



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

**CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN
RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MACAS.
PERÍODO 2013 - 2015**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de: Médico

AUTOR

Christian Miguel Montenegro González C.I.: 1400519433

ASESOR:

Dr. Juan Pablo Pacheco Baculima C.I.: 0102536554

DIRECTOR

Dr. Héctor Fabián Siguencia Astudillo C.I.: 0103931234

CUENCA – ECUADOR

2017



RESUMEN

Antecedentes: La hiperbilirrubinemia neonatal es una patología frecuente en nuestro medio, que puede poner en riesgo la vida de los recién nacidos o provocar secuelas a largo plazo, por lo que se considera un problema de salud pública que debe de ser estudiado en nuestra localidad.

Objetivo general: Caracterizar la hiperbilirrubinemia neonatal en recién nacidos del Hospital General de Macas. Período 2013 a 2015.

Metodología: Para la recolección de los datos se seleccionaron todas las Historias Clínicas con diagnóstico de hiperbilirrubinemia (N=104) en el Hospital General de Macas. A su vez se recolectó la información mediante un instrumento de recolección de datos. Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas.

Resultados: La prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal fue del 5,15%. El 56,7% de las madres fueron primigestas. La procedencia fue rural en el 82,7% y urbana en el 17,3%. En relación al sexo del recién nacido el grupo predominante fue el masculino con 64,4%. La frecuencia recién nacidos a término fue de 86,5% y pretérmino 13,5%. El diagnóstico neonatal más frecuente fue la hiperbilirrubinemia multifactorial con 62,4%, seguido por la isoimmunización con 28,8%. No se registró mortalidad en los pacientes ingresados al servicio por esta patología. Los valores promedio de bilirrubina total fueron de $16,59 \pm 4,29$ mg/dL a expensas de la bilirrubina indirecta. El 71,2% fue diagnosticado posterior a las 72 horas de nacimiento.

Conclusiones: Los recién nacidos del sexo masculino tienen una mayor predisposición a la hiperbilirrubinemia neonatal, de procedencia fundamentalmente rural. La prevalencia de esta patología fue bajo en relación a otras localidades y con una escasa repercusión sobre la salud del recién nacido. Por lo tanto, el Hospital General de Macas debe mantener su manejo eficiente protocolizado y precoz para continuar resguardando el bienestar de los recién nacidos que padecen de esta condición.

Palabras claves: RECIEN NACIDOS, HIPERBILIRRUBINEMIA, MORTALIDAD NEONATAL.



ABSTRACT

Background: Neonatal hyperbilirubinemia is a frequent pathology in our setting, which might put a risk the life of newborn babies or cause long-term sequels, which is why it is considered a public health issue that must be studied in our region.

General objective: To characterize neonatal hyperbilirubinemia in newborn babies at the Hospital General de Macas. 2013 to 2015.

Methodology: For data gathering, all the Clinical Charts with Hyperbilirubinemia diagnosis at the Hospital General de Macas were selected (N=104). This was performed with a data gathering instrument. The qualitative variables were presented as absolute and relative frequencies.

Results: Prevalence of neonatal hyperbilirubinemia was 51.5%. 56.7% of the mothers were having their firstborn. The rural precedence was 82.7% and urban 17.3%. In regards to sex, the prevailing group was males with 64.4%. Term infants were 86.5% and preterm infants were 13.5%. The most frequent neonatal diagnosis was multifactor hyperbilirubinemia with 62.4%, followed by immunization with 28.8%. Mortality of patients that entered the service due to this pathology was not registered, nor as primary nor as secondary diagnosis. The mean value of total bilirubin was 16.59 ± 4.29 mg/dL, with preponderance of indirect bilirubin. 71.2% was diagnosed after 72 hours of birth.

Conclusions: A low frequency of neonatal hyperbilirubinemia was found, mainly due to multifactorial causes, with an absence of mortality probability at the Hospital General de Macas. Therefore, its efficient, protocolar and early management must continue at this health institution in order to continue the safeguarding of the health and wellbeing of the newborns that suffer this condition.

Key words: NEWBORN, HYPERBILIRUBINEMIA, NEONATAL MORTALITY.



ÍNDICE

	pp
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.2. JUSTIFICACIÓN	13
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	14
2.1 ESTADO DEL ARTE	14
2.2 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	16
2.3 METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA	17
2.4 CLASIFICACIÓN DE LA ICTERICIA NEONATAL	18
2.5 DIAGNÓSTICO NEONATAL	20
2.6 TRATAMIENTO	21
2.7 FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA	24
3. OBJETIVOS	26
3.1 OBJETIVO GENERAL	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4. METODOLOGÍA	27
4.1 TIPO DE ESTUDIO	27
4.2 ÁREA DE ESTUDIO	27
4.3 UNIVERSO	27
4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	27
4.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
4.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
4.5 VARIABLES	28
4.6 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	30
4.7 PROCEDIMIENTOS	31
4.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	32
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	32
5. RESULTADOS	33
6. DISCUSIÓN	48
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53



7.1. CONCLUSIONES	53
7.2. RECOMENDACIONES	54
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
9. ANEXOS	62
ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	62
ANEXO 2: RECURSOS Y PLAN DE TRABAJO	64



CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACION PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, Christian Miguel Montenegro González con CI 140051943, en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del proyecto de investigación **“CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MACAS. PERÍODO 2013 - 2015”**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMIA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior

Cuenca, septiembre de 2017

Christian Miguel Montenegro González

CI: 1400519433



CLAUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, Christian Miguel Montenegro González con CI 1400519433; autor del proyecto de investigación "**CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MACAS. PERÍODO 2013 - 2015**"; certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor

Cuenca, septiembre de 2017.

A handwritten signature in blue ink, reading "Montenegro", written over a horizontal line.

Christian Miguel Montenegro González

CI: 1400519433



Universidad de Cuenca

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres quienes han sido el pilar de mi vida, que me han enseñado que con esfuerzo se consiguen los sueños, a mi hermana mi ejemplo a seguir, por su fortaleza e inteligencia, y a una persona muy especial Carla Ochoa quien ha estado junto a mí en este trayecto. Son lo más importante de mi vida

Christian Miguel Montenegro González



Universidad de Cuenca

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco a la Universidad de Cuenca, donde me forme no solo en el ámbito profesional, también en la parte humana, A mi director de tesis Dr. Sigüencia quien con sus enseñanzas y apoyo ha permitido la realización de este proyecto. Un agradecimiento especial al hospital de Macas por las facilidades para obtener la información necesaria.

A mis padres a quienes agradeceré por el resto de mi vida todo lo que han hecho por mí y por siempre estar a mi lado en cada paso que doy.

Christian Miguel Montenegro González



1. INTRODUCCIÓN

El término hiperbilirrubinemia hace referencia al aumento de los niveles de bilirrubina en sangre. Cuando las concentraciones séricas son anormalmente altas se manifiesta como una coloración amarillenta de piel y mucosas, situación definida como ictericia (1). Cuando este cuadro se presenta en el recién nacido, se denomina ictericia neonatal (2). Esta entidad es uno de los trastornos clínicos más frecuentes en la edad neonatal, estimándose que aproximadamente 60% de los recién nacidos a término y 80% pretérmino presentan ictericia durante sus primeros días de vida (3).

Aparece como resultado del desequilibrio entre la producción y excreción de bilirrubina; durante el embarazo la bilirrubina del feto es eliminada a través de la placenta, mientras que después del nacimiento el recién nacido tiene que excretar la bilirrubina por sí mismo, sin embargo, debido a la inmadurez de sus órganos y a la incapacidad de aumentar el ritmo de eliminación, pueden existir valores elevados de bilirrubina sérica dando inicio a la aparición de ictericia, por lo que representa una condición médica común que requiere atención médica precoz (4).

Las consecuencias para la mayoría de los recién nacidos suelen ser leves, ya que desarrollan ictericia clínica como expresión de una condición fisiológica. Sin embargo, representa una importante amenaza, generalmente asociada al incremento de niveles por encima de valores determinados según edad gestacional y factores relacionados, debido a las características neurotóxicas de los niveles muy elevados de bilirrubina en sangre, ya que en concentraciones anormales aunado a la presencia de condiciones que aumenten la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica como hipoxia o acidosis, la bilirrubina (cuya vida media es de 8 días) es capaz de impregnar el sistema nervioso central ocasionando muerte celular, que se traduce en una patología denominada encefalopatía bilirrubínica o disfunción neurológica inducida por bilirrubina (5,6). Ésta se caracteriza por presentar un cuadro clínico muy variado y complicado. Los recién nacidos que logran sobrevivir a esta situación pueden desarrollar secuelas



Universidad de Cuenca

neurológicas a largo plazo tales como parálisis cerebral, pérdida auditiva neurosensorial, dificultades intelectuales o retraso en el desarrollo (7,8).

Por ello la importancia radica en la detección o identificación temprana de los recién nacidos en riesgo de hiperbilirrubinemia, sea fisiológica o patológica, para facilitar la prevención oportuna de la carga asociada a esta enfermedad, siendo una de las complicaciones más temidas el kernicterus, que puede llegar a comprometer el estado vital del recién nacido y cuya instauración puede deberse a retraso en la instauración de un tratamiento adecuado o un fallo en su detección precoz, por lo que se ha propuesto la necesidad de un liderazgo clínico y de salud pública que permita reducir el riesgo de esta enfermedad en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia (9). Por otra parte, en la localidad de Macas - Ecuador, los factores de riesgo subyacentes no se han explorado sistemáticamente para guiar las intervenciones clínicas y de salud pública necesarias, lo cual es de gran importancia ya que la evidencia actual sugiere que los países de bajos y medianos ingresos, o en vías de desarrollo como el nuestro, presentan una carga mayor de hiperbilirrubinemia neonatal con riesgo de desarrollar secuelas graves (10,11).



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al analizar la prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal y la falta de estudios al respecto en la población de Macas se hace importante el estudio de esta patología para describir su comportamiento clínico en la resultante neonatal y los factores que puedan tener relación con la misma. Por otra parte, la intención no es hacer hincapié en el problema socio-económico que representa la ictericia neonatal en nuestra sociedad, sino por el contrario, la caracterización de la ictericia neonatal que puede servir de base científica a los entes públicos y sanitarios en la planificación de las intervenciones de salud pública.

Por todo esto, es necesario investigar nuestra situación y contexto actual, así como caracterizar a la hiperbilirrubinemia neonatal en nuestra institución hospitalaria, con la intención de que partiendo de estos resultados se diseñen modelos de intervención destinados a reducir la prevalencia de este trastorno. Bajo este contexto y por lo anteriormente expuesto, se planteó la siguiente interrogante: ¿Cuál es el comportamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal con respecto a las variables maternas, perinatales y del recién nacido en el Hospital de Macas?



1.1. JUSTIFICACIÓN

La ictericia neonatal constituye un problema frecuente a nivel mundial (1). Su prevalencia varía ampliamente entre las diversas regiones e incluso instituciones hospitalarias, debido a diferencias raciales, prácticas de amamantamiento, incidencia de enfermedades hemolíticas y variantes genéticas (12). Todos estos son considerados factores de riesgo para la presentación de esta entidad clínica. En los estados patológicos, la bilirrubina, especialmente la indirecta, puede alcanzar altos niveles séricos que produzcan neurotoxicidad y finalmente daños neurológicos permanentes o incluso la muerte (13).

Además, esta situación produce alto costo económico, tanto para las familias como para las instituciones hospitalarias por el elevado número de determinaciones de laboratorio de bilirrubina, numerosas visitas por consulta externa, utilización de horas médicas y de enfermería y hospitalización que requiere fototerapia (14).

Por otra parte, han sido realizados numerosos estudios a nivel nacional e internacional acerca de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido, donde se ha encontrado un 43,5% de prevalencia en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca (15); sin embargo en el Hospital de Macas no existen aún datos estadísticos con respecto a la prevalencia y comportamiento de la ictericia en la población neonatal. Por tal motivo y en vista de no disponer de esta información detallada a nivel local, se hace necesaria la valoración de la prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal, así como la frecuencia de los distintos factores vinculados con la misma. Los resultados obtenidos servirán como aporte para la comunidad médica para la identificación temprana de la hiperbilirrubinemia neonatal y así brindar un tratamiento oportuno y evitar complicaciones.



2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 ESTADO DEL ARTE

La ictericia es una situación muy común en el recién nacido. A pesar que la hiperbilirrubinemia es más frecuente en los países en desarrollo, es todavía una entidad clínica muy extendida en el mundo, que a menudo representa una carga médica, económica y social para el paciente, la familia y la sociedad en general (16). De los 7,6 millones de muertes estimadas que ocurrieron en niños menores de 5 años en el 2010, el 40% se produjo durante el período neonatal (17). Para lograr reducir la mortalidad infantil, la atención debe centrarse en el período neonatal y la morbi-mortalidad asociada. A propósito de lo anterior, la hiperbilirrubinemia representa una de las principales causas de reingreso hospitalario durante este período (17).

El aumento de los niveles de bilirrubina no conjugada es capaz de producir efectos neurotóxicos que causan secuelas a largo plazo, incluyendo pérdida de la audición y parálisis cerebral por ictericia nuclear (18). Este efecto, se puede prevenir mediante la detección temprana y el tratamiento inmediato de los pacientes en riesgo. La prevalencia y los factores etiológicos que contribuyen a la aparición de la ictericia neonatal varían en función de las diferencias étnicas y geográficas. A diferencia de los países desarrollados, donde la incompatibilidad de los grupos sanguíneos materno-fetal son las principales causas de ictericia neonatal. En los países en desarrollo, la prematuridad, deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, causas infecciosas, así como las prácticas tradicionales y sociales negativas, son los factores que principalmente predisponen a su aparición. Por lo tanto, puede afirmarse que la ictericia neonatal tiene factores de riesgo modificables, en particular en los países en desarrollo (16).

Varios informes han indicado la importante contribución de la hiperbilirrubinemia neonatal a la morbilidad y mortalidad neonatal (19). En los entornos de bajos recursos el panorama empeora, el acceso a la vigilancia médica y pruebas de



Universidad de Cuenca

laboratorio es limitada, por lo tanto muchas de las estrategias diagnósticas y terapéuticas no están disponibles. A nivel mundial, se estima que 14,1 millones de recién nacidos (10,5% de los nacidos vivos) requieren de fototerapia para la ictericia; de éstos, 6 millones no tienen acceso al tratamiento (10).

La hiperbilirrubinemia grave continúa siendo en la actualidad la causa más común de reingreso neonatal en los hospitales de países desarrollados. Este patrón persiste a pesar de los esfuerzos por identificar a los recién nacidos con alto riesgo para hiperbilirrubinemia clínicamente importante antes de ser dados de alta del hospital. Los resultados a largo plazo de la hiperbilirrubinemia severa, incluida la encefalopatía por bilirrubina y el kernicterus, se consideran raras desde el advenimiento de exanguinotransfusión, la profilaxis materna con inmunoglobulina Rh y la fototerapia. Sin embargo, se han notificado casos de kernicterus en recién nacidos con presencia de factores de riesgo, por lo que su consideración y prevención siguen siendo importantes. Los porcentajes de esta enfermedad siguen siendo alarmantes, Sciuto y colaboradores determinaron en su estudio una prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal del 19% en 55 recién nacidos de Italia (20).

En Cuenca, se han llevado varios estudios en torno a la hiperbilirrubinemia neonatal y factores asociados, encontrándose que para el año 2009 en el Hospital Vicente Corral Moscoso los factores asociados a esta patología fueron la asfisia neonatal, ruptura prematura de membrana, el ayuno prolongado y las edades extremas de la madre (21). En otro reporte realizado en el mismo hospital por Ortiz Palacios se observó una elevada frecuencia de hiperbilirrubinemia neonatal principalmente multifactorial correspondiente al 51,7% en 2.693 recién nacidos ingresados al servicio de neonatología durante el año 2011 al 2015 (22).

Por otra parte se encontró una prevalencia en nuestra localidad de 43,5% para el 2011, en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca - Ecuador (15), en este estudio se encontró una alta frecuencia de bajo peso al nacer. Por su parte un estudio realizado en el mismo hospital en el año 2014, encontró que de los casos de hiperbilirrubinemia, el 31,5% fue patológica, la cual estuvo presente en el 100%



Universidad de Cuenca

de los recién nacidos menores a 34 semanas; demostrándose que es una patología frecuente en nuestra localidad que debe ser atendida y estudiada (23). No obstante pueden existir modificaciones en la incidencia de la enfermedad debido a su origen principalmente multifactorial, que puede modificar su expresión de acuerdo a los factores de riesgo presentes en cada población.

2.2 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Se denomina ictericia a la coloración amarillenta de la piel y mucosas, ocasionada por el aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina. Hiperbilirrubinemia es un concepto que hace referencia a la elevación de bilirrubina por encima de 5 mg/dl (3). Esta condición clínica puede ser fisiológica o patológica, la primera se inicia en el segundo o tercer día de vida, suele durar menos de 10 días y ser a expensas de la bilirrubina indirecta. Mientras que la segunda inicia en las primeras 24 horas de vida, su duración suele ser superior a 10-15 días y ser de tipo directo o indirecto (24).

La epidemiología de la ictericia neonatal se ha estimado que afecta alrededor de 10% de los nacidos vivos, sin embargo su evaluación depende de cada localidad (10); de acuerdo a Gallegos-Dávila, en un estudio realizado en los recién nacidos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González se reportó una prevalencia de hiperbilirrubinemia del 17%, asociada a factores de riesgo como edad gestacional menor a 35 semanas, lactancia materna exclusiva y la presencia de sepsis neonatal (25). Por otra parte se determinó que 43,5% en los recién nacidos que se hospitalizan en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca-Ecuador presentan ictericia neonatal (15); incluso hasta un 51,7% en 2.693 recién nacidos ingresados al servicio de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso (22). Estas variaciones en las prevalencias de la enfermedad sugieren la importancia de evaluar su comportamiento epidemiológico para cada localidad.



2.3 METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

La bilirrubina no conjugada (denominada también indirecta) es el producto final del catabolismo de la hemoglobina cuando los eritrocitos han alcanzado su vida media (120 días). Ésta es liberada y fagocitada por los macrófagos del sistema retículo-endotelial y como producto de este proceso la hemoglobina se disocia en una molécula de globina y un grupo hemo (26).

Del grupo hemo, por acción de la enzima hemo-oxigenasa, se obtiene biliverdina, originando monóxido de carbono que va a ser eliminado por los pulmones y hierro libre que está destinado a ser reutilizado en la síntesis de hemoglobina. La biliverdina luego es reducida por la enzima biliverdina reductasa dando origen a la bilirrubina, esta se transporta a las células hepáticas unida a la albúmina sérica (27). Cuando se sobrepasa la capacidad de transporte de la albúmina, esta fracción libre atraviesa la barrera hematoencefálica produciendo lesiones en el sistema nervioso (kernicterus) (28).

Cuando la bilirrubina no conjugada (liposoluble) llega al hígado, se libera de la albúmina y es captada hacia el interior del hepatocito, al retículo endoplásmico liso, lugar en el que ocurre la conjugación, siendo la uridil difosfogluconil transferasa (UDPGT), la enzima más importante. El producto final es un compuesto hidrosoluble denominado bilirrubina directa o conjugada, excretándose activamente por los conductos biliares hacia el tracto intestinal, lugar en el cual por acción de las bacterias se convierte en estercobilina y urobilina, los cuales se eliminan por las heces (26). La bilirrubina conjugada no produce neurotoxicidad, y sus niveles elevados suelen ser signo de enfermedad hepática o sistémica importante (29).

La bilirrubina tiene su función fisiológica en la participación de la digestión formando parte de la bilis. La producción de bilis es un proceso continuo en el hígado, fluyendo a través de los conductos intrahepáticos hacia el conducto biliar común. Con la modulación del esfínter de Oddi, la bilis puede redirigirse a la vesícula para su almacenamiento. La síntesis de las sales biliares ocurre en los



Universidad de Cuenca

hepatocitos, iniciando con la síntesis de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, los ácidos biliares primarios. Este proceso ocurre en varias fases, mediado por las enzimas del citocromo P450. En este proceso, la enzima limitante es la colesterol 7 α -hidroxilasa, que puede ser inducida por el colesterol y regulada en baja por el ácido cólico. A continuación, los ácidos biliares primarios son conjugados con los aminoácidos glicina o taurina, para dar origen a 8 ácidos biliares conjugados posibles, también denominados sales biliares (30).

Una vez en la luz intestinal, la bilis media la emulsificación de las grasas consumidas, como resultado de su carácter anfipático, facilitando su digestión y absorción por los enterocitos. Las sales biliares también facilitan la absorción de vitaminas liposolubles, y la excreción de metabolitos de bilirrubina y otros productos del metabolismo hepático (30). Además, las sales biliares pueden ser catabolizadas por la flora bacteriana intestinal para formar ácido desoxicólico y ácido litocólico, que pueden ser reabsorbidos y transportados de regreso al hígado, constituyendo el ciclo de circulación enterohepática (31).

2.4 CLASIFICACIÓN DE LA ICTERICIA NEONATAL

2.4.1 Ictericia Fisiológica

Es una situación muy frecuente, se trata de una hiperbilirrubinemia no conjugada que inicia luego del primer día postnatal y puede durar hasta 7 días en el recién nacido a término y hasta 10 días en el pretérmino. El aumento diario es inferior a 5 mg/dL, siendo a predominio de bilirrubina indirecta, con bilirrubina directa menor de 2 mg/dL o del 15% de la bilirrubina total (32).

En los recién nacidos existe aumento de producción de bilirrubina como resultado del aumento del hematocrito y del volumen del glóbulo rojo, además de una vida media más corta y la inmadurez hepática para excretarla por medio de la UGT-1A1 (6).



2.4.2 Ictericia Patológica:

Es la ictericia que ocurre en las primeras 24 horas, se acompaña de otros síntomas, la bilirrubina aumenta por día más de 5mg/dl, siendo la bilirrubina directa superior a los 2mg/dl. Su duración se extiende más de una semana en el recién nacido a término o más de dos semanas en el pretérmino (33).

Las condiciones patológicas que pueden aumentar la producción de bilirrubina incluyen la isoimmunización, trastornos hemolíticos hereditarios y la sangre extravasada como los cefalohematomas; entre las que disminuyen la excreción de la bilirrubina están la prematuridad, el hipotiroidismo, los trastornos genéticos de conjugación de bilirrubina como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert. A diferencia de la anterior, la ictericia patológica requiere de una evaluación y seguimiento para tomar las medidas necesarias y evitar su incremento y probable neurotoxicidad (33).

Otras causas que pueden producir la ictericia en los recién nacidos puede ser la lactancia materna, sin embargo, debido a sus beneficios debe continuarse en los bebés con ictericia. Se debe proporcionar apoyo adecuado para la lactancia materna a todas las madres, particularmente a aquellas con bebés prematuros. En los recién nacidos con ictericia producto de la lactancia materna, se debe considerar el uso de fórmulas maternizadas en aquellos que tengan una ingesta inadecuada, pérdida de peso excesiva (> 10% del peso al nacer) o deshidratación. Los bebés con pérdida de peso > 7% del peso al nacer deben ser evaluados y monitoreados de cerca para la presencia de ictericia (34).

La asociación entre la ictericia y la lactancia materna puede establecerse mediante dos causas; la primera tiene que ver con el fallo de la lactancia materna con una ingesta inadecuada y dificultad para la alimentación, lo cual conlleva a la pérdida de peso y con ello aumentan las concentraciones de bilirrubina. La segunda causa probable es la disminución de la eliminación de la bilirrubina por parte del intestino inmaduro que es enlentecida por la lactancia materna, sin embargo su presencia no es una indicación absoluta para la suspensión de la misma (35).



2.5 DIAGNÓSTICO NEONATAL

2.5.1 Clínico

Es necesario valorar el momento en el cual inició la ictericia, para así orientar si se trata de un cuadro benigno o de ictericia patológica. Es conveniente investigar los antecedentes maternos y familiares, así como también la presencia de coluria y acolia, ya que son datos de gran valor diagnóstico. La existencia de hepatomegalia sugiere la presencia de enfermedad hemolítica por incompatibilidad sanguínea, sin embargo cuando aparece de forma tardía, hará pensar en la posibilidad de afectación hepática primitiva como hepatitis, siendo diferentes en estos casos el resto de signos clínicos. Se debe buscar colecciones de sangre extravasada, como los cefalohematoma, ya que pueden ser responsables de una hiperbilirrubinemia secundaria debido a su reabsorción (27).

Kramer desarrolló una herramienta visual a partir de la tinción dérmica de bilirrubina que puede usarse como una guía clínica para evaluar el nivel de ictericia (36). La tinción dérmica en recién nacidos progresa en dirección cefalo-caudal. El recién nacido debe examinarse con buena luz del día o de la habitación. El personal médico debe inspeccionar la piel también por la presión digital y observar el color subyacente de la piel y tejido subcutáneo (37).

Los recién nacidos que se detecta la piel amarilla más allá de los muslos deben tener una confirmación de laboratorio urgente para los niveles de bilirrubina. A pesar que la evaluación clínica es poco fiable si un recién nacido ha estado recibiendo fototerapia y tiene piel oscura, su utilidad permite estadificar al recién nacido para establecer la conducta terapéutica (38).

La escala visual de Kramer permite determinar las cifras de bilirrubina según la localización cutánea; al ser una progresión cefalocaudal, la escala es cabeza y cuello 5-6mg/ dl, miembros superiores, tórax y abdomen superior 7-9mg/dl, abdomen inferior y muslos 10- 11mg/dl, piernas 12-13mg/dl y plantas de los pies ≥ 14 mg/dl (39).



2.5.2 Exámenes complementarios

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico de la ictericia podría resultar evidente, pero para confirmar los hallazgos obtenidos con la exploración física y para precisar su intensidad y la gravedad la solicitud de exámenes complementarios es necesaria, tanto para el diagnóstico etiológico como para una apropiada decisión terapéutica. De acuerdo a la situación clínica, se puede evaluar la hiperbilirrubinemia inicialmente determinando hemoglobina y hematocrito, con recuento de reticulocitos, grupo sanguíneo y factor Rh tanto materno como del neonato, prueba de Coombs y niveles de bilirrubina sérica (40).

La bilirrubina transcutánea tiene una buena correlación con la bilirrubina sérica, sus valores corresponden alrededor de 2-3mg/dl inferiores a los de bilirrubina sérica, especialmente en niveles inferiores a 15mg/ dl. Ha probado ser un método muy útil de cribaje y como instrumento de monitoreo del recién nacido a término, aunque requiere su comprobación en el laboratorio ante cifras altas para decidir iniciar tratamiento (41).

2.6 TRATAMIENTO

2.6.1 Fototerapia

Consiste en aplicar luz al neonato como terapia para disminuir los niveles de bilirrubina, ya que la absorción de la luz por la bilirrubina dérmica y subdérmica conlleva a que se produzcan variaciones fotoquímicas, produciendo estereoisómeros de la bilirrubina y derivados incoloros. Por lo tanto la fotoisomerización cumple una función importante en la fotodegradación de la bilirrubina y con ello beneficia a los recién nacidos (42).

Los ensayos clínicos han validado la eficacia de la fototerapia en la reducción de la hiperbilirrubinemia no conjugada y su aplicación ha reducido drásticamente el uso de exanguinotransfusiones (43). Representa el tratamiento inicial en todos los



Universidad de Cuenca

casos. Las radiaciones lumínicas dan lugar a la fotoisomerización de la bilirrubina, con la finalidad que se formen compuestos más hidrosolubles que puedan excretarse con facilidad en orina o heces (29).

El máximo efecto de la fototerapia se produce durante las primeras 24-48 horas. La respuesta clínica a la fototerapia depende de la eficacia del dispositivo de fototerapia así como de la intensidad de la luz emitida por este, la edad postnatal del recién nacido, la edad de gestación, el peso al nacer, la causa de la ictericia y del valor de la bilirrubina al inicio del tratamiento (44).

Entre las complicaciones de la fototerapia, se encuentran las deposiciones blandas, el aumento de pérdidas insensibles (pueden llegar a un 40% en los niños a término, y al 80% en los prematuros) y la consiguiente deshidratación. El descenso esperable con fototerapia normal es de un 10-20% de la cifra inicial en las primeras 24 horas, y con fototerapia intensiva puede llegar al 30-40% (29).

2.6.2 Exanguinotransfusión

Cuando los niveles séricos de bilirrubina están aumentando de forma continua, a pesar de la fototerapia y debido al fracaso de otras medidas, estaría indicada la terapia con exanguinotransfusión debido a la posibilidad de desarrollar ictericia nuclear (45). Consiste en el recambio, generalmente, por la vena umbilical, con sangre total lo más fresca posible, de dos veces la volemia del neonato. Durante el procedimiento, se deberán realizar controles de electrolitos, hematocrito y bilirrubina. Entre las complicaciones, pueden producirse: trastornos hidroelectrolíticos, sobrecarga de volumen, infección, aumento del riesgo de enterocolitis, plaquetopenia, etc. (45).

Aunque es considerado un procedimiento seguro, no está libre de riesgos, y las tasas de mortalidad varían entre 0,5 a 3,3% (46). El nivel de concentración sérica de bilirrubina con el cual se indicará exanguinotransfusión sigue siendo objeto de desacuerdo, ya que la incidencia de la encefalopatía bilirrubínica también depende



de otras variables como la edad gestacional, la presencia de hemólisis y el estado clínico del recién nacido. Las recomendaciones actuales para la realización de exanguinotransfusión se basan en el equilibrio entre los riesgos de encefalopatía y los eventos adversos relacionados con el procedimiento (46).

2.6.3 Inmunoglobulinas intravenosas

Puede estar indicada en los casos graves de enfermedad hemolítica y se usa de manera conjunta con la fototerapia. Existe una reducción en el grado de hemólisis y, por consiguiente, en la necesidad de exanguinotransfusión (29). La pauta más usada consiste en administrar 1 g/kg el primer día y, si es necesario, continuar con 0,5 g/kg/día los dos días siguientes (47).

2.6.4 Utilidad de los Probióticos

En la actualidad se han desarrollado diversos estudios para demostrar la utilidad de los probióticos para reducir las concentraciones séricas de bilirrubina (48). Múltiples reportes han evaluado el uso y la seguridad de estos productos en los recién nacidos (49,50). Rautava y colaboradores informaron que los probióticos durante el embarazo y la lactancia materna confieren protección inmunomoduladora en el lactante (51), incluso llegándose a reportar una reducción en los niveles de bilirrubina en el neonato. Sugati y colaboradores, realizaron un ensayo clínico en 181 recién nacidos quienes fueron aleatorizados en dos grupos: placebo o control (n=95) y casos tratados (n=86) que recibió probiótico de *Saccharomyces boulardii*, administrado por vía oral durante los dos primeros días de nacidos, observándose que el grupo control tuvo una ictericia clínica de 13,6% y el grupo tratado de 10,7%; mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), por lo que sugirieron que el uso de probióticos en la etapa neonatal puede disminuir los niveles de bilirrubina en los recién nacidos (48).



Universidad de Cuenca

Por otra parte, Bin-Nun y colaboradores mostraron que los recién nacidos prematuros asignados al azar para recibir un suplemento alimenticio diario de una mezcla de probióticos tuvieron una reducción del riesgo relativo de Enterocolitis necrotizante (NEC) y muerte así como también disminuyeron la sepsis tardía (52). Ling-ling y colaboradores observaron que el probiótico Mami Ai disminuyó la hiperbilirrubinemia neonatal por lactancia materna mediante la inducción de la microflora intestinal (53). De igual forma, Jape y colaboradores realizaron una revisión sistemática en 5.895 casos para evaluar los beneficios de los probióticos comparados con la nutrición enteral en los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, encontrando que el tiempo para la alimentación enteral completa fue más corto en el grupo que recibió probiótico (54); por lo tanto estos hallazgos indican que el uso de probióticos puede inducir el crecimiento de la microflora intestinal y con ello favorecer la eliminación y metabolismo de la bilirrubina, sin embargo mayor cantidad de estudios y consenso se deberán requerir para su uso estandarizado (48).

2.7 FACTORES DE RIESGO PARA HIPERBILIRRUBINEMIA

En los recién nacidos, la ictericia tiende a desarrollarse debido a dos factores: la degradación de la hemoglobina fetal a medida que se reemplaza con la hemoglobina adulta y las vías metabólicas hepáticas relativamente inmaduras que son incapaces de conjuguar y excretar la bilirrubina rápidamente, debido a la inmadurez hepática. Si la ictericia neonatal no se aclara con la fototerapia simple, deben considerarse otras causas como la atresia biliar, alteración de conductos biliares, entre otras enfermedades hepáticas pediátricas congénitas. La ictericia neonatal prolongada es grave y debe ser manejada de inmediato. La presencia de hiperbilirrubinemia severa puede sugerir la existencia de otras afecciones que contribuyen a los niveles elevados de bilirrubina, entre los cuales hay una gran variedad de posibilidades. Estos deben ser detectados o excluidos como parte del diagnóstico diferencial para prevenir el desarrollo de complicaciones (55).



Universidad de Cuenca

Son muchas las enfermedades responsables de producir ictericia neonatal, los cuadros hemolíticos representan una de las principales causas, bien sea debido a incompatibilidad sanguínea materno-fetal del grupo Rh o del grupo ABO u otra enfermedad hemolítica como lo es la deficiencia de Glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa. Los procesos de isoimmunización se caracterizan por producir en el recién nacido elevación de los niveles de bilirrubina indirecta y descenso de los valores de hemoglobina. El cuadro clínico puede variar desde manifestaciones leves hasta condiciones graves como hydrops fetalis, pudiendo provocar incluso muerte neonatal (56).

Los estudios que han evaluado los factores de riesgo en Cuenca - Ecuador, han determinado que la asfixia neonatal presenta 9,09 más riesgo para bilirrubinemia que aquellos recién nacidos que no tuvieron asfixia neonatal, asimismo la ruptura prematura de membrana mayor o igual a 15 horas tuvo un riesgo significativo (OR: 6,20; IC 95%: 3,33 - 11,60; $p=0,01$), otro factor encontrado fue el ayuno prolongado (OR: 6,00; IC 95%: 3,11 - 11,64; $p=0,01$) y la edad materna (OR: 1,48; IC 95%: 1,07 - 2,05; $p=0,01$) (21). De forma similar se ha encontrado una asociación con el bajo peso al nacer (15), así como con la prematuridad ya que un estudio realizado en Cuenca demostró que el 100% de los recién nacidos con una edad gestacional menor a 34 semanas tuvo la presencia de ictericia patológica (23).

Otras causas de ictericia neonatal patológica son edad gestacional menor de 35 semanas, hermano que requirió tratamiento por hiperbilirrubinemia al nacer, cefalohematoma, lactancia materna exclusiva con pérdida de peso y raza asiática (57). También se describe la atresia de las vías biliares, la cual se diferencia de las patologías mencionadas anteriormente por provocar elevación de la bilirrubina directa (57). También son considerados algunos factores de riesgo para neurotoxicidad (58), estos incluyen enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de glucosa- 6-fosfato deshidrogenasa, asfixia, letargo, sepsis, acidosis e hipoalbuminemia menor a 3mg/dl (8).



3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar a los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal del Hospital General de Macas. Período 2013 a 2015.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de hiperbilirrubinemia neonatal de los recién nacidos del Hospital General de Macas. Período de 2013-2015.
- Describir las características maternas de los recién nacidos con ictericia neonatal del Hospital General de Macas. Período de 2013-2015.
- Caracterizar clínicamente a los recién nacidos con ictericia neonatal del Hospital General de Macas. Período de 2013-2015.
- Describir los valores de bilirrubina y tiempo de diagnóstico de los recién nacidos con ictericia neonatal del Hospital General de Macas. Período de 2013-2015.



4. METODOLOGÍA

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo y retrospectivo.

4.2 ÁREA DE ESTUDIO

Servicio de pediatría del Hospital General de Macas.

4.3 UNIVERSO

El universo correspondió a todos los recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal del Hospital General de Macas que se presentaron en el período de enero de 2013 a diciembre de 2015, cuya cantidad total fue de 104 pacientes, los cuales serán seleccionados en su totalidad para el estudio. Todos los casos fueron ubicados y seleccionados mediante el sistema de Historias Clínicas del Hospital General de Macas.

Las unidades de análisis fueron todas las historias clínicas seleccionadas de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Los criterios de inclusión fueron todas las historias clínicas de los pacientes recién nacidos que presentaron el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal, así como la presencia de la totalidad de los datos a evaluar en la historia clínica.



4.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Los criterios de exclusión fueron las historias clínicas de aquellos pacientes que no presentaron el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal o que presentaron ausencia de información de importancia en la historia clínica.

4.5 VARIABLES

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Tiempo transcurrido en años	Años	Numérica
Procedencia materna	Sitio sociodemográfico del cual proviene la madre del recién nacido	Sitio de procedencia	Procedencia	Nominal Rural Urbana
Antecedentes patológicos maternos	Presencia de comorbilidades maternas o patologías propias del embarazo	Antecedente patológico y obstétrico	Patologías maternas	Nominal Diabetes gestacional Toxemia Otras
Ruptura prematura de membranas	Pérdida de la solución de continuidad de la membrana amniótica en una paciente sin trabajo de parto verdadero	Presencia de la ruptura prematura de membrana	Ruptura prematura de membrana	Nominal No Si



Universidad de Cuenca

Vía de nacimiento	Vía por la cual ocurre la extracción del producto del embarazo	Vía de nacimiento del producto	Vía por la cual se extrajo al recién nacido	Nominal Parto vaginal Cesárea
Sexo del recién nacido	Características externas que identifican a un individuo como hombre o mujer	Fenotipo	Fenotipo	Nominal Femenino Masculino
Peso del recién nacido	Medición del peso al momento del nacimiento por medio de una balanza.	Gramos	Peso del recién nacido en gramos al momento del nacimiento	Numérico
Asfisia neonatal	Condición patológica presentada en el recién nacido como una concentración de oxígeno arterial por debajo del rango normal, pH < 7 ó un Apgar menor a 6.	Diagnóstico clínico o de laboratorio de asfisia neonatal	Clínica de asfisia neonatal determinado por el apgar	Nominal No Si
Complicaciones neonatales	Condiciones patológicas presentes en el recién nacido que ponen en riesgo la vida del mismo	Diagnóstico clínico o de laboratorio de complicaciones neonatales	Diagnósticos presentes en la evolución del paciente referidos en la historia clínica	Nominal Sepsis neonatal Isoinmunización Rh Síndrome de Membrana hialina Otros
Lactancia materna	Alimentación del recién nacido mediante la leche	Antecedente obstétrico	Momento de inicio de la lactancia materna	Nominal Lactancia



	materna			temprana Ayuno mayor a 24 horas
Muerte neonatal	Complicación neonatal caracterizada por un recién nacido con ausencia de signos vitales en los primeros 28 días.	Ausencia de signos vitales del recién nacido desde su nacimiento hasta los 28 días.	Muerte neonatal reportada por la historia clínica	Nominal No Si
Hiperbilirrubinemia neonatal	Clínicamente caracterizada como la coloración amarillenta de la piel y las mucosas que se confirma mediante laboratorio como la presencia de bilirrubina por encima de los valores normales	mg/dL	Valores de bilirrubina en sangre por encima de los límites de referencia	Numérica
Tiempo de aparición de la hiperbilirrubinemia	Momento de la evolución intrahospitalaria del recién nacido en que se diagnostica la hiperbilirrubinemia	Horas	Tiempo de diagnóstico de hiperbilirrubinemia reportado en la historia clínica	Nominal Menos de 72 horas Más de 72 horas

4.6 MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Para realizar este estudio se procedió a acceder al sistema de Historias Clínicas del Hospital General de Macas para obtener a la información de los 104 pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez seleccionadas las Historias Clínicas se recogieron los datos de importancia para el estudio mediante el instrumento de



Universidad de Cuenca

recolección de datos (**ANEXO 1**). Dicho instrumento de recolección de datos incluyó información materna, perinatal, de atención del trabajo de parto, signos vitales del recién nacido, causas de ictericia y presencia de complicaciones neonatales.

Para garantizar el control de calidad de los datos se contó con los procesos de autorización, capacitación y supervisión de todos los aspectos relacionados a la ejecución de la presente investigación.

4.7 PROCEDIMIENTOS

4.7.1 AUTORIZACIÓN

Se solicitó la autorización a las respectivas autoridades del Hospital General de Macas, para la aprobación del acceso a las Historias Clínicas y su correcta recolección de datos.

4.7.2 CAPACITACIÓN

El autor fue capacitado para la revisión bibliográfica relacionada a la investigación, así como para la adecuada recolección de la información de las historias clínicas y construcción de la base de datos.

4.7.3 SUPERVISIÓN

Se contó con la supervisión por parte del asesor metodológico y director de tesis, el cual estuvo presente para la correcta elaboración y ejecución de la presente investigación.



4.8 PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos procedentes de las historias clínicas fueron transcritos a una base de datos en el programa de Microsoft Excel para luego ser exportados al programa estadístico SPSS versión 20, donde se realizaron los análisis y el procesamiento de los datos. Las variables cualitativas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas. Mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas como media y desviación estándar.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

La Historia Clínica es un instrumento médico y legal que organiza y recoge la información significativa del paciente en su proceso de salud - enfermedad, además tiene gran utilidad en la investigación, donde adquiere un valor primordial en los estudios retrospectivos, donde el paciente no es sometido a ningún tipo de intervención sino que se observan y evalúan los antecedentes clínicos ya recogidos en la historia clínica (59). Esta investigación cumplió con los aspectos bioéticos, ya que tuvo por objetivo promover y velar por la salud de los pacientes. No se requirió el uso de un consentimiento Informado, ya que al tener un diseño retrospectivo no hubo contacto directo entre los pacientes y el investigador, puesto que estuvo limitado a la simple revisión de Historias Clínicas, garantizando siempre el derecho a la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las Historias Clínicas que fueron seleccionadas para el estudio.



5. RESULTADOS

Se analizaron 104 historias de recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal desde el año 2013 al 2015; de acuerdo con el registro del Hospital General de Macas se obtuvieron 2018 nacimientos para ese período, por lo tanto la frecuencia de hiperbilirrubinemia neonatal fue de 5,15%.

5.1 CARACTERÍSTICAS MATERNAS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL.

Tabla 1. Distribución de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según la edad. Hospital General de Macas. 2013-2015.

Grupos etarios	N	%
12 a 19 años	37	35,6
20 a 34 años	57	54,8
35 años y más	10	9,6
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El estudio estuvo constituido por 104 recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal, las madres tuvieron una edad entre 15 y 45 años con una media de 24 ± 7 años, las cuales estuvieron distribuidas en el grupo de 12 a 19 años con 35,6%, 20 a 34 años 54,8% y 35 años y más 9,6%.



Tabla 2. Distribución de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según la procedencia. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

Procedencia	N	%
Rural	86	82,7
Urbana	18	17,3
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: Las madres tuvieron principalmente una procedencia rural con el 82,7%; seguido de la procedencia urbana con 17,3%.



Tabla 3. Distribución de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según el nivel de instrucción académica. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

Nivel de instrucción académica	N	%
Ninguna	6	5,8
Primaria	40	38,5
Secundaria	47	45,2
Superior	11	10,5
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El nivel de instrucción materna más frecuente fue el de secundaria con 45,2%; seguido de primaria con 38,5%; educación superior 10,5% y ninguna educación 5,8%.



Tabla 4. Distribución de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según el número de controles prenatales. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

Número de controles prenatales	N	%
≥ 6 controles	73	70,2
< 6 controles	31	29,8
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: La mayoría de las madres (70,2%) tuvieron un control prenatal adecuado con un número de 6 controles o más, comparado al 29,8% de las madres quienes reportaron un control prenatal menor a 6 consultas.



Tabla 5. Distribución de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según los antecedentes obstétricos. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

Antecedentes obstétricos	N	%
Primigesta		
Si	59	56,7
No	45	43,3
Antecedente de parto		
Si	43	41,3
No	61	58,7
Antecedente de cesárea		
Si	5	4,8
No	99	95,2
Antecedente de aborto		
Si	7	6,7
No	97	93,3
Toxemia		
Si	4	3,8
No	100	96,2
Diabetes gestacional		
Si	1	1,0
No	103	99,0
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: Las madres primigestas correspondieron al 56,7% de los casos; el antecedente de parto vaginal estuvo presente en el 41,3%; cesárea anterior en el 4,8% y antecedentes de aborto en el 6,7%. El antecedente de toxemia en el embarazo fue de 3,8% y diabetes gestacional 1,0%.



Tabla 6. Distribución de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según la ruptura prematura de membrana. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

Ruptura prematura de membrana	N	%
Si	2	1,9
No	102	98,1
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: Únicamente la ruptura prematura de membrana fue reportada en 2 casos (1,9%); cuyas horas de evolución fue de 8 y 12 horas respectivamente, sin otras complicaciones materno-fetales.



Tabla 7. Caracterización del grupo sanguíneo de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según el grupo sanguíneo materno. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	N	%
Grupo sanguíneo materno		
A Rh-	2	1,9
A Rh+	6	5,8
B Rh-	1	1,0
B Rh+	4	3,8
O Rh-	6	5,8
O Rh+	85	81,7
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: Al evaluar el grupo sanguíneo materno se encontró que el grupo O Rh positivo fue el más frecuente con 81,7%.



5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Tabla 8. Caracterización de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según el sexo y edad gestacional. Hospital General de Macas. 2013-2015.

	N	%
Sexo		
Femenino	37	35,6
Masculino	67	64,4
Edad gestacional		
Pretérmino	14	13,5
A término	90	86,5
Postérmino	0	0
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El sexo femenino correspondió al 35,6% y el masculino al 64,4%. La edad gestacional promedio fue de $38,53 \pm 1,04$ semanas; encontrando que el 13,5% fue pretérmino y el 86,5% a término, ningún caso fue postérmino.



Tabla 9. Caracterización de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal según el peso al nacer y lactancia materna. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	N	%
Peso al nacer		
Menos de 2500 gramos	11	10,6
2500 a 3499 gramos	92	88,4
3500 gramos o más	1	1,0
Lactancia materna		
Temprana	104	100,0
Ayuno mayor de 24 horas	0	0
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: La mayoría de los recién nacidos tuvo un peso de 2500 a 3499 gramos con 88,4%, seguido de menos de 2500 gramos con 10,6% y en menor frecuencia de 3.500 gramos o más con 1,0%.



Tabla 10. Características del nacimiento de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	N	%
Vía de nacimiento		
Parto vaginal	71	68,3
Cesárea	33	31,7
Trabajo de parto prolongado		
Si	8	7,7
No	96	92,3
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El 68,3% de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia nacieron por vía de parto vaginal; el 7,7% fue producto de un trabajo de parto prolongado.



Tabla 11. Promedio de la escala de Apgar al minuto y cinco minutos en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	Media	Desviación estándar
Apgar al minuto	8,29	0,69
Apgar a los 5 minutos	9,69	0,52

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El promedio de la escala Apgar al primer minuto fue de $8,29 \pm 0,69$ puntos y a los cinco minutos de $9,69 \pm 0,52$ puntos.



Tabla 12. Frecuencia del grupo sanguíneo de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	N	%
Grupo sanguíneo del recién nacido		
A Rh-	1	1,0
A Rh+	22	21,2
B Rh-	2	1,9
B Rh+	4	3,8
O Rh-	3	2,9
O Rh+	72	69,2
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El grupo sanguíneo más frecuente de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia fue el O Rh + con 69,2%, seguido de A Rh+ con 21,2%.



Tabla 13. Diagnósticos patológicos en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	N	%
Grupo sanguíneo del recién nacido		
Isoinmunización	30	28,8
Sepsis neonatal	5	4,8
Anemia	1	1,0
Atresia de vías biliares	1	1,0
Sífilis congénita	1	1,0
Taquipnea transitoria del recién nacido	1	1,0
Multifactorial	65	62,4
Mortalidad neonatal		
Si	0	0
No	104	100,0
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El diagnóstico más frecuente fue el de hiperbilirrubinemia multifactorial con 62,4%; seguido de la isoinmunización con 28,8%, ocupando el tercer lugar la sepsis neonatal con 4,8%. Ningún caso presentó mortalidad neonatal.



5.3 COMPORTAMIENTO DE LOS VALORES DE BILIRRUBINA EN LOS RECIÉN NACIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Tabla 14. Promedio de la bilirrubina total, indirecta y directa en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal. Hospital General de Macas. 2013-2015.

	Media	Desviación estándar
Bilirrubina Total (mg/dL)	16,59	4,29
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	14,97	4,22
Bilirrubina Directa (mg/dL)	1,62	0,75

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El promedio de bilirrubina total fue de $16,59 \pm 4,29$ mg/dL; bilirrubina indirecta $14,97 \pm 4,22$ mg/dL y bilirrubina directa $1,62 \pm 0,75$ mg/dL.



Tabla 15. Tiempo de diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal. Hospital General de Macas. 2013- 2015.

	N	%
Tiempo de diagnóstico		
Menos de 72 horas	30	28,8
72 horas o más	74	71,2
Total	104	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Christian Miguel Montenegro

Interpretación: El 71,2% de los recién nacidos fue diagnosticado de hiperbilirrubinemia neonatal posterior a las 72 horas de haber nacido.



6. DISCUSIÓN

La hiperbilirrubinemia neonatal es un problema común entre los recién nacidos, se estima que un 60% de los recién nacidos presentan signos de ictericia clínica. Aunque la mayoría de los casos de hiperbilirrubinemia neonatal son fisiológicos y no tienen consecuencias graves, los niveles tóxicos de bilirrubina pueden conducir a neurotoxicidad, resultando en anomalías del desarrollo neurológico como pérdida auditiva, alteraciones motoras y deficiencias intelectuales. Las principales causas de la ictericia patológica son factores perinatales como trauma o infección del nacimiento, factores maternos tales como incompatibilidad sanguínea y factores neonatales tales como la prematuridad, alteraciones genéticas como el síndrome de Crigler-Najjar y Gilbert, consumo de leche materna y administración de fármacos como cefalosporinas (60). Toda ictericia debe ser investigada ya que existe una elevada probabilidad de ser producida por una patología de base (61).

La prevalencia de ictericia neonatal en el Hospital General de Macas fue de 5,15%; lo cual fue más bajo comparado a otros reportes a nivel nacional e internacional. Se ha descrito que aproximadamente el 60% de los recién nacidos a término y 80% pretérmino presentarán esta patología durante la primera semana de vida (62). En el estudio de Onyearugha y colaboradores realizado en Nigeria, se evidenció que la ictericia neonatal estuvo presente en el 35,0% de los recién nacidos que fueron hospitalizados (63), sugiriendo que esta patología se encuentra entre las principales causas de morbilidad neonatal. Además, Scrafford y colaboradores, establecieron que la incidencia de ictericia neonatal es de 29,3 por 1.000 nacidos vivos (64).

En Guayaquil, Salamea y colaboradores realizaron un estudio en 235 recién nacidos del hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo, encontrando una considerable prevalencia de ictericia neonatal del 49,4%; por lo tanto uno de cada dos pacientes del hospital padece de esta patología (26). Asimismo, Ortiz Palacios realizó un estudio analítico en 2.693 recién nacidos ingresados en servicio de neonatología



Universidad de Cuenca

del Hospital Vicente Corral Moscoso de Cuenca desde el año 2011 al 2015, reportando que la prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal fue de 51,7% (22).

Algunos reportes han mostrado prevalencias similares a la descrita en esta investigación. Henny-Harry y colaboradores en 170 recién nacidos del Hospital Universitario de las Indias Occidentales, observaron una incidencia de 4,6% de ictericia neonatal (65). De igual forma, Carrasco Tejerina determinó una prevalencia del 6,03% en 1.261 recién nacidos del Hospital II Ramón Castilla de Perú (66). Por lo tanto, estas diferencias entre las prevalencias observadas de ictericia neonatal, demuestran la importancia que tiene la evaluación de esta patología en cada localidad.

Las madres primigestas constituyeron el 56,7% de los casos estudiados. Esto concuerda con el estudio retrospectivo realizado por Quezada que incluyó a 1.177 recién nacidos del Hospital Arzobispo Loayza de Perú, donde la frecuencia de ictericia neonatal fue de 29,38%; reportándose la mayor incidencia en las madres primigestas (67). De igual forma Camaripano y colaboradores condujeron un estudio en 66 recién nacidos del Hospital Universitario Antonio María Pineda de Barquisimeto-Venezuela, donde las madres de los recién nacidos patológicos fueron principalmente nulíparas (68), sugiriéndose que esta condición materna debe ser catalogada como de riesgo para complicaciones neonatales, y su seguimiento y evaluación deben ser más estrechos e intensivos.

En el presente estudio la mayoría de las madres tuvieron un adecuado control prenatal y brindaron al recién nacido una lactancia materna temprana, lo que puede sugerir que la lactancia materna temprana produjo una baja prevalencia de ictericia neonatal, sin embargo debido a las limitaciones del tipo de estudio transversal y descriptivo no se pueden asumir ningún tipo de causalidad en estos aspectos. No obstante un estudio reciente realizado por Hassan y colaboradores en 634 recién nacidos con ictericia neonatal en Irán, pudo determinar que los recién nacidos con mayor frecuencia de lactancia materna al día (>7/día) tuvieron menores niveles de bilirrubina en sangre (16 mg/dl) comparado con aquellos que tuvieron una menor frecuencia (\leq 7/día) de lactancia materna al día (19 mg/dl) (69).



Universidad de Cuenca

La prematuridad ha sido reconocida como un factor de riesgo para ictericia neonatal, debido a la falta de desarrollo hepático (70). En el presente estudio se observó que el 13,5% de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal fue pretérmino. En el estudio de Salamea y colaboradores en Guayaquil también se observó una frecuencia similar de prematuridad del 14,7% (26). Por su parte el estudio de Campo González describió una frecuencia de prematuridad del 42,7% (71). Asimismo, la prevalencia de esta afección en los recién nacidos prematuros ha sido reportada en el 23% de este grupo, considerándose que la prematuridad puede ser un factor desencadenante de la hiperbilirrubinemia (72).

El sexo del recién nacido mayormente afectado fue el masculino, correspondiendo a 64,4%. Igualmente se ha visto ser más frecuente su afección en diversos reportes, tal como lo describió Yépez Tapara en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco de Perú, en un estudio de casos (n=216) y controles (n=464), donde se evidenció que el sexo masculino mostró 2,34 veces más probabilidades de presentar ictericia neonatal comparado con el sexo femenino (OR=2,34; IC95%: 1,68-3,27; $p<0,001$) (73). Este comportamiento también fue reportado por el estudio de Salamea, encontrando mayor cantidad de recién nacidos masculinos (56%) que femeninos (44%) (26). Al igual que en la investigación de Carrasco Tejerina, donde el sexo masculino fue más frecuente con 53,7% (66).

En otro reporte, Scrafford y colaboradores describieron que la cantidad de recién nacidos masculinos que fueron referidos por ictericia neonatal fue del 65,4% (n=364), mostrando un riesgo significativo para la incidencia de ictericia de 1,76 veces mayor comparado al sexo femenino (19). El estudio de Henny-Harry mostró que el 61% de los recién nacidos con ictericia fue masculino y 39% femenino (65). Tal como se puede observar en el presente estudio que los varones son más propensos a padecer de ictericia neonatal, lo que es consistente con gran parte de la literatura, y a pesar que los mecanismos fisiopatológicos que justifiquen esta asociación no estén del todo establecidos, el sexo masculino se debe considerar como un factor de riesgo para ictericia neonatal y aumentar la vigilancia en estos casos (74,75).



Universidad de Cuenca

Diversas comorbilidades como la diabetes gestacional 1,0%; toxemia 3,8%; o antecedentes infecciosos, fueron poco frecuentes en el presente estudio por lo que su participación en el desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal puede ser escasa; lo que demostraría que los esfuerzos para evaluar los factores de riesgo para esta enfermedad, deben ser desviados a los que han presentado mayor relevancia en nuestra población.

La característica de la hiperbilirrubinemia neonatal en el Hospital de Macas fue principalmente multifactorial con 62,4% seguido de la isoimmunización 28,8%. Esto también fue observado por el estudio de Ortiz Palacios en Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, ya que principalmente la ictericia fue de origen multifactorial, mientras que la incompatibilidad solo estuvo presente en el 6,0% de los casos y de éstos últimos lo más frecuente fue la incompatibilidad ABO con 93,2% (22). Esto también fue observado en el presente estudio, donde las madres tuvieron más frecuentemente el grupo sanguíneo O Rh+ en el 81,7%; mientras que los recién nacidos presentaron un porcentaje considerable de A Rh+ que puede inducir una respuesta inmunológica en la madre. De manera similar, en el estudio de Salamea González se observó que la isoimmunización tuvo un porcentaje similar del 24,1% correspondiente a la incompatibilidad por ABO, siendo menos frecuente la incompatibilidad Rh con 3,4%; por lo tanto el 71,6% restante tuvo ictericia de origen multifactorial (26).

El aspecto multifactorial de la ictericia debe orientar al personal médico a buscar y tratar la causa subyacente, aunque si bien el presente estudio no evaluó la conducta terapéutica realizada en el hospital, el uso de la fototerapia ha mostrado efectos beneficiosos al depurar el exceso de bilirrubina acumulada en los tejidos debido a la inmadurez del hígado. Asimismo otras patologías que cursan con elevación de la bilirrubina se benefician con el uso de esta herramienta terapéutica, surgiendo la necesidad de estandarizar su uso en los pacientes con esta condición (76).

La mortalidad neonatal por hiperbilirrubinemia estuvo ausente en el Hospital General de Macas. En otros reportes se ha descrito que la mortalidad por ictericia



Universidad de Cuenca

neonatal parece ser baja, tal como lo observó Habibur Rasul en una muestra de 1.981 recién nacidos en Bangladesh, donde la mortalidad por esta entidad fue de 1,6% (77). En el estudio de Ortiz Palacios del Hospital Vicente Corral Moscoso se determinó que la hiperbilirrubinemia neonatal no constituyó un factor de riesgo significativo para la mortalidad neonatal (22), sugiriéndose que las complicaciones graves por la ictericia no son frecuentes, sin embargo no deben descartarse y se deben siempre sospechar para garantizar un tratamiento eficaz y oportuno.

Por otra parte, en el presente estudio el diagnóstico de ictericia neonatal fue realizado principalmente después de las 72 horas del nacimiento. Este comportamiento fue concordante con el reporte realizado por Campo González en 173 recién nacidos del Hospital Docente Gineco-obstétrico de Guanabacoa-Cuba, donde se observó que el momento de diagnóstico de la hiperbilirrubinemia neonatal fue desde las 72 horas en adelante en el 76,87% de los casos estudiados (71). Esto afirma la necesidad de aumentar los esfuerzos por realizar un diagnóstico más temprano de la enfermedad.

Ante estos hallazgos se puede observar que la prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal en el Hospital General de Macas es poco frecuente, con una baja severidad de la enfermedad que tiene un bajo riesgo de mortalidad. No obstante, la observación y tratamiento se deben realizar precozmente para mantener baja la incidencia de complicaciones en los recién nacidos que la padecen.



7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

- Existe una baja prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal del 5,15% en el Hospital General de Macas en el período del 2013 al 2015.
- La mayoría de las madres de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia fueron primigesta, con un adecuado control prenatal.
- El sexo de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal fue masculino, lactancia temprana y una baja frecuencia de edad gestacional pretérmino.
- El diagnóstico neonatal más frecuente fue la hiperbilirrubinemia multifactorial, seguido por la isoimmunización.
- La mortalidad neonatal estuvo ausente en los casos de recién nacidos con hiperbilirrubinemia multifactorial.
- Los valores promedio de bilirrubina total fueron de $16,59 \pm 4,29$ mg/dL a expensas de la bilirrubina indirecta.
- El 71,2% de los recién nacidos fue diagnosticado de hiperbilirrubinemia neonatal posterior a las 72 horas de nacimiento.



7.2. RECOMENDACIONES

- Se deben realizar protocolos de evaluación que permitan garantizar una detección temprana de la hiperbilirrubinemia neonatal de los recién nacidos del Hospital General de Macas.
- Ante la sospecha de ictericia neonatal se sugiere la evaluación de las diversas patologías que cursan con este cuadro clínico.
- La ictericia neonatal no supone un riesgo vital significativo para los recién nacidos del Hospital General de Macas, sin embargo coexiste con diversas patologías neonatales multifactoriales, por lo que su diagnóstico temprano y manejo adecuado son los pilares fundamentales para el mantenimiento de tasas bajas de complicaciones.
- Se sugiere aumentar la cantidad de estudios analíticos en la localidad para evaluar el comportamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal y sus factores desencadenantes.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Neonatal jaundice. CG98. London: National Insititute for Health and Clinical Excellence; 2010.
2. Rodríguez C, Rojas S, Ruiz J. Prevalencia de ictericia neonatal patológica en el servicio de neonatología del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia estado Carabobo. Venezuela. febrero 2012 - abril 2012. Avances en Ciencias de la Salud. 2(1):38- 43.
3. The Lancet. Detection and treatment of neonatal jaundice. The Lancet. mayo de 2010;375(9729):1845.
4. Iacob D, Boia M, Iacob RE, Manae A. Neonatal jaundice—etiology and incidence. Jurnalul Pediatrului [Internet]. 2011 [citado 8 de julio de 2016];14(55-56). Disponible en: <http://www.jurnalulpediatrului.ro/pages/arhiva/55-56/55-56-l-1.pdf>
5. Castaño M, Sánchez M. Hiperbilirrubinemia Neonatal: Revisión de la situación actual. RECIEN Revista Científica de Enfermería. 2011;2:4-5.
6. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. Pediatr Rev Am Acad Pediatr. agosto de 2011;32(8):341-9.
7. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aravkin A, Sampson PD, et al. Risk Factors for Neurotoxicity in Newborns With Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. Pediatrics. octubre de 2011;128(4):e925-31.
8. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aravkin A, Sampson P, et al. Neurotoxicidad en neonatos con hiperbilirrubinemia severa. Pediatrics. 2011;128:e925.
9. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? Arch Dis Child. 2014;99(12):1117-21.
10. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. Pediatr Res. diciembre de 2013;74 Suppl 1:86-100.
11. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk Factors for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Low and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Carlo WA, editor. PLOS ONE. 12 de febrero de 2015;10(2):e0117229.



12. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* junio de 2010;15(3):169-75.
13. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ.* 19 de mayo de 2010;340(may19 3):c2409-c2409.
14. Spinelli S, García H, Aspnes N, Boccaccio C, Luca JD, Tovo A, et al. Prevalencia de ictericia en el período neonatal en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires [Internet]. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá.* 2011 [citado 8 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91218702003>
15. Quesada- Cali D, Arbulú-Maúrtua P. Frecuencia de Hiperbilirrubinemia neonatal en el Hospital José Carrasco Arteaga de julio de 2010 a junio de 2011. Tesis previa a la obtención del título de médico. 2011. Universidad del Azuay. Disponible en: <http://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/50>.
16. Onyearugha CN, Onyire BN, Ugboma HAA. Neonatal jaundice: prevalence and associated factors as seen in Federal medical centre Abakaliki, Southeast Nigeria. *J Clin Med Res.* 2011;3(3):40–45.
17. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet.* junio de 2012;379(9832):2151-61.
18. Folorunso A, Chukwu A, Tongo O. Prevalence And Factors Associated With Neonatal Jaundice: A Case Study Of University College Hospital, Ibadan. *Journal of Dental and Medical Sciences.* 2015;14(4):17-23.
19. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khatry SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, et al. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health TM IH.* noviembre de 2013;18(11):1317-28.
20. Sciuto M, Bertino G, Zocco M, Vecchio I, Raffaele R, Trifiletti RR, et al. Incidence and causes of neonatal hyperbilirubinemia in a center of Catania. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:247-50.
21. Martínez Magali. Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia neonata no hemolítica en recién nacidos a término en el Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca 2009. Tesis previa la obtención del título de especialista en pediatría. 2010. Universidad de Cuenca.
22. Ortiz Palacios P. Perfil epidemiológico-clínico de los pacientes ingresados en el servicio de neonatología del Hospital “Vicente Corral Moscoso”. Cuenca 2011-2015. Tesis previa la obtención del título de especialista en pediatría. Universidad de Cuenca. 2017.



Universidad de Cuenca

23. Castro Diana, Dávalos Carlos. Incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal. Tesis previo a la obtención del título de médico. 2014. Universidad del Azuay.
24. Chávez Tafur EYC. Hiperbilirrubinemia neonatal asociada al uso de oxitocina para el trabajo de parto en el Hospital II Luis Heysen Incháustegui de Chiclayo: Julio – Diciembre 2012. Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo. 2013;6(2):28-32.
25. Gallegos-Dávila JA, Rodríguez-Balderrama I, Rodríguez-Bonito R, Abrego-Moya V, Rodríguez-Camelo G. Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en un hospital universitario. Med Univ. :226-30.
26. Salamea González MJ, Reinoso Mejía JG, Herrera Jaramillo MI. Hiperbilirrubinemia neonatal en el hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil, 2014. 2014 [citado 8 de julio de 2016]; Disponible en: <http://dspace.ucacue.edu.ec/handle/reducacue/6342>
27. López-Velázquez JA. Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia. Médica Sur. 2012;19(4):228-34.
28. Ebbesen F. Kernicterus. Acta Obstet Gynecol Scand. mayo de 2010;89(5):726-726.
29. Omeñaca F, González M. Ictericia neonatal. Pediatr Integral 2014; XVIII(6): 367-374.
30. Chiang JYL. Bile Acid Metabolism and Signaling. Comprehensive Physiology. 2013;3(3):1191-1212.
31. Cai J-S, Chen J-H. The Mechanism of Enterohepatic Circulation in the Formation of Gallstone Disease. The Journal of Membrane Biology. 2014;247:1067-1082.
32. Biswajit Batabyal, Sudipta Chakraborty. Neonatal Jaundice - A Review. Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. 2016, 6(4), 2198-2200.
33. Ali R, Ahmed S, Qadir M, Ahmad K. Icterus Neonatorum in Near-Term and Term Infants. Sultan Qaboos Univ Med J. mayo de 2012;12(2):153-60.
34. Wan A, Mat Daud S, Teh S, Choo Y, Kutty F. Management of neonatal jaundice in primary care. Malays Fam Physician Off J Acad Fam Physicians Malays. 31 de agosto de 2016;11(2-3):16-9.
35. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297.



36. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1960. septiembre de 1969;118(3):454-8.
37. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol.* marzo de 2000;27(1):171-179, vii.
38. Ullah S, RAHMAN K, HEDAYATI M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* mayo de 2016;45(5):558-68.
39. Campo González A, Uría A, María R, Amador Morán R, Ballesté López I. Comparación de dos métodos diagnósticos de ictericia neonatal. *Rev Cuba Pediatría.* marzo de 2012;84(1):67-72.
40. Labrune P, Trioche E. Diagnóstico de la Ictericia Neonatal. Elsevier Masson 2010:1-6.
41. Maisels MJ. Noninvasive measurements of bilirubin. *Pediatrics.* abril de 2012;129(4):779-81.
42. Lightner DA, McDonagh AF. Molecular mechanisms of phototherapy for neonatal jaundice. *Accts Chem Res* 1984; 17:417-24.
43. Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* octubre de 2011;128(4):e1046-1052.
44. Durán M, García JA, Sánchez A. Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enferm Univ.* 1 de enero de 2015;12(01):41-5.
45. Gregory MLP, Martín CR, Cloherty JP. Neonatal Hyperbilirubinemia. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR. *Manual of neonatal care.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2012; p. 304-339.
46. Begum S, Baki MA, Kundu G, Islam I, Talukdar MK, Fatema K. Exchange Transfusion: Indication and Adverse Effect. *Bangladesh J Child Health* [Internet]. 20 de diciembre de 2012 [citado 8 de julio de 2016];36(1). Disponible en: <http://www.banglajol.info/index.php/BJCH/article/view/13029>
47. Martínez M. Ictericia Neonatal – Hiperbilirrubinemia Indirecta. *CCAP* 2013; 12(2):38-55.
48. Suganthi V, Das AG. Role of *Saccharomyces boulardii* in Reduction of Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Clin Diagn Res JCDR.* noviembre de 2016;10(11):SC12-SC15.



49. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de marzo de 2011;(3):CD005496.
50. Deshpande G, Rao S, Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 12 de mayo de 2007;369(9573):1614-20.
51. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2002;109(1):119-21.
52. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* agosto de 2005;147(2):192-6.
53. Ling-ling W, Fen-lan B. Clinical observation on the effect of 'mamiai' on lowering breast milk jaundice by quickly constructing intestinal microflora. *Clinical Journal of Medical Officer [Internet]* 2006 [cited August 2006];31(04) Disponible en: <http://en.cnki.com.cn/Journal/en/E-E000-JYGZ-2006-04.htm>.
54. Jape GA, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J clin Nutr.* 2014;100(6):1508–19.
55. Agarwal B, Belde A, Sakpal P, Khiste R, Ingale P. Neonatal jaundice: A review. *Int J Biomed Adv Res.* 8 de noviembre de 2011;2(10):389-97.
56. Mezzacappa MA, Facchini FP, Pinto AC, Cassone AEL, Souza DS, Bezerra M a. C, et al. Clinical and genetic risk factors for moderate hyperbilirubinemia in Brazilian newborn infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* diciembre de 2010;30(12):819-26.
57. Madrigal Quirós C. Ictericia neonatal. *Revista Medica De Costa Rica Y Centroamerica.* 2014;LXXI(613):759-63.
58. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2011;128:e925–31.
59. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. Disponible en:<http://www.wma.net/es/30publications/10publications/b3/index.html>.
60. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *New England Journal of Medicine* 344, 2001: 581–590.



Universidad de Cuenca

61. Tikmani SS, Warraich HJ, Abbasi F, Rizvi A, Darmstadt GL, Zaidi AKM. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population-based prospective study in Pakistan. *Trop Med Int Health*. 1 de mayo de 2010;15(5):502-7.
62. Omeñaca Teres F, González Gallardo M. Ictericia neonatal. *PediatríaIntegral*. 2014;367.
63. Onyearugha CN, Onyire BN, Ugboma HAA. Neonatal jaundice: prevalence and associated factors as seen in Federal medical centre Abakaliki, Southeast Nigeria. *J Clin Med Res*. 2011;3(3):40–45.
64. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khattry SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, et al. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health TM IH*. noviembre de 2013;18(11):1317-28.
65. Henny-Harry C, Trotman H. Epidemiology of neonatal jaundice at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J*. enero de 2012;61(1):37-42.
66. Carrasco Tejerina S. Pervalecia de ictericia neonatal (hiperbilirrubinemia intermedia) y factores asociados a recién nacidos a término en el Hospital II Ramón Castilla - EsSalud durante el año 2014. Tesis previa para la obtención del título de médico cirujano. Universidad Ricardo Palma. 2016.
67. Quezada G. Hiperbilirrubinemia Neonatal. Hospital Arzobispo Loaiza. Perú. 1992.
68. Camaripano L, Ramos DF. Factores de riesgo perinatal en pacientes que ingresaron en el servicio de patología neonatal del hospital universitario Antonio Maria Pineda. Barquisimeto, Bolivia. 2003.
69. Hassan B, Zakerihamidi M. The correlation between frequency and duration of breastfeeding and the severity of neonatal hyperbilirubinemia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 28 de febrero de 2017;1:1-7.
70. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice. *BMJ Clin Evid*. 15 de septiembre de 2011;2011:0319.
71. Campo González A, Uría A, María R, Amador Morán R, Ballesté López I, Díaz Aguilar R, et al. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. *Rev Cuba Pediatría*. septiembre de 2010;82(3):13-9.
72. Sukla KK, Tiwari PK, Kumar A, Raman R. Low Birthweight (LBW) and Neonatal Hyperbilirubinemia (NNH) in an Indian Cohort: Association of Homocysteine, Its Metabolic Pathway Genes and Micronutrients as Risk Factors. *PLOS ONE*. 6 de agosto de 2013;8(8):e71587.



Universidad de Cuenca

73. Yépez Tapara J. Factores de riesgo en la ictericia neonatal en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco EsSalud Cusco. Tesis previa para optar al título profesional de biólogo. Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco. 2012.
74. Tioseco JA, Aly H, Milner J, Patel K, El-Mohandes AAE. Does gender affect neonatal hyperbilirubinemia in low-birth-weight infants? *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* marzo de 2005;6(2):171-4.
75. Rosenstock S, Katz J, Mullany LC, Khatry SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, et al. Sex differences in morbidity and care-seeking during the neonatal period in rural southern Nepal. *J Health Popul Nutr [Internet].* 8 de agosto de 2015 [citado 10 de junio de 2017];33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5025961/>
76. Meritano J, Solana C, Soto C, others. Comparación de la eficacia de la fototerapia convencional con tubos de luz azul vs. LEDs. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2012;31(2):57–62.
77. Rasul CH, Hasan MA, Yasmin F. Outcome of Neonatal Hyperbilirubinemia in a Tertiary Care Hospital in Bangladesh. *Malays J Med Sci MJMS.* 2010;17(2):40-4.



9. ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia Clínica: _____

Información Materna

Edad (años): _____ cumplidos

Procedencia. Rural: _____ Urbana: _____

Nivel de instrucción: Ninguna: ____; Primaria: ____; Secundaria: ____; Superior: ____

Número de controles prenatales: _____

Gestas: _____; Partos: _____; Cesáreas: _____; Abortos: _____

Antecedentes patológicos personales: _____

Toxemia en el embarazo: Si: ____; No: ____

Diabetes gestacional: Si: ____; No: ____

Ruptura prematura de membrana: No: ____; Si: ____; Horas de evolución: ____

Vía de nacimiento: Parto: ____; Cesárea: ____

Trabajo de parto prolongado: No: ____; Si: ____

Grupo sanguíneo: _____

Información del Recién nacido

Edad gestacional: _____ semanas

Peso al nacer: _____ gramos

Sexo: Femenino: ____; Masculino: ____

Apgar: Al minuto: _____ puntos; A los 5 minutos: _____ puntos

Grupo sanguíneo: _____



Universidad de Cuenca

Sepsis neonatal: No: ____; Si: ____

Isoinmunización Rh: No: ____; Si: ____

Lactancia Materna: Temprana: ____; Ayuno mayor de 24 horas: ____

Presencia de complicación (es) neonatal: _____

Bilirrubina total: _____mg/dL

Bilirrubina indirecta: _____mg/dL

Bilirrubina directa: _____mg/dL

Tiempo de diagnóstico de hiperbilirrubinemia: _____ horas

Muerte neonatal: No: ____; Si: ____



ANEXO 2: RECURSOS Y PLAN DE TRABAJO

RECURSOS HUMANOS

Directos: El autor: Christian Miguel Montenegro; el director de tesis y asesor metodológico: Dr. Héctor Fabián Siguencia Astudillo

RECURSOS MATERIALES

Los recursos materiales estuvieron representados por los formularios o instrumentos de recolección de datos, las historias clínicas y las computadoras portátiles del autor.

Descripción	Valor unitario (\$)	Cantidad	Total (\$)
Transporte	10	15	150
Impresiones	0,5	300	150
Materiales de escritorio	50	5	250
Internet	1	200	200
Libros-Revistas	100	4	400
Papel	0,2	500	100
TOTAL			1.250



PLAN DE TRABAJO

Actividad	Tiempo en meses						Responsable
	1	2	3	4	5	6	
Recolección de los datos	X						Christian Montenegro
Elaboración de la base digital		X					Christian Montenegro
Análisis de los datos			X	X			Christian Montenegro
Búsqueda de artículos científicos	X	X	X	X			Christian Montenegro
Redacción de la discusión					X		Christian Montenegro
Redacción del informe final de tesis					X		Christian Montenegro
Aprobación por el Director, Asesor y Comité Académico						X	Universidad de Cuenca
Entrega del informe final						X	Christian Montenegro