (47.7 – 64.3) y el antígeno RhD positivo fue también el más común (68.8-94.2). Hubo en total 108 casos de incompatibilidad a grupo ABO con significancia estadística con y 35 casos de incompatibilidad a Rh, sin encontrarse ninguna hiperbilirrubinemia significativa. Con respecto a la determinación de bilirrubinas séricas existió diferencia significativa con $p= 0.05$ en el caso de bilirrubinas directa total entre neonatos con hiperbilirrubinemia y sin hiperbilirrubinemia; situación que se observa en la figura 5.

Los resultados obtenidos de los pacientes que contaron con tamiz metabólico básico se presentan en la tabla 6; observándose diferencia significativa entre

las concentraciones de, G6PD, ($p=0.02$). En la tabla 7 se encuentra los resultados del hemograma completo de los grupos de estudio.

Se realizó regresión logística a cada variable para determinar los factores de riesgo (Odds ratio e intervalo de confianza) para desarrollar la presencia de ictericia. que el género femenino fué el que tuvo diferencia estadística encontrándose para el Grupo A pretérmino 44 neonatos (51.2%), en el Grupo B 127 (47.7%) a diferencia de los Grupos de Término A con 123 casos (46.6%) y de término B con 188 neonatos (52.4%); con $p 0.003$ y OR 0.53 (IC 95% 0.53-0.799) como factor protector para la presencia de hiperbilirrubinemia significativa. Se reportó que el peso fue el que tuvo significancia estadística con $p= 0.07$ con OR 02 1.172 (0.994 – 1.156) como factor de riesgo para la presencia de ictericia.

Discusión:

La hiperbilirrubinemia significativa presentó una prevalencia de 18.9% durante el periodo de Enero a Diciembre de 2011, en los recién nacidos de ≥ 35 semanas de gestación ingresados a la Unidad de Cuidados Intermedios UCIREN III. E18.9%, correspondiendo (101)10.35% a recién nacidos de término y (84)8.5% para los recién nacidos pretérmino con edad gestacional mayor de 35 semanas de gestación.

En este estudio se observó que para el género femenino corresponde a un factor protector para hiperbilirrubinemia significativa. Coincidiendo con lo reportado por la Asociación Americana de Pediatría.

Se encuentra bien descrito en la literatura que las lesiones asociadas a vía de nacimiento, constituyen un fuerte factor de riesgo para la presencia de hiperbilirrubinemia significativa. En nuestro estudio se muestra diferencia estadísticamente significativa en aquellos paciente que presentaron como lesión asociada a vía de nacimiento el Caput succedaneum con presentación de (14.3-18.6%) para los recién nacidos pretérmino y (22-26.1%) para los neonatos de término.

Otros factores de riesgo asociado a hiperbilirrubinemia en nuestra población son: el ayuno presentado en (14.7-16.3%) casos; mostrando diferencia estadística ($p < 0.025$), el número gestacional materno, a diferencia de lo reportado por Weisner con mayor predisposición para hiperbilirrubinemia en los hijos de primigestas, encontramos como factor de riesgo ser producto de la gesta 3 o más, con una diferencia estadística significativa. El resto de las variables que se describen para los grupos estudiados no difieren significativamente. Se observa que la distribución de la población por grupo de edad es similar en los 4 grupos estudiados, (35.5-39.5 semanas de gestación); la media para el peso al nacimiento en los grupos de estudio es de (2450-3150); con una estancia media de (2-7) para los recién nacidos pretérmino y (1-5) para los Grupos A y B de término, la vía de nacimiento fue principalmente por cesárea (80-83.7%) de los casos pretérmino y (73.3-81.8%) para los recién nacidos de término.

El grupo sanguíneo tipo O fue el más común en los 4 grupos (47.7 – 64.3) y el antígeno RhD positivo fue también el más común (68.8-94.2). Hubo en total 108 casos de incompatibilidad a grupo ABO con significancia estadística con y 35 casos de incompatibilidad a Rh, sin encontrarse ninguna hiperbilirrubinemia significativa. Con respecto a la determinación de bilirrubinas séricas existió diferencia significativa con $p= 0.05$ en el caso de bilirrubinas directa total entre neonatos con hiperbilirrubinemia y sin hiperbilirrubinemia a diferencia del reporte establecido por la Academia Americana de Pediatría.

Conclusiones:

La hiperbilirrubinemia neonatal (HBN) es una condición frecuente caracterizada por la elevación en la concentración sérica de bilirrubinas como resultado de la alteración de las vías metabólicas y de excreción, así como deficiencias transitorias en la captación de la bilirrubina hepática, transporte intracelular y mecanismos de conjugación, compuestos por la circulación enterohepática del pigmento, durante los primeros 30 días de vida del recién nacido, que afecta del 13% al 17% de todos los recién nacidos (Ahlfors, Wennberg et al. 2009). Y en nuestro centro hospitalario al 18% aunque en éste último caso debemos considerar que se trata de un centro de referencia Nacional para embarazos de altos riesgo o con patología materna agregada..

Hoy en día la hiperbilirrubinemia significativa constituye un problema de salud ya que la presencia de la misma conlleva el aumento de los costos de atención médica, por las intervenciones derivadas en las salas de cuidados intermedios o intensivos, intervenciones terapéuticas y días de estancia hospitalaria, más

otros costos intangibles como la separación del binomio madre-hijo. En aquellos neonatos con mayor severidad clínica, la HBN se asocia a encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda y con diferentes secuelas a largo plazo que incluye la parálisis cerebral e hipoacusia neurosensorial . Por lo que es importante reconocer tempranamente aquellos factores de riesgo con la finalidad de evitar posibles complicaciones.

Los principales factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia son: presentar mayor peso (g) al nacimiento, la presencia de lesiones asociadas a vía de nacimiento, especialmente la presencia de Caput succedáneum, permanencia en ayuno prolongado, la presencia de incompatibilidad a grupo sanguíneo ABO, ser caso probable de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, coincidiendo con lo reportado en la literatura.

Bibliografía.

1. Watchko JF. Identification of Neonates at Risk for Hazardous Hyperbilirubinemia: Emerging Clinical Insights. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:671-687.
2. Ahlfors, CE., Wennberg RP., Ostrow JD., Tribelli C. Bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. *Clin Chem.* 2009;55(7): 1288-1299.
3. Avalos-Huizar, L. M., M. de la Torre-Gutierrez,. Out-of-hospital delivery. Experience of ten years in Jalisco, Mexico. *Ginecol Obstet Mex* 2011 78(8): 418-422.
4. Bhutani, V. K. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *J Pediatr.* 2005;147(1): 123-124.
5. Maisels, M. J. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 15(3): 129-135.
6. Moreno-Plata, H., H. A. Rangel-Nava, et al. (2011). Short-term morbidity in newborns of the late preterm period. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(3): 116-124.
7. Mukhopadhyay, K., G. Chowdhary, et al. (2010). Neurodevelopmental outcome of acute bilirubin encephalopathy. *J Trop Pediatr* 2010;56: 333-336.
8. Newman, T. B., P. Liljestrand, et al. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(2): 113-119.
9. Penazola-Lopez, Y. R., G. Castillo-Maya, et al. Hypoacusis-deafness related to perinatal adverse conditions. According to the register available in a specialized unit of Ciudad de Mexico. Analysis according to birth weight]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55(6): 252-259.
10. Trikalinos, T. A., M. Chung, et al. Systematic review of screening for bilirubin encephalopathy in neonates. *Pediatrics.* 2009;124(4):1162-1171.
11. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56: 682–9.
12. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
13. Watchko JF. Identification of Neonates at Risk for Hazardous hiperbilirrubinemia: Emerging Clinical Insights. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 671–687

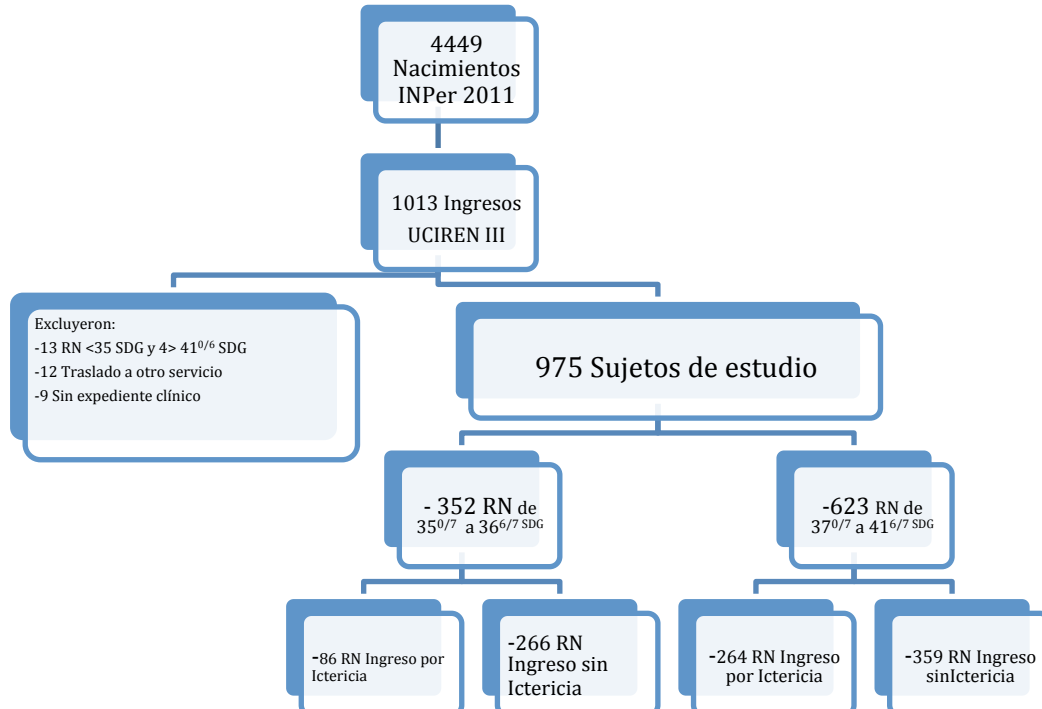
14. Keren, R., Buthani V. K., Luan X. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. Arch Dis Child 2005;90:415-421.

15. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, et al. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 1140–7.

16. Kuzniewicz, MW., Escobar EJ., Soora W., MPH, Liljestrand, P., McCulloch P., Newman T., Risk Factors for Severe Hyperbilirubinemia among Infants with Borderline Bilirubin Levels: A Nested Case-Control Study. J Pediatr. 2008;153: 234–240.

XI. Cuadros y figuras

Figura 1. Integración de grupos de estudio.



Tablas de resultados para determinar factores de riesgo para hiperbilirubinemia significativa en recién nacidos de ≥ 35 SDG.

1. Variables clínicas por grupos de estudio

Variable de estudio	Grupos de estudio				χ^2	**OR
	Pretérmino A (n 86)	Pretérmino, B (n 266)	Término, A (n 264)	Término, B (n 359)		
Demográficas:						
Género (no.,%)						
Masculino	42 (48.8%)	139 (52.3%)	141 (53.4%)	171 (47.6%)	0.761	0.366 (0.366-0.553)
Femenino*	44 (51.2%)	127 (47.7%)	123 (46.6%)	188 (52.4%)	8.705	0.53 (0.351-0.799)
Edad gestacional (semanas)	36.1 (35.5-36.4)	36.4 (35.5-37.1)	38.6 (37.6-39.5)	39 (38.2-39.5)	0.025	1.002 (0.528-1.901)
Peso (g)	2450 (2140-2745)	2360 (2132-2725)	3040 (2697-3410)	3140 (2755-3360)	3.224	1.072 (0.994-1.156)
Días de estancia hospitalaria (no.)	4 (3-7)	3 (2-4.5)	3 (2-5)	2 (1-4)	0.621	0.889 (0.086-9.162)
Vía de nacimiento (no.,%)						
Parto	14 (16.3%)	51 (19.2%)	48 (18.2%)	96 (26.7%)	2.448	0.549 (0.277-1.09)
Cesárea	72 (83.7%)	215 (80.8%)	216 (81.8%)	264 (73.3%)	29.528	0.409 (0.297-0.565)
Historia y examen clínico:						
Lesiones asociadas a vía de nacimiento (no.,%)						
Caput Sucedáneo*	16 (18.6%)	38 (14.3%)	69 (26.1%)	79 (22.0%)	4.016	0.482 (0.247-0.94)
Cefalohematoma	6 (7.0%)	20 (7.5%)	29 (11.0%)	31 (8.6%)	3.805	0.321 (0.113-0.91)
Ninguna	64 (74.4%)	208 (78.2%)	166 (62.9%)	249 (69.4%)	19.282	0.462 (0.328-0.65)
Horas de ayuno (no.,%) *	14 (16.3)	39 (14.7%)	43 (16.3%)	49 (13.6%)	5.002	0.409 (0.196-0.853)

χ^2 no significativa

* $p \leq 0.05$ significativo

**Razón de momios (Intervalo de confianza al 95)

2. Variables clínicas maternas

Variable de estudio	Grupos de estudio				OR
	Pretérmino A (n 86)	Pretérmino, B (n 266)	Término, A (n 264)	Término, B (n 359)	
Edad materna (años)	32 (22-39)	30 (24-35)	27 (22-34)	28 (20-35)	1.106 (0.535-2.287)
Gestaciones (no.,%)*					
1	27 (31.3)	107 (40.2)	117 (44.3)	170 (47.4)	0.367 (0.226-0.595)
2	29 (33.7)	64 (24.1)	65 (24.6)	87 (24.2)	0.606 (0.352-1.045)
3 o más	30 (35)	95 (35.7)	82 (31.1)	102 (28.4)	0.393 (0.238-0.65)

χ^2 no significativa

* $p \leq 0.05$ significativo

**Razón de momios (Intervalo de confianza al 95%)

3. Características clínicas de la ictericia por grupos de estudio

Variable de estudio	Grupos de estudio				OR
	Pretérmino A (n 86)	Pretérmino, B (n 266)	Término, A (n 264)	Término, B (n 359)	
Zona de Kramer (no.,%)					
1	5 (5.8)	4 (1.5)	32 (12.1)	5 (1.4)	0.195 (0.039-0.985)
2	31 (36)	2 (0.8)	94 (35.6)	8 (2.2)	1.319 (0.266-6.545)
3	31 (36)	1 (0.4)	63 (23.9)	1 (0.3)	0.492 (0.03-8.132)
4	11 (12.8)	0 (0.0)	54 (20.5)	0 (0.0)	-
5	5 (5.8)	0 (0.0)	17 (6.4)	0 (0.0)	-
0	3 (3.5)	259 (97.4)	4 (1.5)	345 (96.1)	0.999 (0.222- 4.502)
Manejo con fototerapia (no.,%)	37 (90.2)	47 (12.5)	54 (91.5)	47 (9.4)	0.685 (0.383-1.226)
Días fototerapia	2 (2-3)	1 (0-2)	2 (1-3)	1 (0-2)	1.0 (0.034- 29.807)
Días EIH	4 (3-7)	3 (2-4.5)	3 (2-5)	2 (1-4)	0.889 (0.86- 9.162)

χ^2 no significativa

*p ≤ 0.05 significativo

**Razón de momios (Intervalo de confianza al 95%)

4. Tamizaje de Grupo sanguíneo y Rh por grupos de estudio

Variable de estudio	Grupos de estudio				OR
	Pretérmino A (n 86)	Pretérmino, B (n 266)	Término, A (n 264)	Término, B (n 359)	
ABO Neonatal (no.,%)*					
O	19 (22.1)	48 (18)	55 (20.4)	32 (8.9)	0.23 (0.116-0.455)
A	7 (8.1)	10 (3.8)	11 (4.2)	15 (4.2)	0.955 (0.276-3.299)
B	3 (3.5)	2 (0.8)	4 (1.5)	0 (0.0)	0.188 (0.006-5.857)
A,B	5 (5.8)	79 (29.7)	24 (9.1)	173 (48.2)	-
No se tomó					
Rh Neonatal (no.,%)					
Positivo	81 (94.2)	183 (68.8)	234 (88.6)	185 (51.5)	0.078 (0.046-0.13)
Negativo	0 (0.0)	4 (1.5)	6 (2.3)	1 (0.3)	0.021 (0.001-0.028)
No se tomó	5 (5.8)	79 (29.7)	24 (9.1)	173 (48.2)	-
Incompatibilidad ABO (no.,%)					
Si	18 (20.9)	28 (10.5)	44 (16.7)	18 (5.0)	0.263 (0.117-0.589)
No	63 (73.3)	159 (59.8)	196 (74.2)	168 (46.8)	0.34(0.238-0.485)
Se desconoce	5 (5.8)	79 (29.7)	24 (9.1)	173 (48.2)	-
Incompatibilidad Rh (no.,%)					
Positivo	3 (3.5)	14 (5.3)	8 (3.0)	10 (2.8)	0.268 (0.057- 1.269)
Negativo	78 (90.7)	173 (65)	232 (87.9)	176 (49.0)	0.342(0.246-0.476)
Se desconoce	5 (5.8)	79 (29.7)	24 (9.1)	173 (48.2)	-
Coombs Directo (no.,%)					
Positivo	1 (1.2)	0 (0.0)	6 (2.3)	0 (0.0)	0.167 (0.002-14.344)
Negativo	80 (93)	185 (69.5)	232 (87.9)	185 (51.5)	0.345 (249-0.478)
No se tomó	5 (5.8)	81 (30.5)	9.8 (9.8)	174 (48.5)	-

χ^2 no significativa, *p ≤ 0.05 significativo, **Razón de momios (Intervalo de confianza al 95%)

5. Nivel de Bilirrubinas séricas

Variable de estudio	Grupos de estudio				Valor de p	OR
	Pretérmino A (n 86)	Pretérmino, B (n 266)	Término, A (n 264)	Término, B (n 359)		
Br total máxima (mg/dL)	10.45 (7.7-12.8)	5.6 (4.7-6.8)	10.65 (8.3-14)	5.8 (4.9-6.7)	0.73	1.016 (0.24-4.29)
Br Indirecta máxima (mg/dL)	9.9 (7.3-12.4)	5.1 (4.1-6.55)	10.55 (7.95-13.7)	5.5 (4.5-6.5)	0.71	1.012 (0.22-4.46)
Br directa máxima (mg/dL)*	0.3 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.3)	0.3 (0.2-0.3)	0.25 (0.2-0.3)	0.05	1.25 (0.09-2.92)

χ^2 no significativa

*p ≤ 0.05 significativo

**Razón de momios (Intervalo de confianza al 95%)

Desarrollo de Ictericia

6. Tamizaje neonatal simple por grupo de estudio

Variable de estudio	Grupos de estudio				Significancia	OR
	Pretérmino A (n 86)	Pretérmino, B (n 266)	Término, A (n 264)	Término, B (n 359)		
G6PD (Ug/Hb)	6.9 (6-7.3)	6.6 (6-7.2)	6.6 (6-7.2)	6.55 (6.1-7.0)	0.026	1.03 (0.22-4.7)
Casos probables	1 (1.2%)	2 (0.8)	7 (2.7)	5 (1.4)	0.897	0.35 (0.02-5.10)
Gal (Ug/Hb)	6.9 (6-7.3)	6.6 (6-7.2)	6.6 (6.1-7.2)	6.55 (6.1-7.0)	0.734	1.03 (0.22-4.73)
T4 total (μU/mL) **	13.2 (5.7-11.1)	12.4 (10.7-16.05)	13.5 (11.7-16.5)	14.3 (11.6-17.9)	0.956	1.128 (0.385-3.301)
Casos probables	8 (20%)	43 (11.8)	3 (5.3)	46 (9.5)	0.227	2.8 (0.71-11.459)
TSH (μU/mL) *	1.59 (0.5-4.5)	1.48 (0.1-4.2)	1.58 (0.5-4.4)	1.5 (0.2-3.5)	0.702	1.125 (0.158-7.986)

χ^2 no significativa

*p ≤ 0.05 significativo

**Razón de momios (Intervalo de confianza al 95%)

Variables de laboratorio por grupos de estudio

7. Hemograma completo por grupo de estudio

Variable de estudio	Grupos de estudio				Valor de p
	Pretérmino A (n 41)	Pretérmino, B (n 377)	Término, A (n 59)	Término, B (n 498)	
Hb RN (g/dL)	15.85 (14.6-17.5)	16.1 (14.9-17.25)	16.7 (15.5-18.0)	16.7 (15.6-17.9)	0.82
Hto RN (%)	46.1 (41.6-52.0)	47.2 (43.1-50.45)	48.5 (45-52.2)	48.3 (45.5-53.3)	0.96
VGN RN (fL)	107.4 (104.7-110.6)	106.9 (104.2-108.9)	105.6 (102-109.45)	106.45 (103.6-108.9)	0.97
HGM RN (pg)	37 (36.1-38.2)	36.8 (35.6-37.7)	36.7 (35.15-37.7)	36.45 (35.6-37.5)	0.96
Reticulocitos (%)	4.6 (3.9-5.5)	4.0 (3.35-4.6)	3.9 (3.25-4.6)	3.8 (3.4-4.6)	0.70
Plaquetas (x103)	243.5 (187-298)	230 (198.5-277)	226 (186-268)	229 (194-272)	0.63
VPM	8.3 (7.8-8.8)	8.2 (7.85-8.9)	8.4 (7.9-9.0)	8.3 (7.9-9.1)	0.72
Leucocitos totales	9900(7400-13200)	12000 (9050-14900)	11850 (8750-15600)	14600 (11300-18700)	0.37
Neutròfilos totales	6637.5 (5140-9700)	7950 (5970-10865.5)	6455 (4874-8800)	8823 (6100-12870)	-

Hb RN: Hemoglobina del recién nacido. Hto RN:Hematocrito del recién nacido.

VGM: volumen globular medio. HGM: concentración media de hemoglobina.

VPM: volumen plaquetario medio.