



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FACTORES CLÍNICOS, DE LABORATORIO Y DE ATENCIÓN
HOSPITALARIA DE RIESGO PARA DAÑO NEUROLÓGICO Y
ESTANCIA HOSPITALARIA PROLONGADA EN PACIENTES
NEONATALES CON HIPERBILIRRUBINEMIA GRAVE**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

P R E S E N T A:

DRA. ANA KAREN RIOS BARBA

TUTOR DE TESIS

DR. HECTOR A. MACIAS AVILES



CIUDAD DE MÉXICO, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO DE TESIS

FACTORES CLÍNICOS, DE LABORATORIO Y DE ATENCIÓN HOSPITALARIA
DE RIESGO PARA DAÑO NEUROLÓGICO Y ESTANCIA HOSPITALARIA
PROLONGADA EN PACIENTES NEONATALES CON HIPERBILIRRUBINEMIA
GRAVE



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



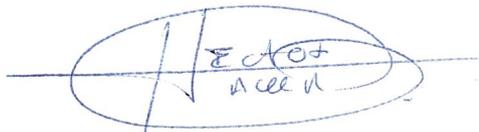
DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS LOPEZ CANDIANI

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGIA



DR. HECTOR A. MACIAS AVILES

TUTOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, 2024

ÍNDICE

1.Resumen.....	4
2.Antecedentes.....	5
3. Planteamiento del problema.....	12
4. Justificación.....	14
5. Objetivos	14
6. hipótesis	15
7. Material y método.....	16
8. Análisis.....	19
9. Resultados	20
10 Discusión	30
11. Conclusiones	33
10. Bibliografía	34
11. Cronograma de actividades.....	36

1. RESUMEN

COMPONENTES DE LA TESIS.	DESCRIPCIÓN
TÍTULO DE TESIS	Factores clínicos, de laboratorio y de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
AUTOR Y TUTOR	Autor: Ana Karen Ríos Barba, Tutor: Héctor Macías Avilés
INTRODUCCIÓN	Hiperbilirrubinemia grave es una emergencia de la hiperbilirrubinemia neonatal, es definida como bilirrubina sérica total, mayor del percentil 95% para las horas de vida, la cual ocurre hasta el 9% durante la primera semana. Bilirrubinas séricas mayor a 25-30 mg/dL o mayor del percentil 99 se relaciona con alto riesgo de encefalopatía aguda ¹ . La academia americana de pediatría considera una emergencia médica una bilirrubina sérica total, >25 ml/dL (428 nmol/L) ajustado según la edad gestacional, edad postnatal, y factores de riesgo. La hiperbilirrubinemia neonatal es una patología común que afecta a pacientes pretermino hasta en el 80% y de término en el 50% Considerada dentro de las principales causas de morbilidad neonatal, encontrándose como primer motivo de reingreso dentro de las primeras 2 semanas de vida. La bilirrubina es una molécula antioxidante producida del catabolismo del grupo hemo. Niveles altos del mismo pueden ser tóxicos para el desarrollo del sistema nervioso central. Existen diferentes métodos de detección, de los cuales se pueden clasificar en métodos invasivos y no invasivos. El manejo médico es recomendado realizarlo de manera inmediata posterior a su diagnóstico con el fin de disminuir complicaciones. Al identificar la emergencia se debe administrar fototerapia intensiva mientras se prepara para realizar exanguinotransfusión.
JUSTIFICACIÓN	Sin la intervención adecuada el aumento de los valores de bilirrubina >25-30 mg/dl pone en riesgo la integridad cerebral, por lo que es una patología que amerita un abordaje y tratamiento urgente. H. Smitherman et al, sugiere el uso de protocolos para medición continua de bilirrubinas séricas en pacientes ambulatorios, y en caso de ameritar atención hospitalaria tener desde la sala de urgencias un plan que minimice los retrasos terapéuticos, en el Instituto Nacional de pediatría no contamos con seguimiento para el niño previamente sano sin embargo somos un centro de referencia en donde llegamos a recibir población que ameritan tratamiento intensivo neonatal, En el Texas Children's Hospital ¹ se identificó que desde la atención en área de triage urgencias debe ser canalizado a sala de hospitalización con la intención de evitar salas de urgencia congestionadas, así mismo garantizar el fácil y rápido procesamiento de muestras que no retrasen la toma de decisión, iniciándose desde su llegada la administración de fototerapia, activando protocolos que permitan otorgar con urgencia el tratamiento de la ictericia neonatal. Por ello se realiza este estudio con la finalidad de identificar los factores que ponen en riesgo a los pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave con la finalidad de proponer un programa de atención al recién nacido desde su llegada al servicio de urgencias
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	En el Instituto Nacional de Pediatría la ictericia es la primera causa de egreso en el periodo 2020-2022, a pesar del envío de muestras séricas por urgencias y la atención inmediata del paciente, se calcula tanto solo un aproximado de 45 minutos de espera para la obtención de resultados, posteriormente una larga espera para la colocación de catéter venoso central, obtención de sangre reconstituida e inicio de exanguinotransfusión, lo cual implica un retraso en el tratamiento de urgencia, por lo que es importante optimizar el programa de atención al recién nacido, con resultados y procedimientos confiables y oportunos que permitan otorgar un manejo inmediato. Por lo anterior considero importante conocer ¿Cuáles son los factores clínicos, de laboratorio y de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave?
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	Objetivo General; Determinar los factores clínicos, de laboratorio y de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave Objetivos Específicos Determinar los factores clínicos de riesgo para daño neurológico en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave, Determinar los factores clínicos de riesgo que condicionen una estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave, Determinar los factores de atención hospitalaria de riesgo para una estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave, Determinar los factores de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave, Determinar los niveles de laboratorio de riesgo que condicionen daño neurológico en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave, Determinar los niveles de laboratorio de riesgo que condicionen una estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
TIPO DE ESTUDIO	Retrospectivo, longitudinal, observacional y comparativo
CRITERIOS DE SELECCIÓN	Criterios de inclusión: Recién de nacido pre termino, termino y post termino, paciente neonatal con hiperbilirrubinemia indirecta grave, paciente neonatal que acuda al instituto nacional de pediatría por el servicio de urgencias, neonatos con necesidad de exanguinotransfusión, Criterios de exclusión: recién nacido trasladados de otro hospital, síndrome colestasico, inestabilidad hemodinámica, paciente neonatal que haya recibido tratamiento para hiperbilirrubinemia grave, presencia de catéter venoso central / umbilical desde su llegada al instituto nacional de pediatría. Criterios de eliminación; neonato con hiperbilirrubinemia indirecta sin necesidad de exanguinotransfusión
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	El análisis de este estudio se realizará a través de bases electrónica, cuando la base de datos se encuentre completada en programa Excel se pasará la base de datos al programa estadístico SPSS versión 25. Para estimar la relación entre nuestras variables se estimará los OR (odds ratio, razón de probabilidad) con un IC 95. Posterior al análisis se expondrán los resultados en tablas, cuadros o gráficos.
PALABRAS CLAVE	hiperbilirrubinemia neonatal, hiperbilirrubinemia grave

2. ANTECEDENTES:

- **HIPERBILIRRUBINEMIA GRAVE**

Es una emergencia de la hiperbilirrubinemia neonatal, es definida como bilirrubina sérica total, mayor del percentil 95% para las horas de vida, la cual ocurre hasta el 9% durante la primera semana.

Bilirrubinas séricas mayor a 25-30 mg/dL o mayor del percentil 99 se relaciona con alto riesgo de encefalopatía aguda ¹. La academia americana de pediatría considera una emergencia médica una bilirrubina sérica total, >25 mg/dL (428 nmol/L) ajustado según la edad gestacional, edad postnatal, y factores de riesgo. Al identificar la emergencia se debe administrar fototerapia intensiva mientras se prepara para realizar exanguinotransfusión. Ante la presencia de ictericia más signos de estadio intermedio a avanzado de encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia (hipertonía, opistótonos, fiebre y llanto agudo inconsolable) diferentes guías confirman la necesidad de exanguinotransfusión para disminuir la lesión asociada al contacto con la bilirrubina. National Institute for Health and Clinical Excellence, Canadian Paediatric Society A diferencia de la organización mundial de la Salud quién recomienda exanguinotransfusión con Bilirrubina total sérica ≥ 15 mg/dl (260 μ mol/l) el primer día de vida y TSB ≥ 25 mg/dl (425 μ mol/l) en el segundo día de vida. Menos 5 mg/dl para los lactantes de alto riesgo con evidencia de hemolisis. ²

- **HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL**

Es una patología común que afecta a pacientes pre término hasta en el 80% y de termino en el 50%²

Considerada junto con la deshidratación las principales causas de morbimortalidad neonatal, encontrándose como primer motivo de reingreso dentro de las primeras 2 semanas de vida; ictericia (73,0%), encontrando como principal desencadenante el nivel más alto de bilirrubina al momento del egreso hospitalario ³

La bilirrubina es una molécula antioxidante producida del catabolismo del grupo hemo, mediante la hemoxigenasa (HO) se produce la biliverdina, la biliverdina es

reducida por la biliverdina reductasa a bilirrubina no conjugada, misma que se conjuga en el hígado y se excreta por el intestino.

A pesar de ser un antioxidante que puede generar protección al recién nacido ante el ambiente hiperoxigenado, niveles altos del mismo pueden ser tóxicos para el desarrollo del sistema nervioso central.

Puede deberse a diferentes factores dentro de los que destacan:

- Mayor producción de bilirrubina por degradación del grupo hemo postnatal
- Menor captación y conjugación de bilirrubina por inmadurez hepática
- Mayor reabsorción intestinal de la bilirrubina

Mismos que pueden ser influenciados por la raza, factores genéticos como polimorfismos; defectos hereditarios y adquiridos como esferocitosis, síndrome de Gilbert, Najjar 1, variaciones en la enzima uridin 5 difosfato glucuroniltransferasa 1 A 1 (UGT1A1), edad gestacional, incremento en las concentraciones de citoquinas (incluyendo IL-1, IL-10, y TNF-) en la leche humana, menor abundancia de *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium bifidum* en la leche humana, incompatibilidad al factor RH o grupo AB, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.⁴

En la primera semana de vida se considera que más del 80% de los recién nacidos presentan ictericia, alrededor del 75%

Existen múltiples guías en el mundo que proporcionan umbrales según la población. Actualmente los niveles séricos de bilirrubina y características neurológicas determinan la terapia indicada con el fin de disminuir el riesgo neurológico a largo plazo.

ENCEFALOPATIA BILIRRUBINICA AGUDA

Es una neurotoxicidad aguda que ocurre ante una exposición a niveles de bilirrubina elevada, la cual puede progresar a condiciones crónicas como kernicterus.

KERNICTERUS

Se emplea en referencia a pacientes con disfunción motora y/o auditiva grave. Existiendo un riesgo aumentado ante la presencia de niveles de bilirrubina total >19mg/dL

- **FACTORES DE RIESGO:**

Factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia significativa
Menor edad gestacional (el riesgo aumenta con cada semana inferior a 40 semanas)
Ictericia en las primeras 24 horas después del nacimiento
Concentración de bilirrubina transcutánea o sérica total antes del alta cerca del umbral de fototerapia
Hemolisis de cualquier causa (tasa de incremento >0.3 mg/dL/h las primeras 24 horas o >0.2 mg/dL/h después)
Fototerapia antes del egreso
Antecedentes familiares o genéticos que sugieran trastornos hereditarios de los glóbulos rojos
Lactancia materna exclusiva con ingesta subóptima
Hematoma en cuero cabelludo o hemangiomas significativos
Síndrome de Down
Lactante macrosómico de madre diabética

(AAP 2022)

Siendo una edad gestacional baja y la enfermedad autoinmune los factores de riesgo principales para desarrollar hiperbilirrubinemia con riesgo de neurotoxicidad. Y la hipoalbuminemia (< 3 g/dl) un factor de riesgo indirecto para neurotoxicidad debido al nivel de bilirrubina no ligada a albumina.

Requiriendo mayor vigilancia aquellos pacientes que cuentan con 1 o más factores

5

- **DIAGNOSTICO**

La ictericia es la coloración de la piel y la esclera a un color amarillo debido a

Metodo invasivo	Metodo no invasivo
<ul style="list-style-type: none">• Muestra serica de bilirrubina	<ul style="list-style-type: none">• Escala kramer• Colorimetria• medicion trascutanea• BIND

la bilirrubina. Misma que se considera progresa en dirección, céfalo – caudal.

Existen diferentes métodos de detección, de los cuales se pueden clasificar en métodos invasivos y no invasivos. ⁵

MÉTODO INVASIVO

Niveles de bilirrubina (Bilirrubina sérica total, TSB)

Es la estimación de bilirrubina la cual se logra con extracción invasiva de sangre venosa.

Considerada la prueba de oro para el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal indirecta, debido a su confiabilidad, se realiza mediante la estimación total y conjugada por la reacción de Van den Bergh. Considerada actualmente como la mejor estrategia para la prevención y diagnóstico de daño neurológico generado por bilirrubina.

Al requerir de punciones venosas puede provocar anemia iatrogénica y ansiedad en los familiares/personal de salud, así como los riesgos asociados a punción venosa.

La cromatografía líquida de alto rendimiento es el método más preciso para la evaluación de la TSB, existiendo también métodos como la fotometría.

METODO NO INVASIVO

Dentro de los métodos no invasivos se tiene la estimación visual de bilirrubina correlacionando el nivel sérico con la progresión céfalo caudal de ictericia, sin embargo, es un método poco preciso e inseguro ⁶ encontrándose diferencias de hasta 15 mg/dl comparado con los niveles reales ⁵ llevando principalmente a una mala clasificación de la enfermedad ante bilirrubina sérica en zonas de alto riesgo.⁷

Se lleva a cabo realizando presión digital sobre la piel, para poder identificar el tejido subcutáneo identificando la coloración, en caso de evidenciar coloración amarillenta es necesario la confirmación con niveles de bilirrubina sérica.

El sistema de puntuación BIND (Injuria neurológica inducida por bilirrubina) es una herramienta clínica útil para caracterizar cuantitativamente lactantes con encefalopatía aguda inducida por bilirrubina, estadificados por el estado neurológico para evaluar el riesgo de kernicterus

Bilirrubina transcutánea (TcB); Iniciada por Yamanouchi, et al. en 1980, en conjunto con Minolta Camera Company, Ltd con la intención de disminuir el diagnóstico invasivo y traumático en las salas neonatales. A pesar del estudio de Hannemann y asociados quienes hicieron un método no invasivo, el mismo se consideró poco práctico por lo que se realizaron el prototipo: espectrofotómetro manual basado en un procesador digital que mediante fibra óptica mide la intensidad del color de la piel generando un índice numérico. En donde encontró una relación con las concentraciones séricas en recién nacidos a término y con bajo peso al nacer de ascendencia japonesa, proponiendo como alternativa de medición en pacientes con ictericia. ⁸

Actualmente se puede obtener los niveles de bilirrubina de manera no invasiva mediante instrumentos disponibles en el mercado como son Drager, Inc. (JM), Philips, Inc, (BiliChek) los cuales permiten la determinación mediante la luz reflejada por una piel icterica, permitiendo mediciones objetivas, sin necesidad de extracción sanguínea. Encontrándose hasta el momento mediciones más fiables con el JM-105 ^{2,9} vs JM 103 o el bilicheck¹⁰

Teniendo adecuada correlación con los niveles séricos de bilirrubina. ⁵ en neonatos prematuros antes de la administración de fototerapia.

Pero encontrando subestimación de los niveles séricos en pacientes a término, cuando el valor de bilirrubina sérica es mayor a 15mg/dl en pacientes de término⁹ por lo que se sugiere confirmación con niveles séricos

Según Konana et al; con un riesgo de que ocurra error de 1,4 por 1000 mediciones de TcB vs TSB de laboratorio 0 por 1000 ¹¹

Incrementando su confianza cuando se disponen de más de 1 medición, recomendado el uso del valor medio calculado de tres mediciones para disminuir el error de medición.

Realizándose hasta en tres localizaciones corporales distintas; frente (justo por encima de la glabella), pecho (mitad del esternón) y abdomen, parte superior de la espalda. Realizadas por una sola persona, sin embargo, diversos autores sugieren solo el uso de esternón y la parte superior de la espalda. ¹²

Al ser una medición indirecta de los niveles de bilirrubina, suele subestimar el valor real, siendo afectada por la coloración de piel del recién nacido por lo que se recomienda comprobar la correlación entre su resultado y los niveles séricos. ⁵

En la literatura sea encontrando adecuada aprobación de las mediciones para pacientes a término mientras que para pacientes pre termino es contradictoria en donde la precisión de la TcB en neonatos prematuros podría verse modificada por la edad gestacional, los factores raciales, la enfermedad del neonato y los tipos de equipos. ¹³

- **COMPLICACIONES**

El riesgo de kernicterus puede diferir significativamente dependiendo de los recursos del país, estando los mismos limitados incrementa el riesgo de presentarlo. ^{¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.}

- **TRATAMIENTO**

El manejo médico es recomendado realizarlo de manera inmediata posterior a su diagnóstico con el fin de disminuir complicaciones asociadas previamente mencionadas.

Pudiendo estar influenciado los recursos hospitalarios de cada país, el tiempo transcurrido del egreso hospitalario y seguimiento médico al egreso.

Está recomendada utilizar niveles de bilirrubina para tomar la decisión de terapia a base de fototerapia o exanguinotransfusión, misma que se somete a evaluación según factores de riesgo para neurotoxicidad y edad de gestación

FOTOTERAPIA

Es la opción de tratamiento más utilizada cuando los niveles de bilirrubina se encuentran por arriba del umbral, una vez iniciado el tratamiento se deben realizar mediciones de control de 4-24 horas posterior. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

La repetición de las mediciones posterior al tratamiento está basada en el riesgo de presentar hiperbilirrubinemia de rebote.

Dentro de los factores de riesgo considerados para presentar rebote es; edad gestacional menor a 38 semanas, mala alimentación, pobre ganancia de peso, enfermedad hemolítica. Siendo útil la medición de la bilirrubina transcutánea vs sérica para dicha revaloración si ha pasado 24 horas ⁵, o mayor a 8 horas según Grabenhenrich et al., desde que recibió fototerapia debido a la foto isomerización de la bilirrubina ligada a albumina en lugares intersticiales y capilares subcutáneos a lumirrubina y lumiverdina, disminuyendo los niveles cutáneos más rápido que en la sangre.¹⁵.

En aquellos pacientes que cuenten con niveles altos de bilirrubina la atención debe intensificarse en caso de que requieran exanguinotransfusión, marcando como umbral 2 mg/dl debajo del nivel para exanguinotransfusión, en donde se requiere fototerapia intensiva urgente, hidratación intravenosa traslado a unidad intensivos neonatales y medición de bilirrubina sérica cada 2 horas hasta salir del umbral.

EXANGUINOTRANFUSIÓN

Tratamiento invasivo que consiste en uso de glóbulos rojos lavados y emparejados mezclados con plasma fresco congelado con el objetivo de obtener hematocrito del 40% y lograr eliminación de la bilirrubina. Debe realizarse en todo paciente con niveles de bilirrubina sérica en el umbral o arriba de ella para exanguinotransfusión. Debe realizarse en pacientes con estadios intermedios o avanzados de encefalopatía bilirrubínica aguda (hipertonía, arqueo, retrocolis, opistótonos, llanto agudo o apnea recurrente)

- **DETECCIÓN TEMPRANA**

Como parte de la detección oportuna de la enfermedad la guía de práctica clínica de hiperbilirrubinemia desde 2004 ¹⁶ recomienda la identificación de factores de riesgo para cursar con rangos de bilirrubinas séricas que generen neurotoxicidad, actualmente no basta solo identificar los factores de riesgo sino es necesario realizar un cribado universal de todo recién nacido que consiste en la determinación de bilirrubinas antes del egreso mediante bilirrubina sérica total o bilirrubina transcutánea. ^{5,11}

Encontrando que tras el cribado la incidencia de lactantes con bilirrubina total de 25,0 a 29,9 mg/dl disminuyó de 43 por 100 000 a 27 por 100 000, y la incidencia de lactantes con bilirrubina total $\geq 30,0$ mg/dl disminuyó de 9 por 100 000 a 3 por 100000 ($p = 0,0019$ y $p = 0,0051$, respectivamente) ¹⁷

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperbilirrubinemia neonatal grave, definida como niveles de bilirrubina sérica por encima del percentil 95 para la edad en horas, es una enfermedad que pone el riesgo la vida y la función del paciente, dejando graves secuelas neurológicas. La labor del médico es detectarla a tiempo para poder tomar la decisión de iniciar fototerapia o exanguinotransfusión y prevenir o minimizar la morbimortalidad asociada a los niveles de bilirrubina sérica elevados, Olusanya B.O, et al., recomienda crucialmente 3 consideraciones principales en esos pacientes: (1) medición precisa de la TSB, (2) evaluación precisa de los factores de riesgo clínicos y (3) evaluación clínica precisa del estado neurológico. En cuanto a la medición precisa de la TSB para optimizar tiempos debería ser medida en tiempo real, ya que en un laboratorio central los resultados pueden variar de 2 a 4 horas para el reporte de los resultados sugieren el uso de medición no invasiva de la bilirrubina, mismo dispositivo con el que no contamos en nuestra unidad.

La hiperbilirrubinemia es presentada desde el hogar, en ocasiones días previos a su llegada a urgencias, dicha exposición prolongada de toxinas puede ser causante

de encefalopatía aguda por lo que no debemos dejar de lado la evaluación clínica del estado neurológico expresándose desde irritabilidad, dificultad para alimentarse, o letargo llegando a presentar en algunos casos estos signos tardíos, en donde el sistema de puntuación BIND es una herramienta clínica útil para identificar a los neonatos afectados ¹⁸ Dichos daños pueden llegar a ser permanentes e irreversibles ocasionando afección auditiva, y en casos muy graves kernicterus.

Durante el paso de los años se han buscado métodos para la identificación y estatificación de la hiperbilirrubinemia neonatal con la finalidad de otorgar un tratamiento oportuno para disminuir el riesgo neurológico y complicaciones asociadas a dicha enfermedad. Hasta el momento la medición sérica de bilirrubinas es el método más objetivo. La fototerapia y la exanguinotransfusión el tratamiento dirigido que permiten un descenso de bilirrubinas, administradas según los niveles séricos para las horas de vida, por su alta eficacia terapéutica. Al considerar la necesidad de exanguinotransfusión ésta se debe llevar a cabo como tratamiento de urgencia con el fin de realizar descensos mayores y en poco tiempo para prevenir complicaciones neurológicas.

En el Instituto Nacional de Pediatría la ictericia es la primera causa de egreso en el periodo 2020-2022, a pesar del envío de muestras séricas por urgencias y la atención inmediata del paciente, se calcula tanto solo un aproximado de 45 minutos de espera para la obtención de resultados, posteriormente una larga espera para la colocación de catéter venoso central, obtención de sangre reconstituida e inicio de exanguinotransfusión, lo cual implica un retraso en el tratamiento de urgencia, por lo que es importante optimizar el programa de atención al recién nacido, con resultados y procedimientos confiables y oportunos que permitan otorgar un manejo inmediato.

Por lo anterior considero importante conocer ¿Cuáles son los factores clínicos, de laboratorio y de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave?

4. JUSTIFICACION

Sin la intervención adecuada el aumento de los valores de bilirrubina >25-30 mg/dl pone en riesgo la integridad cerebral, por lo que es una patología que amerita un abordaje y tratamiento urgente. H. Smitherman et al, sugiere el uso de protocolos para medición continua de bilirrubinas séricas en pacientes ambulatorios, y en caso de ameritar atención hospitalaria tener desde la sala de urgencias un plan que minimice los retrasos terapéuticos, en el Instituto Nacional de pediatría no contamos con seguimiento para el niño previamente sano sin embargo somos un centro de referencia en donde llegamos a recibir población que ameritan tratamiento intensivo neonatal, En el Texas Children's Hospital¹ se identificó que desde la atención en área de triage urgencias debe ser canalizado a sala de hospitalización con la intención de evitar salas de urgencia congestionadas, así mismo garantizar el fácil y rápido procesamiento de muestras que no retrasen la toma de decisión, iniciándose desde su llegada la administración de fototerapia, activando protocolos que permitan otorgar con urgencia el tratamiento de la ictericia neonatal. Por ello se realiza este estudio con la finalidad de identificar los factores que ponen en riesgo a los pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave para daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada con la finalidad de proponer protocolos asistenciales que permitan disminuir el riesgo.

5. OBJETIVOS.

a) Objetivo General

b) Determinar los factores clínicos, de laboratorio y de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave

c) Objetivos Específicos

a) Determinar los factores clínicos de riesgo para daño neurológico en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave

- b) Determinar los factores clínicos de riesgo que condicionen una estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
 - c) Determinar los factores de atención hospitalaria de riesgo para una estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
 - d) Determinar los factores de atención hospitalaria de riesgo para daño neurológico en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
 - e) Determinar los niveles de laboratorio de riesgo que condicionen daño neurológico en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
 - f) Determinar los niveles de laboratorio de riesgo que condicionen una estancia hospitalaria prolongada en pacientes neonatales con hiperbilirrubinemia grave
- d) **Objetivo secundario:**
- A) Proponer la modificación de los protocolos de atención, incluyendo al personal médico, quirúrgico y laboratorio clínico enfocados en una atención hospitalaria inmediata en relación a los resultados obtenidos

6. HIPOTESIS

El tiempo de atención del paciente neonatal con hiperbilirrubinemia indirecta grave, desde su llegada a urgencias hasta el inicio de tratamiento, modifica significativamente el riesgo de una mayor estancia hospitalaria

El tiempo de inicio de exanguinotransfusión modifica significativamente el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta grave

Entre menor tiempo transcurrido para el inicio de tratamiento menor complicaciones y días de estancia hospitalaria.

El tiempo de obtención de los resultados del laboratorio modifica significativamente el riesgo de presentar daño neurológico

El tiempo de atención del paciente neonatal con hiperbilirrubinemia indirecta grave modifica significativamente el riesgo de presentar daño neurológico

8. MATERIAL Y METODO.

a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio):

Retrospectivo, longitudinal, observacional y comparativo

b) Universo de estudio:

Población objetivo: pacientes de 0 a 28 días de vida con hiperbilirrubinemia neonatal grave.

Población elegible: Atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2018-2022

c) Criterios de selección

- Criterios de inclusión.

Recién nacido pre termino, termino y post termino

Paciente neonatal con hiperbilirrubinemia indirecta grave

Paciente neonatal que acuda al Instituto Nacional de Pediatría por el servicio de urgencias

Neonatos con necesidad de exanguinotransfusión

-Criterios de exclusión.

Recién nacidos trasladados de otro hospital con tratamiento previo para hiperbilirrubinemia.

Síndrome colestásico

Inestabilidad hemodinámica

Paciente neonatal que haya recibido tratamiento previo para hiperbilirrubinemia grave

Paciente con presencia de catéter venoso central / umbilical desde su llegada al Instituto Nacional de Pediatría

-Criterios de eliminación

Neonato con hiperbilirrubinemia indirecta sin necesidad de exanguinotransfusión que se presente durante el seguimiento.

Cualitativa: nominal	Sexo	Definido para la RAE como la Condición orgánica, masculina o femenina y para la OMS como la referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Hombre Mujer
Cuantitativo continua	Edad extrauterina	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	(días)
Cuantitativo continua	Semanas de gestación	el número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto/cesárea	Semanas
Cualitativa: nominal	Antecedentes	Enfermedades que presentes previo a la hiperbilirrubinemia	Sano Enfermo
Cuantitativo continua	Niveles séricos de bilirrubina	Niveles de bilirrubina total en sangre, expresados en mg/dL o mmol/L	(mg/dl)
Cuantitativa continua	Tiempo obtención de bilirrubinas séricas	Tiempo transcurrido en minutos desde su llegada al servicio de urgencias y el primer registro de bilirrubinas séricas	minutos
Cualitativa: nominal	Administración de Fototerapia	Colocación de fototerapia desde su llegada a urgencias	Si No
Cuantitativa continua	Tiempo de inicio de exanguinotransfusión	Tiempo transcurrido en minutos desde su llegada al servicio de urgencias y el inicio de exanguinotransfusión	minutos
Cuantitativa	Tiempo de colocación de acceso venoso central	Tiempo transcurrido en minutos desde su llegada al servicio de urgencias y la presencia de acceso venoso central verificado por radiografía.	Minutos
Cuantitativa	Días de estancia hospitalaria	Total de días desde su ingreso al instituto nacional de pediatría hasta su egreso	Días
Cualitativa	BIND	Escala de estatificación de encefalopatía aguda por bilirrubina	sin toxicidad (0) Sutil (1-3) Progresiva (4-6) Avanzada (7-9)
Cualitativa: nominal	Crisis convulsivas	Movimientos súbitos, descontrolados del cuerpo y cambios en el comportamiento que se presentan por una actividad eléctrica anormal en el cerebro.	Si No

		Los cuales se evaluarán durante todo el periodo de seguimiento de los pacientes considerando el registro del tiempo en el que se presenta este evento.	
Cualitativa: nominal	Examen audiológico	Es un procedimiento sencillo y rápido que permite identificar a los niños pequeños susceptibles a presentar pérdida de audición	Normal Alterado

DESCRIPCION DEL ESTUDIO:

Se localizarán en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría los expedientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal, se identificarán solo aquellos con bilirrubinas séricas > p95 para la edad

Se realizará de manera observacional con el expediente físico y electrónico la recolección de los datos. Según los criterios de selección previamente descritos, sin embargo, aquellos casos que resulte durante el seguimiento con bilirrubina sérica sin necesidad de exanguinotransfusión serán eliminados.

Las evaluaciones de crisis convulsivas se realizarán durante todo el periodo de seguimiento de los pacientes considerando el registro del tiempo en el que se presenta este evento.

El análisis de riesgo se dará con base en las variables dependientes de definen los grupos a comparar, es decir las variables BIND, crisis convulsivas y reporte del examen audiológico, las cuales son variables cualitativas.

9. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Tomaremos nuestro tamaño de muestra basada en el estudio que se llevó a cabo en el Texas childrens Hospital por Smitherman, H. Et al., con el objetivo del reconocimiento rápido y reducción del tiempo para el inicio del tratamiento a los pacientes con hiperbilirrubinemia grave. En donde fueron ingresados 175 pacientes al servicio de urgencias. Utilizando un margen del 10% con nivel de confianza: 95% y la población previamente descrita nuestro tamaño de muestra será de 62. Serán incluidos todos los casos de la población elegible que cumplan con los criterios de selección, por lo que no utilizaremos muestreo.

10. ANALISIS ESTADISTICO.

El análisis de este estudio se realizará a través de bases electrónicas. Se realizará una base de datos con la información de los pacientes, en formato de la tabla de variables, donde se subirá al programa Excel. Posterior a eso, cuando la base de datos se encuentre completada se pasará la base de datos al programa estadístico SPSS versión 25. Para el análisis descriptivo se utilizarán razones y proporciones para las variables cualitativas, mientras que para las variables cuantitativas utilizaremos medias o medianas, con sus respectivas medidas de dispersión, según su distribución. Para evaluar las diferencias en las variables continuas entre los grupos de casos y controles, se usará una prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de Chi-cuadrado. Un nivel de significancia de $p < 0,05$ se considerará indicativo de significación estadística. Para las variables categóricas se calculará los odds ratios (OR), junto con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, mediante tablas de contingencia. Posterior al análisis se expondrán los resultados en tablas, cuadros o gráficos.

11. ÉTICA

Este estudio se llevará a cabo bajo el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, manteniendo en todo momento confidencialidad de datos, según lo dictado por la ley.

Al ser un estudio retrospectivo no se considerará uso de consentimiento informado. La confidencialidad de datos personales y sensibles de los pacientes y sus familiares.

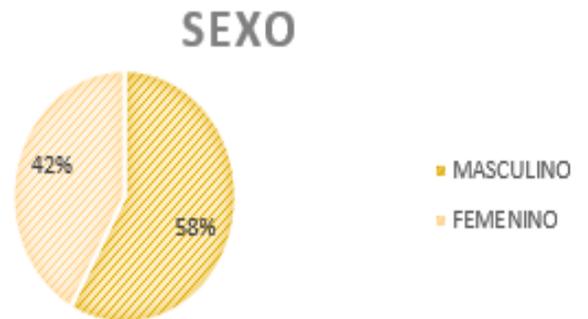
12. RESULTADOS

Resultado del análisis descriptivo.

A continuación, se exponen los resultados encontrados en los expedientes incluidos:

En el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2018 y 2022 las exanguinotransfusiones secundarias a hiperbilirrubinemia severa se presentó de manera más frecuente en el sexo

masculino (58%) vs el sexo femenino (42%) encontrándose en una relación 1.38:1 respectivamente como se muestra en el grafico 1.



La edad gestacional promedio que se encontró fue de 38.2 SDG, con una moda de 38.1 SDG que representan a recién nacido a término. No obstante, dicho diagnóstico se presentó en pacientes pre término con mínima edad gestacional reportada de 33.1 SDG y máxima de 41.3 SDG.

tabla 1

	EDAD EXTRAUTERINA (DIAS)	SDG
MEDIANA	8	40
MODA	8	38.1
MINIMO	1	33.1
MÁXIMO	28	41.3
MEDIA	9.5	38.2

La edad extrauterina promedio fué de 9.5 días, coincidiendo con el mayor número de casos visto.

Con una edad extrauterina mínima de 1 día, lo cual representa un diagnóstico dentro de las primeras 24 horas de vida y una edad máxima de 28 días. (Tabla 1)

En la muestra el 83.8% de los casos eran previamente sanos, 6.4% pacientes con enfermedad metabólica, de los cuales 4.8% (N=3) con diagnóstico de hipotiroidismo, 1.6% (N=1) con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, 4.8%(N=2) con antecedente de cardiopatía, 3.2% con síndrome de Strurge Weber, y 1.6% con hidronefrosis bilateral.

tabla 2

	CASOS	% (N=62)
SANO	52	83.87%
SINDROME DE DOWN	1	1.61%
CARDIOPATIA	2	3.23%
HIPOTIROIDISMO	3	4.84%
STURGE WEBER	2	3.23%
HIDRONEFROSIS BILATERAL	1	1.61%
DG6FD	1	1.61%
TOTAL DE CASOS (N=62)	62	100.00%

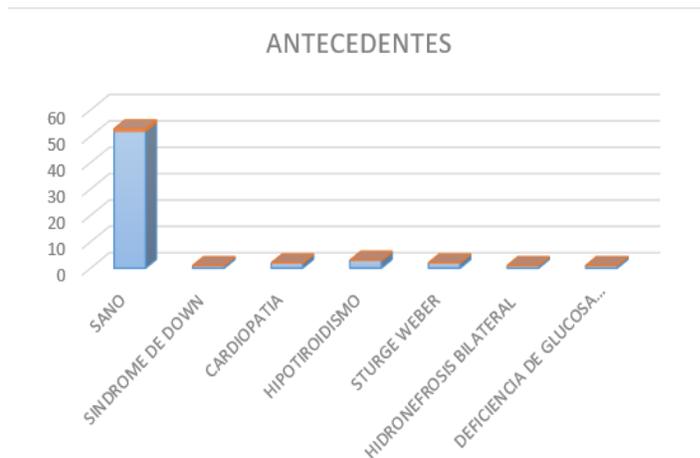


Grafico 2

El tipo de hiperbilirrubinemia indirecta grave más frecuente fué no hemolítica en un 61% de los casos. Grafico 3

HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA GRAVE
% (N=64)

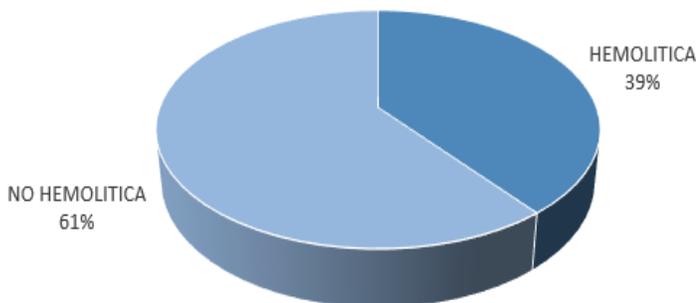


Grafico 3

Dentro de la causa que se identificó como desencadenante de una hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica fue la deshidratación en el 83% de los casos, de los cuales la deshidratación isonatémica se encontró en el 45.9% y la deshidratación hipernatémica en el 37.8% como se muestra en la grafico 4. Para las causas de hiperbilirrubinemia indirecta grave hemolítica fue incompatibilidad al grupo y Rh en el 88% de los casos y cefalohematoma en el 12%.



Grafico 4

Todos los casos recibieron fototerapia a su llegada, como nos muestra la tabla 3 con un promedio de 1 día, una moda de 2 días, un mínimo de 1 día y un máximo de 6 días desde su llegada a urgencias y post exanguinotransfusión.

FOTOTERAPIA	DIAS ADMINSTRADOS
MEDIANA	2
MODA	1
MINIMO	1
MAXIMO	6

Al llegar a urgencias se evidenció un nivel de bilirrubinas séricas promedio de 24 mg/dl con una moda de 22 mg/dl, un mínimo 11.9 mg/dl que correspondía la menor edad extrauterina y un máximo de 44.8 mg/dl.

NIVELES DE BILIRRUBINA SERICA	mg/dL
MEDIA	24.9
MEDIANA	24.725
MODA	22.25
MINIMO	11.9
MAXIMO	44.8

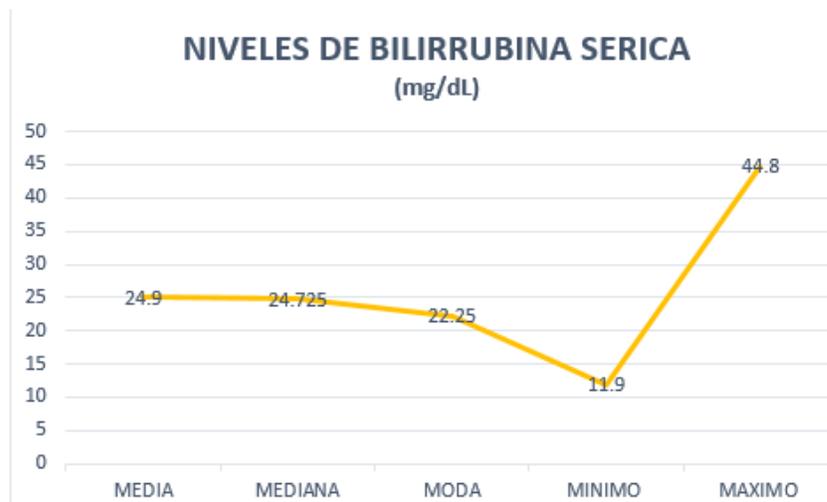


Grafico 5

Se realizó colocación de catéter venoso central por el servicio de cirugía pediátrica en el 84% de los casos y de catéter venoso umbilical por el servicio de neonatología en el 16% de los casos los cuales estaba relacionado con la edad y la permeabilidad de la vena umbilical como se muestra en el grafico 6

La edad extrauterina que presentaron los casos para la colocación de catéter

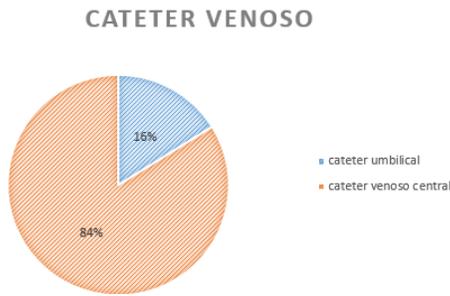


Grafico 6

venoso umbilical fué menor de 8 días de vida como se muestra en el grafico 7, con un 50% a la edad de 3 días, 20% a los 2 días, 10% dentro de las primeras 24 horas y 10% dentro de la primera semana de vida (8 días). La edad menor para colocación de catéter venoso

central fué a los 2 días con una moda de 8 días de vida extrauterina.

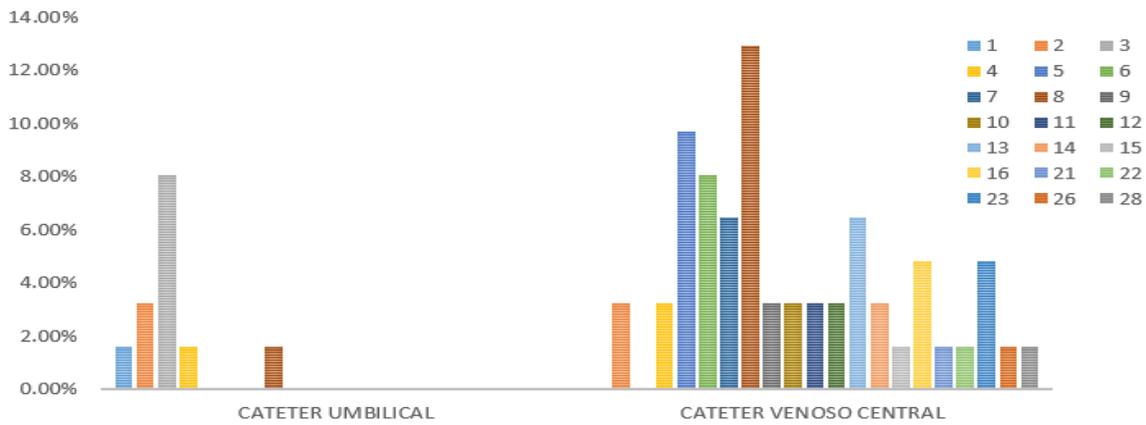


Grafico 7

En la evaluación neurológica a todos los pacientes se les realizó escala de BIND como se muestra en la tabla 4, el 19% a su ingreso se encontró sin alteraciones, y el 6,45% presento un BIND de 7 el cual se relacionó con el nivel de bilirrubina sérica del paciente. Presentándose con mayor frecuencia un BIND de 0 (19.3%), 2 (19.3%), 3 (16.13%) y 4 (14.5%).

Clínicamente se encontró alteraciones en el examen neurológico caracterizado por alteraciones en la succión en el 37% de los casos, hipotonía en el 11%, hipertonia en el 7% e irritabilidad en el 3%.

EXAMEN NEUROLOGICO

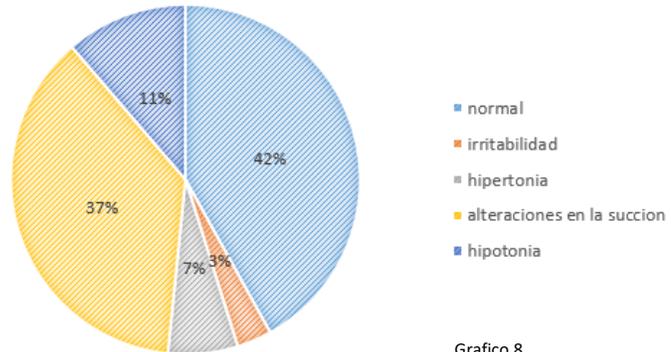


Gráfico 8

Relacionado la presencia de alteración en la succión en el 22.7% con hipotonía generalizada.

Aquellos casos que presentaron crisis convulsivas, fueron corroborados por electroencefalograma, representando el 20.9% de la muestra, el estudio de ultrasonido transfontanelar se realizó en el 61% de los casos con crisis dentro de los cuales solo el 4.8% se encontró patológico.

Otro estudio complementario para valorar el daño neurológico fue el tamiz auditivo el cual fué corroborado con potenciales auditivos evocados en donde se evidenció normal en el 38% de los casos, con hipoacusia unilateral en el 17.7%, hipoacusia bilateral en el 12.9% de los casos relacionándose con mayores niveles de bilirrubina.

EVALUACION NEUROLOGICA Tabla 4

escala BIND	CASOS			
0	19.35%			
1	12.90%			
2	19.35%			
3	16.13%			
4	14.52%			
5	6.45%			
6	4.84%			
7	6.45%			
	100.00%			
		AUDITIVO CASOS		
		NORMAL		38.71%
		HIPOACUSIA UNILATERAL		17.74%
		HIPOACUSIA BILATERAL		12.90%
		DESCONOCE		30.65%
				100.00%
USG TRANFONTANELAR	SIN CRISIS CONVULSIVAS	CON CRISIS CONVULSIVAS		
NO REALIZADO	69.35%	8.06%	8.06%	77.42%
NORMAL	8.06%	8.06%	8.06%	16.13%
PATOLOGICO	1.61%	4.84%	4.84%	6.45%
	79.03%	20.97%	20.97%	100.00%

Tabla 5. Se encontró un tiempo de espera desde que el paciente llega al servicio de urgencias hasta que se toman los laboratorios con un mínimo de 5 minutos relacionándose a la toma de gasometría en conjunto, un máximo de hasta 19 horas en un caso de un recién nacido de 2 días de vida extrauterina, con un promedio de

hasta 10 horas. El tiempo de obtención de resultados por parte del laboratorio clínico, desde que se reciben las muestras hasta que se obtiene un resultado fue de máximo 55 minutos de espera, mínimo de 5 minutos con un promedio de 23 minutos.

Para la colocación de acceso venoso central se encontró un promedio de 5 horas

Tabla 5

TIEMPO DE ESPERA PARA TOMA DE LABORATORIO	MINUTOS
PROMEDIO	600
MÍNIMO	5
MÁXIMO	27403

TIEMPO OBTENCION BILIRRUBINAS SERICAS	MINUTOS
MINIMO	5
PROMEDIO	23
MAXIMO	55

TIEMPO COLOCACION DE CATETER VENOSO	MINUTOS
MINIMO	61
MAXIMO	900
PROMEDIO	359

TIEMPO DE INICIO DE EXANGUINOTRANSFUSION	MINUTOS
Promedio	456
Máximo	975
Mínimo	195

con 59 minutos (359 minutos) con un tiempo mínimo de 1 hora 1 minuto, con una espera máxima de hasta 15 horas, contando el tiempo desde la llegada de urgencias hasta corroborar la colocación del catéter. Los tiempos de espera previos afectó en el inicio de la exanguinotransfusión, reportándose un promedio de 7 horas con 36 minutos (456 minutos) con un mínimo de 3 horas con 15 minutos y un máximo de 16 horas con 15 minutos.

El grafico muestra una moda de 3 días de estancia hospitalaria, la cual representa 19.3% de los casos, con 1 día mínimo de duración y 26 días máximo de estancia hospitalaria, hallándose un promedio de 7 días de estancia hospitalaria en nuestra muestra.

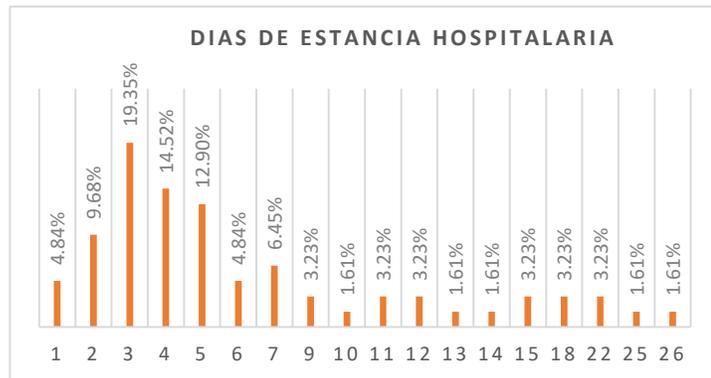


Grafico 9

Resultado del Análisis comparativo

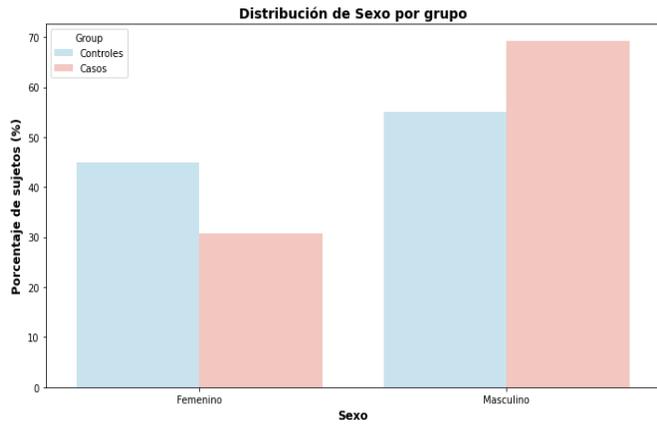


Grafico 10

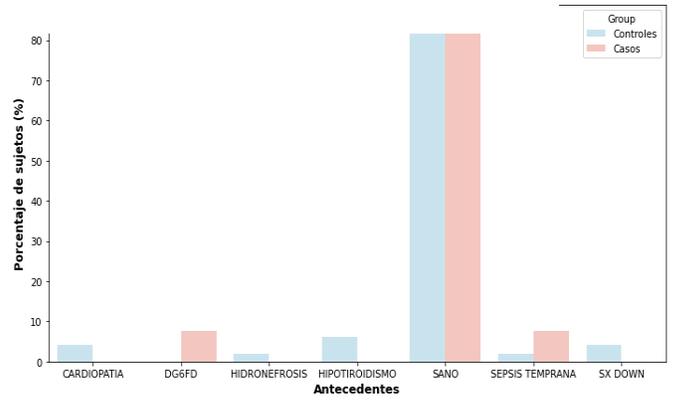


Grafico 11

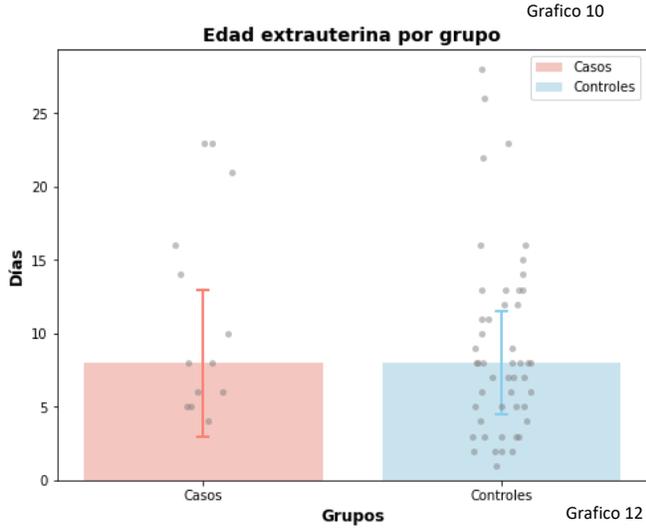


Grafico 12

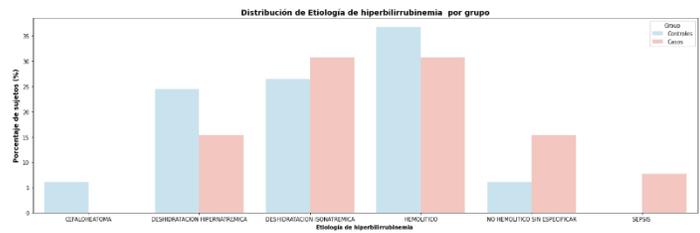


Grafico 13

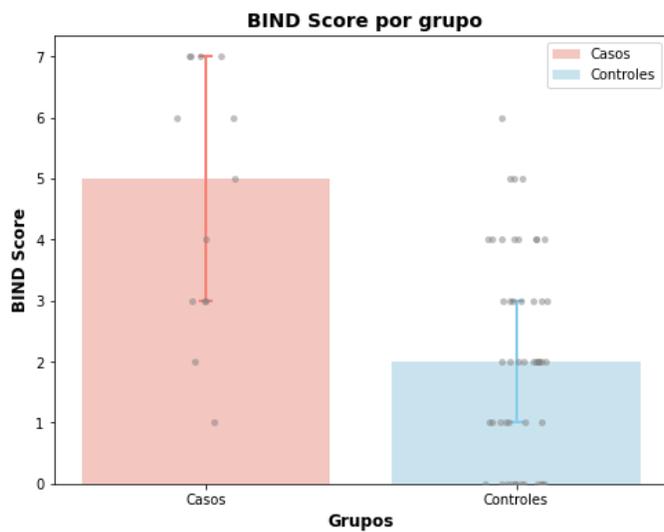


Grafico 14

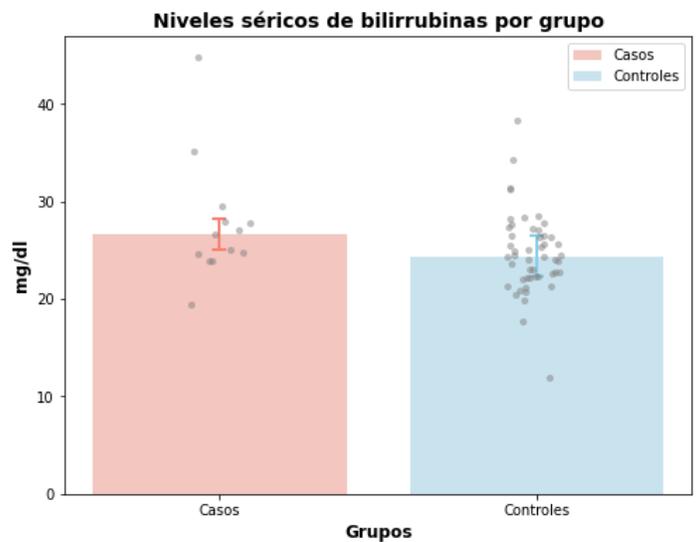


Grafico 15

Tiempo de estancia hospitalaria por grupo

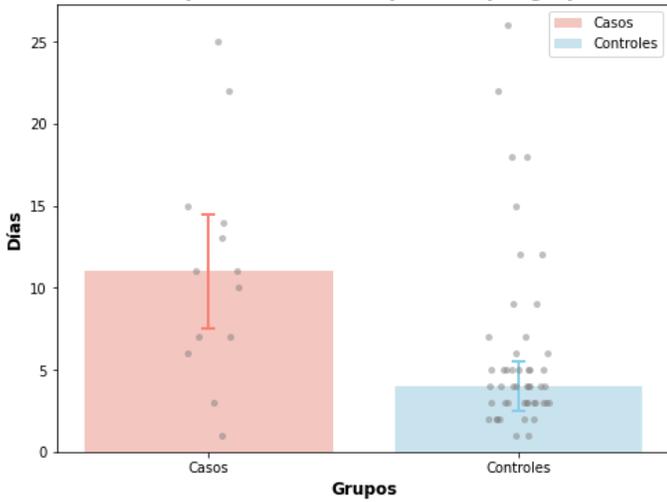


Grafico 16

Tiempo transcurrido entre la toma de laboratorios y obtención de resultados por grupo

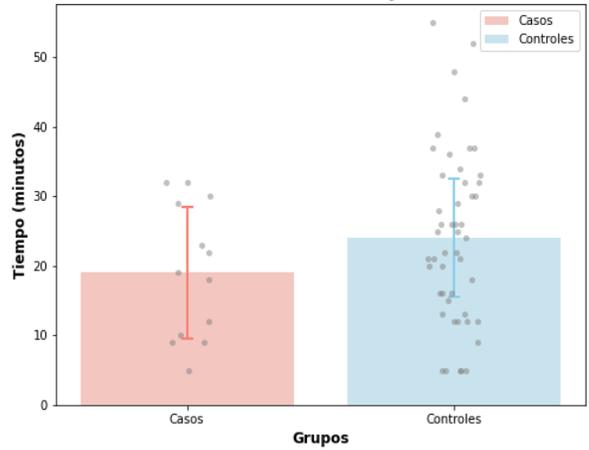


Grafico 17

Tiempo transcurrido entre llegada a urgencias y toma de laboratorios por grupo

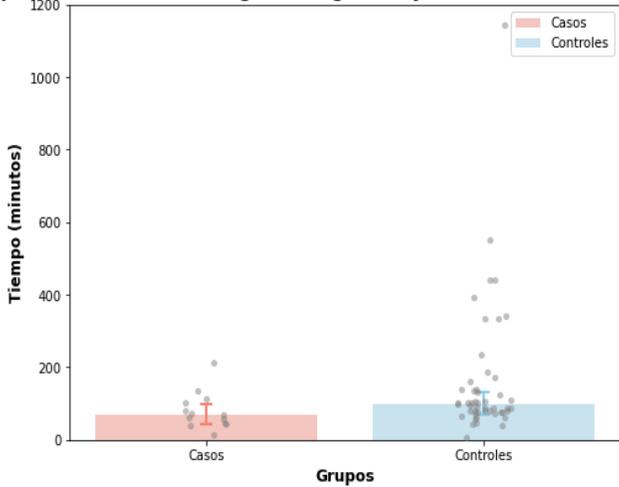


Grafico 18

Tiempo transcurrido de ingreso a inicio de Exanguineo por grupo

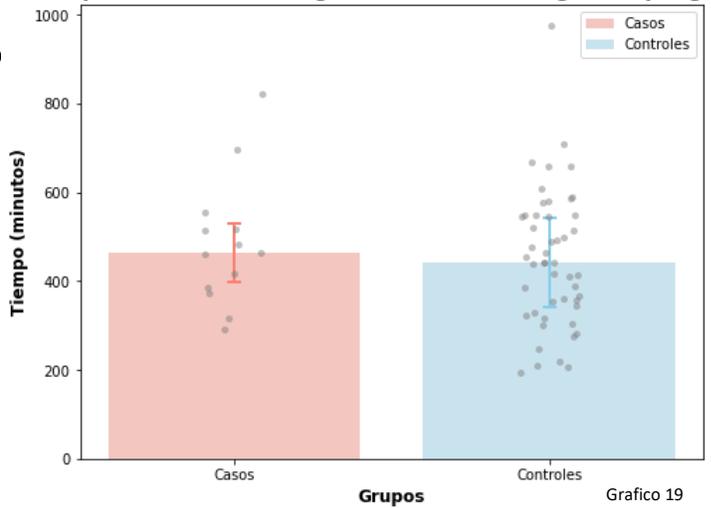


Grafico 19

Tiempo transcurrido de ingreso a colocación de CVC por grupo

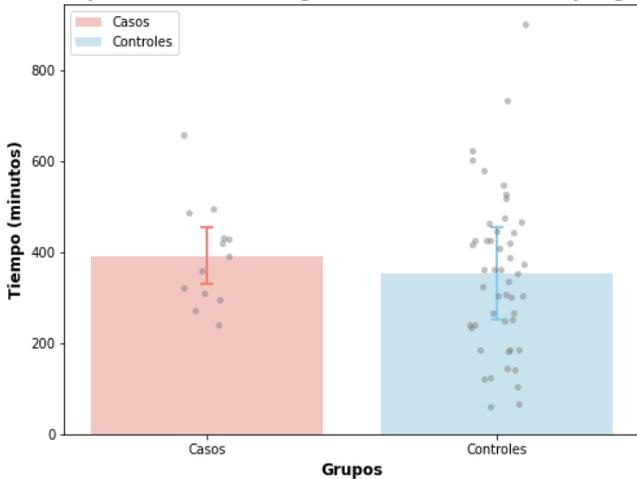


Grafico 20

Mann-Whitney U Test P-value for Edad extrauterina: 0.2670

Mann-Whitney U Test P-value for test: 0.5556

Mann-Whitney U Test P-value for Niveles séricos de bilis: 0.0668

Mann-Whitney U Test P-value for test2: 0.0230

Mann-Whitney U Test P-value for Tiempo de obtención de bilirrubinas: 0.2157

Mann-Whitney U Test P-value for Días de fototerapia: 0.3327

Mann-Whitney U Test P-value for Tiempo de inicio Exanguineo: 0.5167

Mann-Whitney U Test P-value for Tiempo Colocación CVC: 0.2797

Tabla 7

		Controles (n=49)		Casos (n=13)			
Variable		Counts	%	Counts	%	OR (95% CI)	p-value
Sexo	Femenino	22	44.9	4	69.23	OR=1.8333, 95% CI = (0.4969, 6.7637)	0.5474
	Masculino	27	55.1	9	30.77	OR = 0.5455, 95% CI = (0.1478, 2.0123)	
Antecedentes	Sano	40	81.63	11	84.62	OR=1.2375, 95% CI = (0.2327, 6.5817)	0.3283
	DG6FD	0	0	1	7.69	NA	
	Sepsis temprana	1	2.04	1	7.69	OR=1.2375, 95% CI = (0.2327, 6.5817)	
	Hipotiroidismo	3	6.12	0	0	NA	
	Sx Down	2	4.08	0	0	NA	
	Cardiopatía	2	4.08	0	0	NA	
	Hidronefrósis	1	2.04	0	0	NA	
Etiología	Hemolítico	18	36.73	4	30.77	OR=0.7654, 95% CI = (0.2059, 2.8460)	0.2867
	Deshidratación Isonatrémica	13	26.53	4	30.77	1.2308, 95% CI = (0.3230, 4.6896)	
	No hemolítico sin especificar	3	6.12	2	15.38	OR = 2.7879, 95% CI = (0.4143, 18.7578)	
	Deshidratación hipernatrémica	12	24.49	2	15.38	OR = 0.5606, 95% CI = (0.1086, 2.8939)	
	Sepsis	0	0	1	7.69	NA	
	Cefalohematoma	3	6.12	0	0	NA	
Examen neurológico	Normal	26	53.06	0	0	NA	0.0004
	Succión alterada	17	34.69	6	46.15	OR=1.6134, 95% CI = (0.4674, 5.5698)	
	Hipotonía	3	6.12	4	30.77	OR=6.8148, 95% CI = (1.2974, 35.7947)	
	Hipertonía	1	2.04	3	23.08	OR=14.4000, 95% CI = (1.3548, 153.0507)	
	Irritabilidad	2	4.08	0	0	NA	
Tipo de catéter	CVC	40	81.63	12	92.31	OR=2.7000, 95% CI = (0.3100, 23.5153)	0.6127
	CVU	9	18.37	1	7.69	OR=0.3704, 95% CI = (0.0425, 3.2257)	

Tabla 8

Variables	Controles (n=49)	Casos (n=13)	Valor p
	Mediana (Rango Intercuartilo)	Mediana (Rango Intercuartilo)	
Edad extrauterina (días)	8 (5-12)	8 (6 - 16)	0.2670
Semanas de gestación	38 (36.6-40)	37.5 (37-38.5)	0.5556
Niveles séricos de bilirrubinas (mg/dl)	24.4 (22.27 – 26.5)	26.7 (24.7 – 27.9)	0.0668
Tiempo transcurrido entre llegada a urgencias y toma de laboratorios (minutos)	100 (77-140)	70 (48-104)	0.0230
Tiempo transcurrido entre la toma de laboratorios y obtención de resultados (minutos)	24 (15-32)	19 (10-29)	0.2157
Tiempo de fototerapia (días)	2 (1-3)	1 (1 – 2)	0.3327
Tiempo transcurrido de ingreso a inicio de Exanguinotransfusión (minutos)	442 (345 – 548)	465 (385 -516)	0.5167
Tiempo transcurrido de ingreso a colocación de CVC (minutos)	352 (241-443)	392 (308 – 432)	0.2797
Tiempo de estancia hospitalaria (días)	4 (3-6)	11 (7 – 14)	0.0042
Escala BIND	2 (1-3)	5 (3-7)	0.0004

Nuestra muestra fue de 64 pacientes de los cuales el análisis final abarcó 13 casos y 49 controles (Tabla 8).

En cuanto a la edad extrauterina se obtuvo un $p = 0.2670$, lo que sugiere que no hay diferencias significativas en la edad extrauterina entre los grupos comparados. (Grafico 10)

En cuanto al sexo se obtuvo una $p = 0.5474$, lo que sugiere que no hay una asociación significativa entre el sexo (masculino/femenino) y la variable medida. (Grafico 12)

El nivel sérico de bilirrubinas se encontró con una tendencia a la significancia estadística entre los grupos. ($p = 0.0668$) (Grafico 16)

A diferencia de lo esperado el Tiempo de obtención de bilirrubinas ($p = 0.2157$), los días de fototerapia, ($p = 0.3327$), el tiempo de inicio de la exanguinotransfusión ($p = 0.5167$), el tiempo de colocación de catéter venoso, ($p = 0.2797$), se encontró que no hay diferencia significativa entre los grupos. (La Tabla 8 presenta datos de variables continuas, mientras que las Figura 16-20 proporciona una representación visual)

En particular, se encontró una mayor causa de hiperbilirrubinemia significativa de origen hemolítico entre los casos y controles. Así como una proporción de tiempo transcurrido desde la llegada al servicio de urgencias y la toma de laboratorios con un tiempo de espera de 1 hora 40 minutos en los controles vs 1 hora 10 minutos para los casos, con una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p de 0,023.

El análisis estadístico reveló diferencia significativa entre casos y controles en parámetros como días de estancia hospitalaria ($p = 0.0042$) y puntuación de BIND al ingreso a urgencias ($p = 0.0004$), sugiriendo que hay impacto relevante en el desarrollo de encefalopatía bilirrubínica entre los grupos comparados.

12. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se procedió a la búsqueda de factores de riesgo relacionados con el tiempo de atención médica, factores clínicos y de laboratorio que condicione daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada. El grupo de los casos estudiados corresponde a una muestra representativa de la población que se atendió en un hospital de tercer nivel entre los años 2018 y 2021.

Se encontró una mayor frecuencia en el sexo masculino similar al factor de riesgo por genero descrito. Pero sin encontrar una asociación significativa. A diferencia de lo dicho por Cureus et al. 2021 en donde se reporta mayor frecuencia en los recién nacidos pre término hasta en el 80% y de termino en el 50%^{¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.} en nuestro estudio se encontró con mayor frecuencia en recién nacidos de termino con un promedio de 38.2 SDG, a una edad extrauterina de presentación de 9.5 días que corresponde a las primeras dos semanas de vida extrauterina en donde es de las principales causas de ingreso hospitalario (73%)². Si bien existen factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa como lo publicó la Academia Americana de Pediatría en el año 2022, tales como la edad gestacional menor a 40 semanas, ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida, hemolisis con tasa de incremento mayor a 0.3 mg/dl, fototerapia antes del egreso, antecedentes familiares o genéticos con trastornos hereditarios de los glóbulos rojos, lactancia materna exclusiva, hematoma, Síndrome de Down, y lactante macrosómico hijo de madre diabética, en nuestro estudios no hay diferencia significativas entre ambos grupos, muy probablemente por número de casos expuestos.

Tomando en cuenta los factores asociados con el reingreso que nos habla [Hsiu-Lin Chen](#) et. Al. donde incluyeron; lactancia materna exclusiva, mayor pérdida de peso corporal y niveles altos de bilirrubina, encontramos una similitud con respecto a la presencia de deshidratación. Teniendo como principal causa la pobre ingesta de alimento. Representando la hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica la principal causa de exanguinotransfusión en nuestra población. Pero a la hiperbilirrubinemia hemolítica la de mayor significancia para los casos y controles, con niveles séricos de bilirrubina al ingreso que tienden a ir a la significancia.

Actualmente la guía de manejo de hiperbilirrubinemia en recién nacidos de 35 o más semanas de gestación recomienda un manejo intensivo en pacientes con bilirrubina sérica total >25 mg/dL (428 nmol/L) ajustado según la edad gestacional, edad postnatal, y factores de riesgo ⁽⁴⁾ En nuestro estudio se ha otorgado el tratamiento intensivo con un nivel de bilirrubinas séricas promedio de 24 mg/dl con una moda de 22 mg/dl, un mínimo 11.9 mg/dl que correspondía la menor edad extrauterina asociado a enfermedad hemolítica y a un máximo reportado de 44.8 mg/dl.

Al llegar al servicio de urgencias a todos los pacientes se les ofreció fototerapia como inicio del tratamiento sin embargo el tiempo en iniciar el abordaje es muy variado, desde 5 minutos hasta 19 horas con un promedio de 10 horas lo que hace indicar que el tiempo en sala de espera es mayor al esperado. Al ser la bilirrubina sérica el método de elección para la determinación y clasificación de hiperbilirrubinemia neonatal a todos los pacientes se les solicita determinaciones séricas, en donde se encontró un tiempo de obtención de los resultados por parte del laboratorio clínico, desde que se reciben las muestras hasta que se obtiene un resultado de máximo 55 minutos de espera, mínimo de 5 minutos con un promedio de 23 minutos, tiempo que va acorde a un procesamiento de la muestra de rutina, en nuestro estudio sin encontrar significancia (0.2157) lo que sugiere que no es un factor decisivo; sin embargo, al encontrar significancia entre el tiempo esperado para iniciar un abordaje consideramos el uso de mediciones de bilirrubina transcutánea, siendo de gran ayuda ya que cuenta con adecuada correlación con los niveles séricos de bilirrubina. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. encontrando una media de $\pm 1,96$ veces la DE de la diferencia entre los valores de TSB y TcB según Santosh, et al. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia. permitiendo en poco tiempo tomar decisiones.

Una vez confirmado el diagnóstico es solicitado el acceso venoso central, ya sea mediante catéter venoso umbilical o catéter venoso central el cual depende de la edad extrauterina del paciente y de la permeabilidad de la vena umbilical, principalmente por la edad extrauterina que se recibe en nuestra población se colocan con mayor frecuencia catéter venoso central hasta en el 84% de los casos, destinando el catéter umbilical para los recién nacidos que acuden dentro de la

primera semana de vida, la colocación del catéter venoso conlleva una serie de protocolo que como indica la literatura en algunos casos es necesario esperar el ayuno pertinente para disminuir el riesgo de bronco aspiración secundario a la sedación, en donde en nuestro estudio no encontramos significancia con el tiempo en el que se han colocado los mismos.

Si bien todos los pacientes recibieron tratamiento con fototerapia, la espera del tratamiento definitivo es un riesgo para la presencia de complicaciones asociadas a la hiperbilirrubinemia grave, tales como alteraciones neurológicas dentro de las cuales destaca alteraciones en la succión (37%), hipotonía (11%), hipertonía (7%) e irritabilidad (3%) encontradas en nuestro estudio, debido a la exposición prolongada de toxinas puede ser causante de encefalopatía aguda por lo que no debemos dejar de lado la evaluación clínica del estado neurológico. En donde se identificó una probabilidad de experimentar el resultado de interés en pacientes con alteración en la succión, hipotonía, e hipertonía con OR de 1.6, 36 y 14 respectivamente con un valor P 0.0004, estadísticamente significativa.

Teniendo relación según lo descrito en la literatura con los estadios intermedios o avanzados de encefalopatía bilirrubinica aguda ^(4,18) en donde el sistema de puntuación BIND es una herramienta clínica de utilidad ya que a pesar de ser evaluador dependiente encontramos significancia estadística como factor de daño neurológico.

Dichos daños pueden llegar a ser permanentes e irreversibles ocasionando afección auditiva, la cual encontramos en un tercio de los pacientes (30.6%) lamentablemente otro tercio de los pacientes no contaba con valoración auditiva por lo que no fue posible evaluar la relación.

Sin la intervención adecuada el aumento de los valores de bilirrubina >25-30 mg/dl pone en riesgo la integridad cerebral, por lo que es una patología que amerita un abordaje y tratamiento urgente.

Nuestro análisis reveló factores clave que condicionan daño neurológico, factores de riesgo relacionados con el tiempo de atención médica, factores clínicos y de laboratorio que condicione daño neurológico.

En particular, nuestra investigación confirma que atributos específicos como una escala de BIND alterado al ingreso, niveles de bilirrubina sérica y el tiempo transcurrido desde la llegada al servicio de urgencias y el inicio de la toma de muestra sérica de bilirrubina son de gran importancia para la presentación de daño neurológico y estancia hospitalaria prolongada.

Específicamente, los pacientes que ingresaron con una escala de BIND alterada y con un tiempo mayor de espera en la sala de urgencias, requirieron estadías más largas.

Es crucial reconocer una limitación notable en la interpretación de nuestros resultados debido al número de casos y controles. Sin embargo, resalta la necesidad de realizar estrategias para disminuir el tiempo entre la atención hospitalaria en la sala de urgencias y la obtención de resultados que nos permitan clasificar al paciente con necesidad de tratamiento urgente.

13. CONCLUSIONES

- La hiperbilirrubinemia grave en pacientes neonatales es una condición que puede llevar a complicaciones neurológicas significativas, como la encefalopatía bilirrubínica o kernicterus, así como a estancias hospitalarias prolongadas. Algunos factores clínicos, de laboratorio y de atención hospitalaria que pueden aumentar el riesgo de daño neurológico y prolongar la estancia hospitalaria en estos pacientes incluyen: factores clínicos como escala de BIND alterado, factores de laboratorio como niveles de bilirrubina sérico y factores de atención médica como el tiempo de abordaje desde su llegada al hospital.
- La indicación de una exanguinotransfusión debe ser el producto de un análisis exhaustivo de cada caso en particular, evaluando los riesgos beneficios de la misma, con protocolos que permitan llevar a cabo dicho procedimiento en el menor tiempo posible con el objetivo de brindar un tratamiento urgente y seguro.

- Los resultados de nuestro estudio indican el elevado riesgo de morbilidad que significa un retraso en el inicio del tratamiento de la hiperbilirrubinemia grave.
- Nuestro estudio si bien demuestra resultados prometedores, destaca la necesidad de un perfeccionamiento continuo y la incorporación de una muestra mayor.
- Las investigaciones futuras deberían apuntar a abordar estas brechas, promoviendo el desarrollo de estrategias específicas para disminuir el tiempo de atención hospitalaria.
- El objetivo general es el reconocimiento inmediato de la gravedad del riesgo y reducción del tiempo al tratamiento definitivo.

12. BIBLIOGRAFIA.

1. **Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management** Smitherman H, Stark A, Bhutan V. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (2006) 11(3) 214-224
2. **A Comparison Between Transcutaneous Bilirubin and Total Serum Bilirubin Levels for the Management of Jaundice in Preterm Neonates by Bland-Altman Plot** Panda S, Gaurav A, [...] Rath. *S Cureus* (2021)
3. Neonatal readmission within 2 weeks after birth. Chen HL, Wang YH, Tseng HI, Lu CC. *Acta Paediatr Taiwan*. 2005;46(5):289-293.
4. **Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article.** Ullah S, Rahman K, Hedayati M. *Iranian journal of public health*, 45(5), 558–568.
5. **CLINICAL PRACTICE GUIDELINE Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS** Kemper A, Newman T, Russell T *Pediatrics* (2022) 150(3) 2022058859
6. **Correlation of transcutaneous bilirubin and serum bilirubin concentration in term and late preterm newborns.** Gunaseelan S, Devadas S, Pai N. *J Clin Neonatol* 2017;6:154-8

7. **Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia?** Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. *J Pediatr.* 2008 Jun;152(6):782-7
8. **Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital.** Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I. *Pediatrics.* 1980, 65:195-202
9. **Accuracy of enhanced transcutaneous bilirubinometry according to various measurement sites** Lucanova L, Zibolenova J, [...] Zibolen MTurkish Archives of Pediatrics (2021) 56(1) 15-21
10. **Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review** Nagar G, Vandermeer B, Kumar M. *Pediatrics.* 2013, 132:871-81
11. **Decision Accuracy and Safety of Transcutaneous Bilirubin Screening at Intermountain Healthcare.** Konana OS, Bahr TM, Strike HR, Coleman J, Snow GL, Christensen RD. *J Pediatr.* 2021
12. **Screening for hyperbilirubinemia in Japanese very low birthweight infants using transcutaneous bilirubinometry.** Kurokawa D, Nakamura H, Yokota T. *J Pediatr* 2016; 168: 77-8
13. **Accuracy of transcutaneous bilirubinometry in the preterm infants: a comprehensive meta-analysis.** Hassan Shabuj M, Hossain J, Dey S. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019, 32:734-41.
14. **ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant equal to or greater than 35 weeks' gestation- Revised 2017.** Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. *Breastfeed Med.* 2017;12(5):87-93.
15. **Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants.** Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1324-e1329.
16. **Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation.** American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):297-316.
17. **Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of pre-discharge bilirubin screening.** Mah MP, Clark SL, Akhigbe E, et al. *Pediatrics.* 2010;125(5):e1143-e1148.
18. **Revisiting the Criteria for Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Resource-Limited Settings.** Bolajoko O. et al., *Neonatology* 2016;109:97–104

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2023-2024

Actividades	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCT	NOV	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
Busqueda bibliografica											
Marco teorico											
Justificación, objetivos											
Material y metodos											
Plan de analisis											
Evaluación por el grupo académico											
Recolección de la información											
Procesamiento de la información											
Análisis de la información											
Redacción de tesis											
Presentación de tesis											