



RESUMEN

Objetivo. Determinar factores de riesgo de Hiperbilirrubinemia Neonatal no hemolítica en neonatos a término, en el departamento de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso, 2009.

Materiales y Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles. Se determinó hiperbilirrubinemia con valor $>10\text{mg/dl}$ en las 24 horas de vida. Participaron 852 neonatos, 213 casos (con hiperbilirrubinemia) y 639 controles (sin hiperbilirrubinemia), se identificaron variables independientes a factores maternos: edad ≥ 25 años, toxemia, ruptura prematura de membranas (RPM) ≥ 15 horas, cesárea y factores neonatales: peso, sexo, asfixia y ayuno. Los datos se obtuvieron de historias clínicas y en el análisis se calculó odds ratio(OR) con intervalo de confianza (IC) de 95%.

Resultados. Los factores asociados significativamente con hiperbilirrubinemia fueron asfixia con OR 9.09, IC95% (3.77 – 22.58) $p=0.01$; RPM ≥ 15 horas OR 6.20, IC95% (3.33 – 11.60) $p=0.01$; ayuno OR 6.00, IC95% (3.11 – 11.64) $p=0.01$ y edad materna OR 1.48, IC95% (1.07 – 2.05) y $p=0.01$.

Los factores asociados de manera no significativa fueron toxemia, cesárea. Y los factores no asociados fueron el sexo masculino y peso < 2500 g.

Conclusiones. Según lo expuesto en la investigación, los factores asociados a hiperbilirrubinemia fueron: asfixia, RPM ≥ 15 horas, ayuno y edad materna.

Descriptor DeCS Hiperbilirrubinemia neonatal, neonato, recién nacido, factor de riesgo.

PALABRAS CLAVES: hiperbilirrubinemia, neonato, recién nacidos, factores de riesgo, Ictericia



SUMMARY

Objective. To determine factors of risk of Hyperbilirubinemia Neonataly non hemolítica in newly born to term, in the department of Neonatology of the Hospital Vicente Corral Moscoso, 2009.

Materials and Methods. He/she was carried out a retrospective study, of cases and controls. Hyperbilirubinemia was determined with value $>10\text{mg/dl}$ in the 24 hours of life. They participated 852 newly born, 213 cases (with hyperbilirubinemia) and 639 controls (without hyperbilirubinemia), independent variables were identified to maternal factors: age > 25 years, toxemia, premature Rupture of membranes (RPM) > 15 hours, Caesarean operation and factors neonataly: I weigh, sex, suffocates and fast. The data were obtained of clinical histories and in the analysis odds ratio(OR was calculated) with interval of trust (IC) of 95%.

Results. The associate factors significantly with hyperbilirubinemia they were: it suffocates with OR 9.09, IC 95% (3.77 – 22.58) $p=0.01$; RPM > 15 hours with OR 6.20, IC95% (3.33 – 11.60) $p=0.01$; fast OR 6.00, IC95% (3.11 – 11.64) $p=0.01$ and maternal age OR 1.48, IC95% (1.07 – 2.05) y $p= 0.01$

The factors associated of non significant way are toxemia, Caesarean operation. And the factors non associates are the masculine sex and I weigh <2500 g.

Conclusions. According to that exposed in the investigation, the factors associated to hyperbilirubinemia they were asphyxia, premature rupture of membranes > 15 hours, fast and maternal age.

Describers DeCS Hyperbilirubinemia Neonataly, newly born, factor of risk.



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE	página
CAPÍTULO I	
1.1. Introducción	10
1.2. Planteamiento del Problema	11
1.3. Justificación	12
CAPÍTULO II	
2. Fundamento Teórico	14
2.1. Metabolismo de Bilirrubina	14
2.2. Mecanismos de Hiperbilirrubinemia	15
2.3. Etiología	16
2.4. Diagnóstico	16
2.5. Factores de Riesgo	17
2.5.1. Ictericia por ayuno	18
2.5.2. Edad Materna	19
2.5.3. Peso y descenso de peso en el neonato e ictericia	19
2.5.4. Cesárea e hiperbilirrubinemia	19
2.5.5. Sexo de neonato e ictericia	20
2.5.6. Toxemia e ictericia	20
2.5.7. Asfixia	21
2.5.8. Ruptura Prematura de membranas e hiperbilirrubinemia	21
2.6. Protocolos para Hiperbilirrubinemia	22
CAPÍTULO III	
3. Hipótesis y objetivos	24
3.1. Hipótesis	24
3.2. Objetivos	24
3.2.1. General	24
3.2.2. Específicos	24



CAPÍTULO IV	
4. Metodología	25
4.1. Tipo de estudio	25
4.2. Población de estudio	25
4.3. Tamaño de la muestra	25
4.4. Fórmula para cálculo de la muestra	26
4.5. Variables	26
4.6. Matriz de Operacionalización de Variables	27
4.7. Criterios de Inclusión.....	27
4.8. Criterios de Exclusión	27
4.9. Procedimientos, Métodos, Técnicas e instrumentos	27
4.10. Plan de Análisis	28
4.11. Normas Éticas	29
CAPÍTULO V	
5. Resultados	30
5.1. Cumplimiento del estudio.....	30
5.2. Resultados Generales.....	30
5.2.1. Tabla Basal	30
5.2.2. Características Maternas	31
5.2.3. Características Neonatales	33
5.3. Factores de riesgo maternos	35
5.3.1. Factores de riesgo neonatales.....	36
5.4. Regresión Logística Multivariada	38
CAPÍTULO VI	
6. Discusión	40
CAPÍTULO VII	
7. Conclusiones y Recomendaciones	44
7.1. Conclusiones	44
7.2. Recomendaciones	45
8. Referencias Bibliográficas.....	46
9. Anexos	49



9.1. Anexo 1. Matriz de Operacionalización de variables	49
9.2. Anexo 2. Formulario para la recolección de la información.....	50
9.3. Anexo 3. Asentimiento Informado	51



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

**“FACTORES DE RIESGO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL NO
HEMOLÍTICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO EN EL HOSPITAL
VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA, 2009”**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA**

AUTORA: DRA. MAGALI MONSERRATH MARTÍNEZ IDROVO.

DIRECTOR: DR. BOLÍVAR QUITO R.

ASESOR: DRA. LORENA ENCALADA.

**CUENCA-ECUADOR
JULIO 2010**



DEDICATORIA

A mis padres, abuelita, hermanos y a mi esposo Raúl por todo el amor y apoyo permanente e incondicional durante todos los años de mi carrera.

LA AUTORA



AGRADECIMIENTO

A Dios y mi familia, por estar presente siempre.

Al Hospital que me apoyó con las instalaciones para la realización de la presente tesis.

Al Dr. Bolívar Quito y Dra. Lorena Encalada por la colaboración y asesoría de la presente investigación.

LA AUTORA



RESPONSABILIDAD

Los criterios emitidos en este informe son de exclusiva responsabilidad de la autora.

Dra. Magali Martínez Idrovo
010294179-6



CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia de origen no hemolítico, es una enfermedad frecuente en los recién nacidos y la mayor parte es, un hecho fisiológico, benigno y autolimitado.

Durante la primera semana de vida, la gran mayoría de los neonatos incrementa, en menor o mayor grado sus concentraciones séricas de bilirrubina indirecta.

Este incremento obedece a una acelerada destrucción eritrocitaria (factor hemolítico), a un metabolismo disminuido (insuficiencia hepática transitoria) y un incremento en la absorción a través de la circulación enterohepática (1).

Generalmente existe un dilema en decidir intervenciones al determinar la concentración elevada de bilirrubina sérica total y estas decisiones se ven influenciadas por la edad gestacional, el estado clínico del paciente o por la presencia o ausencia de factores predisponentes para hiperbilirrubinemia (2).

Entre los factores ligados a hiperbilirrubinemia indirecta de causa no hemolítica en la etapa neonatal, se encuentran el ayuno, edad gestacional menor a 37 semanas, el sexo masculino, el cefalohematoma, la policitemia, ileo meconial, infecciones, ayuno, asfixia, entre otros factores asociados (3).

Las consecuencias de ictericia grave dependen a su vez del estado clínico del paciente, de la presencia de factores de riesgo, de cifras de bilirrubina total mayor a 26mg/dl en el neonato a término y de la edad gestacional, especialmente en pretérminos, en quienes puede ocurrir con mayor probabilidad encefalopatía bilirrubínica, con graves secuelas neurológicas e incluso la muerte.

Las secuelas tardías incluyen diversos grados de hipoacusia de origen neurosensorial, parálisis cerebral infantil, ataxia y coreoatetosis.(4)



En nuestro país se realizan ingentes esfuerzos por prevenir, disminuir o erradicar las causas de la morbimortalidad infantil, por lo que resulta importante considerar los factores de riesgo asociados a una patología neonatal cuya frecuencia es elevada en nuestro medio.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperbilirrubinemia neonatal constituye en nuestro medio, la segunda causa de ingreso hospitalario en la etapa neonatal, con una prevalencia del 23% y evidenciándose en un 50% de neonatos maduros. Este trastorno es una de las dos entidades clínicas más frecuentes en el neonato (junto con la dificultad respiratoria) y se encuentra entre las diez primeras causas de morbilidad neonatal en la unidad de cuidados intermedios (5).

Para la mayoría de los recién nacidos se trata de una situación clínica benigna, pero debido a la presencia de factores de riesgo que potencian la toxicidad neurológica, se debe controlar muy de cerca la entidad clínica y las cifras de bilirrubina.

Las consecuencias de la hiperbilirrubinemia grave dependen del momento de aparición, del estado clínico del paciente y de la presencia de múltiples factores de riesgo asociados (6).

Villalobos, en México, en el año 2002, en un estudio de casos y controles en 115 pacientes, estudió la asociación de hiperbilirrubinemia con factores de riesgo maternos como toxemia, cesárea, ruptura prematura de membranas y factores neonatales, como distrés respiratorio, ayuno, sexo masculino y sepsis, encontrando asociación con factores maternos y neonatales (7).



Covas, en Argentina, en el año 2009, al estudiar los factores predictivos de ictericia grave, encontró asociación significativa de asfixia del recién nacido (apgar < de 7) con cifras elevadas de bilirrubina indirecta (8).

Con el fin de determinar los factores de riesgo o realizar un diagnóstico oportuno de la patología neonatal, la Academia Americana de Pediatría recomienda realizar un control a todo lactante cuyo egreso hospitalario se presenta antes de las 72 horas de vida posnatal.

En nuestro medio el egreso hospitalario del recién nacido se realiza a las 12 horas de vida, cuando se trata de parto eutósico y a las 30 horas, luego de una cesárea.

El alta precoz y la falta de seguimiento y control de los neonatos antes de que se haya instaurado una lactancia materna satisfactoria y control de los valores de bilirrubinemia neonatal, pueden favorecer la presencia de complicaciones neurológicas (9).

En la bibliografía analizada no existen datos en el Azuay sobre el tema, sobre la importancia de identificar los factores de riesgo más significativos en hiperbilirrubinemia indirecta neonatal de causa no hemolítica, y de esta forma agrupar tempranamente a la población de riesgo y realizar en ellos un seguimiento para el diagnóstico oportuno, situación que permitirá disminuir las secuelas neurotóxicas graves, que esta patología, puede provocar.

1.3. JUSTIFICACIÓN

En la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, se evidencia en forma innegable la presencia de ciertos factores de riesgo que contribuyen a la elevación de los niveles de bilirrubina y pueden facilitar las complicaciones neurológicas, como el kernícterus (10).



En nuestro medio, se observa una alta frecuencia de recién nacidos con hiperbilirrubinemia no hemolítica, situación que al asociarse a factores de riesgo, pueden elevar los niveles de bilirrubina y facilitar que estos puedan provocar lesiones neurológicas irreversibles. El impacto científico de esta investigación radica, en identificar los factores de riesgo prevalentes en nuestro medio, aplicar tratamiento precoz para disminuir sus posibles efectos neurotóxicos en el neonato y permitir que el estudio sirva de base para otros trabajos de investigación, todo ello encaminado a evitar el subdiagnóstico y lograr mayor abordaje de la patología.

El impacto social, será trabajar con el personal de salud y los padres, a través de la enseñanza y conocimiento de los factores de riesgo identificados para hiperbilirrubinemia, con el objeto de lograr en ellos un enfoque diferente e intervención oportuna, prevención de riesgos; y posteriormente difundir los resultados al equipo médico a través de la revista universitaria.



CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

La ictericia es la coloración amarilla de la piel y mucosas debida a la acumulación del pigmento bilirrubina en la sangre. Es un problema frecuente y ocasionado casi siempre, por elevación de la bilirrubina indirecta.

En el recién nacido, la hiperbilirrubinemia se hace clínicamente detectable cuando los valores de bilirrubina en plasma alcanzan los 5-7 mg/dl (11).

2.1. METABOLISMO DE BILIRRUBINA

La bilirrubina, es un producto del metabolismo del hem proveniente en un 75% de la destrucción de los eritrocitos circulantes y en un 25% del catabolismo hepático de las proteínas; en un porcentaje pequeño proviene de la eritropoyesis inefectiva en la médula ósea y de otros hem no provenientes de la hemoglobina, como la mioglobina muscular, catalasas, peroxidasas, citocromos mitocondriales y microsomales.

El primer paso en el metabolismo del hem, es la acción de la hem-oxigenasa, que es la enzima que lleva a la producción equimolar de biliverdina y óxido de carbono(CO), éste es eliminado por el pulmón a través de la carboxihemoglobina y es un indicador sensible del grado de producción de bilirrubina. La biliverdina, se reduce a bilirrubina y ésta es transportada hacia el hígado, unida a la albumina sérica. Cuando el complejo bilirrubina-albúmina llega al hepatocito se une a receptores específicos, las proteínas Y o Z y se transporta al retículo endoplásmico(12).

Es conjugada con el ácido glucurónico, y produce mono y diglucurónidos de bilirrubina que son solubles en el agua y no difunden a través de las membranas



celulares, esta reacción de conjugación es catalizada por la urindindisfosfato glucoroniltransferasa (UGT- 1 A 1) y la excreción de la bilirrubina conjugada es un proceso de transporte activo hacia los canalículos biliares.

En el recién nacido, gran parte de la bilirrubina conjugada en el intestino es hidrolizada nuevamente a bilirrubina no conjugada, reacción catalizada por la enzima betaglucuronidasa que se encuentra en la mucosa intestinal, que es reabsorbido a su vez al torrente sanguíneo por el circuito enterohepático (13).

La bilirrubina se produce principalmente en su forma no conjugada por el recambio de eritrocitos. Las concentraciones de bilirrubina indirecta en los neonatos son mucho más altas que en los adultos, porque el lapso de vida de los eritrocitos es relativamente corto y la capacidad para la eliminación de la bilirrubina es menor (14).

2.2. MECANISMOS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirubinemia no hemolítica se manifiesta como la coloración amarillenta de la piel y mucosas que refleja un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina, con la consiguiente acumulación en los tejidos corporales.

Los factores que contribuyen a ese desequilibrio en la etapa neonatal son aumento en la producción de bilirrubina, deficiencia en la captación hepática, inadecuada conjugación de la bilirrubina y aumento de la circulación enterohepática.

La hiperbilirubinemia neonatal, de acuerdo al origen de la bilirrubina, se clasifica en causas hemolíticas y no hemolíticas, sobre las últimas se abordará el presente estudio (15).



El ritmo de ascenso de bilirrubina indirecta es rápido en las primeras horas y continúa posteriormente con menor ritmo hasta alcanzar el pico máximo, que es mayor mientras menor es la edad gestacional. Posteriormente se inicia la curva de descenso y llega a valores basales alrededor de la primera semana de vida.

Alrededor de un 40 a 60% de recién nacidos a término presenta ictericia en los primeros días de vida. El 12% de los recién nacidos de término con peso mayor de 2.5 Kg, tienen valores de bilirrubina que exceden los 12.9 mg/dl, mientras que en el recién nacido menor de 2.5 Kg los valores de bilirrubina exceden los 15 mg/dl durante la primera semana de vida.

Contrariamente a lo que ocurre en el postérmino, en el cual se presenta menor incidencia de hiperbilirrubinemia, existe una relación inversamente proporcional entre el tiempo de gestación y la ictericia neonatal (16).

2.3. ETIOLOGÍA

La etiología incluye diferentes factores del recién nacido, de la madre o de ambos. Además depende de la etapa en la que se presentan; así la ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida o precoz, se relaciona con incompatibilidad ABO o microesferocitosis; la que aparece entre el día 2 al 7mo o normal, es multifactorial y se asocia a ictericia fisiológica, poliglobulia, reabsorción de hematomas, sepsis, obstrucción intestinal y enfermedades del metabolismo y la que aparece después de la primera semana o tardía, se debe a hipoalimentación, lactancia materna, quistes del colédoco, entre otros (17).

2.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hiperbilirrubinemia no hemolítica en el recién nacido a término, se establece cuando se encuentra una cifra mayor a 4 mg/dl de bilirrubina indirecta en sangre de cordón umbilical, > de 6 mg/dl en las 12 hrs



de vida, > de 10 mg/dl en las 24 hrs de vida, > de 12 mg/dl en las 48 hrs de vida o > de 15 mg/dl en cualquier momento.

El diagnóstico de gravedad, tiene relevancia clínica cuando dichas concentraciones superan el percentil 95 comparadas con la edad del paciente en horas, para lo cual se utilizan los nomogramas ya establecidos (18).

2.5. FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo ligados a hiperbilirrubinemia se encuentran los maternos como el tipo de sangre, tiempo de inicio de amamantamiento, diabetes gestacional, toxemia, la ruptura prematura de membranas \geq de 15 horas de evolución, la vía de nacimiento (parto o cesárea).

Entre los factores neonatales, se citan: la prematuridad, el cefalohematoma, caput succedaneum, la policitemia, ayuno, infecciones, descenso de peso mayor del 10%, el sexo masculino, la raza oriental, asfisia, íleo meconial, entre otros factores (19).

Se clasifica además a los factores de riesgo para hiperbilirrubinemia como mayores, entre los cuales se citan a la ictericia dentro de las primeras 24 horas de vida, el coombs positivo, la edad gestacional menor a 37 semanas, hermanos que recibieron fototerapia, el cefalohematoma, lactancia materna exclusiva, mala técnica alimentaria, infecciones perinatales, policitemia y la raza asiática.

Entre los factores de riesgo menores se encuentran, la edad materna mayor a 25 años, preclampsia materna, edad gestacional entre 37 y 38 semanas, sexo masculino, ayuno, estreñimiento, entre otros (20).



2.5.1. ICTERICIA POR AYUNO

La ictericia más frecuente y temprana de causa no hemolítica, se asocia a retardo en el inicio de la lactancia materna, disminución en la frecuencia, deprivación calórica y volumen disminuido, produciendo un ayuno prolongado, que resulta en deshidratación, estreñimiento por menor movilidad intestinal y mayor absorción de bilirrubina.

A más de lo indicado en la producción de ictericia se asocia la escasa flora intestinal existente y la mayor actividad de la beta glucuronidasa produciendo un incremento en la circulación enterohepática, además de alteraciones del transporte, captación y glucoronización (21).

Villalobos, en México, en el 2002, en un estudio realizado en 115 neonatos en la unidad de cuidados intermedios neonatales, encontraron que un factor de riesgo para hiperbilirrubinemia es el ayuno mayor de 24 horas, con 60.6% en los casos, 16% en los controles y OR de 7.69.

En la leche materna, de algunas madres, hay mayores niveles circulantes de lipoproteína lipasa, que produce incremento de la actividad de la beta-glucuronidasa, la cual contiene 3 alfa y 20 beta-pregnanediol, constituyendo un factor de riesgo para el aumento de la bilirrubina, al producir por intermedio de la lipoproteína lipasa un aumento en la liberación de ácidos grasos de los triglicéridos, interfiriendo con la captación hepática y la conjugación de la bilirrubina; mientras que la beta-glucuronidasa induce un incremento en la reabsorción intestinal de bilirrubina (7, 22).

Catz, en México, en el 2004, en un estudio realizado en 22 pacientes con encefalopatía bilirrubínica, determinó sus factores promotores, siendo los más frecuentes: la alimentación tardía al seno materno, deshidratación, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y el trauma obstétrico (23).



2.5.2. EDAD MATERNA

La edad materna, igual o mayor a 25 años, se ha considerado como factor de riesgo menor de ictericia.

Linn, en Bolivia, en el 2005, determina como variable para hiperbilirrubinemia de manera no significativa a la edad materna, con OR 1.07, IC95% (0.46-1.20) y valor p de 0.17 (20, 24).

2.5.3. PESO Y DESCENSO DE PESO EN EL NEONATO E ICTERICIA

El peso inferior a 2500 gramos y el descenso de peso de más del 10% se ha asociado con mayor nivel de bilirrubinemia.

No es posible tener una información prospectiva controlada respecto al descenso de peso, dado que éticamente no es posible. Sin embargo existe una experiencia clínica concordante, de que una disminución mayor del 10% del peso al nacimiento, que con frecuencia es expresión de una hipogalactia materna, se asoció con cifras altas de bilirrubina. El mecanismo probable, es un aumento del círculo enterohepático por disminución de la motilidad intestinal, y alteración del transporte, captación y la glucoronización.

Covas, en Argentina, en el 2005, en un estudio sobre los factores predictivos de ictericia grave, incluye el peso al nacer encontrándose una media de 3330 g y valor p sin significancia estadística de 0.90 (8, 25).

2.5.4. CESÁREA E HIPERBILIRRUBINEMIA

Peñaloza, en el Hospital Central del Perú, en el 2006, evidenció como factor de riesgo para hiperbilirrubinemia la vía de culminación del embarazo, presentándose mayor incidencia en las cesáreas y relacionada especialmente con traumatismos



perinatales, cefalohematomas, hipoxia, hemorragia intracraneal; al igual que el estudio citado anteriormente por Villalobos, realizado en México, donde ubicó a la cesárea como factor de riesgo más significativo para ictericia neonatal con 84.8% y OR de 16.8, IC95% (3.81- 82.03) (7, 26).

Covas, en Argentina, 2009, encontró a la cesárea como factor de riesgo, con menor OR de 1.06, IC95% (0.45 -2.51) y valor $p = 0.90$.

2.5.5. SEXO DE NEONATO E ICTERICIA

Se considera al sexo masculino del recién nacido como factor de riesgo menor de hiperbilirrubinemia, el mecanismo por el cual se presenta es desconocido.

Sin embargo, otros estudios no apoyan dicha aseveración o lo establecen como un factor de riesgo estadísticamente no significativo; como el de Covas, en Argentina, en un estudio realizado sobre ictericia en la primera semana de vida, en el 2005, donde el sexo masculino resultó no significativo con 21% y OR de 0.90, IC95% (0.38-2.09).

Gallegos, en México, en el 2010, en un estudio realizado en el Hospital José Euterio Gonzáles, igualmente define al sexo masculino como factor de riesgo, con 60,3 % en los casos y 52,6% en los controles y valor p sin significancia estadística de 0.21 (8, 27).

2.5.6. TOXEMIA E ICTERICIA

La toxemia es un factor de riesgo de hiperbilirrubinemia, por aumentar el porcentaje de recién nacidos con retardo del crecimiento con todas sus consecuencias: inmadurez hepática y del sistema de conjugación y excreción hepática, deficiencia de glucoroniltransferasa y de las proteínas Y-Z, mayor



actividad de la enzima betaglucoronidasa, aumento de la circulación enterohepática, aumento de LDH, disminución de haptoglobina y reticulocitosis.

Villalobos, en México 2002, determina a la toxemia como factor de riesgo no significativo, al encontrar un 30.3% en los casos y un 33.3 % en los controles, con una OR inferior a 1 y un valor $p > 0,05$ (7, 28).

2.5.7. ASFIXIA

En la asfixia, la isquemia del hígado disminuye y altera su metabolismo, sus funciones básicas, produciendo hiperbilirrubinemia, shock e insuficiencia intestinal.

Covas, en Argentina, 2005, determinó en 28 pacientes con ictericia grave, los factores predictivos, entre ellos a la asfixia con apgar < 7 con 40% y OR de 2.43.

2.5.8. RUPTURA DE MEMBRANAS E HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirrubinemia, en la infección por sepsis o riesgo de sepsis asociado a ruptura prematura de membranas \geq de 15 horas, se debe a un aumento en la producción, hemolisis y defectos de la conjugación de bilirrubina; además las endotoxinas bacterianas disminuyen el flujo biliar y producen disminución de la eliminación de bilirrubina.

Villalobos, en el 2002, determinó la sepsis como factor significativo de hiperbilirrubinemia con 42.4% en los casos y 20.8% en los controles, con OR elevada de 16.95. De igual manera, Gallegos, en México, en el 2010, considera a la sepsis como factor de riesgo con OR de 1.88, IC95% (1.10 – 2.05) (7, 8, 29).

Linn, en Bolivia, en el 2005, considera la sepsis como factor de riesgo, con OR 1.55, IC 95% (1.04 – 2.32).



Los factores de riesgo se deben investigar en todo recién nacido, puesto que la presencia de éstos, alerta al médico a la probabilidad de que el neonato desarrolle ictericia severa con el consecuente riesgo de encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda y el kernicterus o toxicidad crónica por depósito de bilirrubina no conjugada en el cerebro (24, 30).

2.6. PROTOCOLOS PARA HIPERBILIRRUBINEMIA

La Academia Americana de Pediatría en el año 2004, publica recomendaciones para la atención de los recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con hiperbilirrubinemia, con la finalidad de disminuir un daño no intencionado y evitar la severidad y consecuencias neurotóxicas.

Las mismas tienen como objetivo no sólo evitar las lesiones neurológicas debidas a hiperbilirrubinemia, sino que no se acompañen de un incremento de la ansiedad de los padres, de una disminución de la lactancia materna o de un incremento del costo sanitario en el cuidado de estos niños.

Esta nueva guía clínica se resume en tres ítems:

- A todos los recién nacidos debe revisarse y valorarse el riesgo de desarrollar una hiperbilirrubinemia grave después de haber sido dados de alta del hospital.
- El recién nacido debe ser citado para un control a los 3-5 días de vida, que es cuando los valores de bilirrubina plasmática suelen ser más elevados.
- Las madres que dan el pecho deben recibir una información oral y escrita adecuada acerca de la ictericia neonatal e instrucciones al respecto. Los niños deben ponerse al pecho de 8 a 12 veces al día durante los primeros días para estimular la formación y secreción de leche y favorecer el descenso de los valores de bilirrubinemia por incremento en el peristaltismo intestinal (31,32).



La Academia Americana de Pediatría establece además protocolos para identificar y evaluar la hiperbilirrubinemia, entre ellas: la determinación de niveles en neonatos con ictericia en las primeras 24 horas de vida, reconoce la limitación de la evaluación visual, sobre todo en neonatos de piel oscura; interpreta los niveles de bilirrubina de acuerdo a la edad del paciente en horas y aconseja que por sobre el percentil 95 hay mayor riesgo de producir daño cerebral; reconoce como riesgo a los neonatos menores de 38 semanas de gestación, sugiere evaluar en forma sistemática todo neonato al alta con factores de riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa y seguimiento adecuado de acuerdo al tiempo del alta; fomenta la educación en los padres e indica tratamiento cuando sea indicado con fototerapia, recambio sanguíneo u otras modalidades aceptadas de tratamiento.

A pesar de esto, en la mayoría de las instituciones, sólo el 50% de los pediatras y neonatólogos se basan en los criterios previamente descritos.

En Neonatología, el enfoque actual de la hiperbilirrubinemia, se orienta hacia la prevención por medio de sistemas de screening y además se fundamenta en la detección temprana de los neonatos con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa, tomando en consideración sus factores de riesgo y antecedentes perinatales (33).



CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

La hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, está asociada a factores de riesgo tanto maternos: edad, toxemia, ruptura de membranas ≥ 15 horas, vía de nacimiento por cesárea; como neonatales: sexo masculino, peso $< 2500g$, ayuno mayor de 24 horas y asfixia; en relación con aquellos que no los tienen.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. GENERAL

- Determinar los factores de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica en recién nacidos a término, en el Departamento de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

3.2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar recién nacidos con hiperbilirrubinemia no hemolítica mayor a 10 mg/dl en las primeras 24 horas de vida, según factores de riesgo maternos como: edad > 25 años, toxemia, ruptura prematura de membranas ≥ 15 horas y vía de nacimiento por cesárea, tanto en el grupo de casos y controles.
- Identificar recién nacidos con hiperbilirrubinemia no hemolítica, según factores de riesgo neonatales como: sexo masculino, peso $< 2500g$, ayuno mayor de 24 horas y asfixia, tanto en los casos y los controles.
- Establecer asociación entre recién nacidos con hiperbilirrubinemia no hemolítica mayor a 10 mg/dl con factores de riesgo tanto maternos como neonatales.



CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, de casos y controles.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los neonatos de término que ingresaron en el Departamento de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso.

4.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó con las siguientes restricciones:

- Error alfa del 5% (0,05)
- Nivel de confianza del 95%
- Potencia estadística del 80%

Para obtener el tamaño de la muestra se tomó la información de un estudio previo realizado en el Hospital Vicente Corral Moscoso, con la cual se evidenció una prevalencia de hiperbilirrubinemia no hemolítica en expuestos del 56%, una prevalencia en no expuestos del 42%, con OR 1.71, posteriormente los datos se incorporaron al programa Epi-Info 3.51; con una relación de casos por control de 1 a 3, con lo cual el tamaño total de la muestra resultó 213 casos y 639 controles.

Se consideró caso a todo recién nacido a término, ingresado en el departamento de Neonatología con hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica mayor a 10 mg/dl en las 24 horas de vida.



Se consideró control a todo recién nacido a término ingresado en el departamento de Neonatología que presenta iguales características al caso, pero sin hiperbilirrubinemia hemolítica indirecta.

Los casos y los controles serán emparejados por edad gestacional de término.

4.4. FÓRMULA PARA CÁLCULO DE LA MUESTRA

La fórmula empleada para el cálculo de la muestra en estudio de casos y controles es:

$$n = \frac{[Z\alpha \sqrt{p q} + Z\beta \sqrt{p_1 q_1 + p_0 q_0}]^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra.

Z α = equivale a una probabilidad de error tipo alfa de 5%

p = $\frac{1}{2} (p_1 + p_0)$ q = 1-p

Z β = equivale a una probabilidad de error beta de 10%

p₁ = p₀ R ÷ [1 + p₀ (R-1)] q₁ = 1 - p₁

p₀ = Frecuencia relativa esperada (o proporción esperada) de la exposición de interés en los controles.

q₀ = 1 - p₀

R = Razón de momios esperada de la asociación (34).

4.5. VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad materna > 25 años, toxemia del embarazo, ruptura prematura de membranas \geq 15h, vía de nacimiento por cesárea, peso de recién nacido < 2500 g, sexo masculino, ayuno > 24 horas y asfixia.

VARIABLE DEPENDIENTE: hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica.



4.6. MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Véase anexo 1.

4.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacido a término
- Neonatos con hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica mayor a 10mg/dl en las primeras 24 horas de vida.

4.8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacidos pretérmino y postérmino.
- Hiperbilirrubinemia hemolítica secundaria a isoimmunización a grupo ABO o Rh.
- Aquellos pacientes que presenten datos incompletos.

4.9. PROCEDIMIENTOS, MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

- Se procedió a recopilar los datos necesarios para la realización del trabajo de los registros de las historias clínicas, tomando en cuenta los neonatos con y sin diagnóstico de hiperbilirrubinemia no hemolítica que ingresaron al Departamento de Neonatología del Hospital Regional Vicente Corral Moscoso y que cumplieron con los criterios de inclusión.
- El instrumento utilizado para la recopilación de datos fue un formulario estructurado, realizado por la autora. (anexo 2).
- Se realizó un estudio previo en un grupo diferente al del estudio, para validación y control de calidad del instrumento.



4.10. PLAN DE ANÁLISIS

Una vez recopilada la información, se ingresó en la matriz de datos para su tabulación, con la ayuda del Software Microsoft Excel y el SPSS en su versión 15.0 en español para Windows™.

Para el análisis de las variables demográficas, nos basamos en el uso de la técnica estadística descriptiva.

Con los datos de las variables cualitativas se realizó tablas de frecuencia, las variables discretas fueron procesadas en número de casos (n) y porcentajes (%) y las variables cuantitativas continuas, con medias, desviación estándar y percentiles.

Para determinar si hay asociación estadística causal, se utilizó el odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%, la información obtenida se analizó en base a una tabla tetracórica de 2 x 2, con la consiguiente disposición de los datos en el estudio.

Variable Independiente	Variable Dependiente		Total
	Positivo	Enfermo	Sano
		a	B
Negativo	C	D	c + d

El OR será el resultado de $(a \times d) / (b \times c)$ y se interpretará como se expone a continuación:

= a 1: no existe asociación entre el factor de interés y la enfermedad.

> a 1: indica que el factor en estudio se está comportando como un factor de riesgo.

< a 1: indica que el factor en estudio se está comportando como un factor protector.



Se consideraron estadísticamente significativos en el estudio valores de $p < 0,05$ o IC para OR de 1 o mayores (35).

Además para ver asociación estadística significativa se utilizó la regresión logística multivariada para establecer si los factores de riesgo estudiados se encuentran verdaderamente asociados y que no existen otros factores que estén determinando la asociación.

4.11. NORMAS ÉTICAS

Previo a la recolección de datos y utilización de las historias clínicas, se solicitó la autorización de las mismas por parte del Director del Hospital Vicente Corral Moscoso, para lo cual se adjunta el asentimiento informado (anexo 3).

La información obtenida es absolutamente confidencial, excepto para las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas; del Hospital Vicente Corral Moscoso u otras autoridades de salud que quieran comprobar la veracidad de la misma.



CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1. CUMPLIMIENTO DEL ESTUDIO

Se cumplió con el tamaño de la muestra y se recopiló información de 213 neonatos a término para los casos (con hiperbilirrubinemia) y 639 neonatos a término para los controles (sin hiperbilirrubinemia), en el departamento de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso, del 1 de Octubre del 2008 al 30 de Septiembre del 2009.

5.2. RESULTADOS GENERALES

5.2.1. TABLA BASAL

TABLA 1

Distribución de 852 neonatos, 213 casos y 639 controles según edad gestacional. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2008-2009.

Edad gestacional	Caso n= 213		Control n= 639		Valor P
	Nº	%	Nº	%	
• 37 – 39.2	103	48.4	250	39.1	0.01
• 39.3 – 41.6	110	51.6	389	60.9	

Fuente: formulario de la investigación
Elaboración: Dra. Magali Martínez

En relación a la distribución por edad gestacional, emparejada a término, existe mayor porcentaje entre las 39.3 a 41.6 semanas, con 51.6 % en los casos y 60.9% en los controles, con valor p de 0,01, lo cual determina que existe significancia estadística de la misma y por lo tanto la población a estudiar entre el grupo de casos y controles es homogénea.



5.2.2. CARACTERÍSTICAS MATERNAS

TABLA 2

Distribución de 852 neonatos a término, 213 casos y 639 controles según variables maternas. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2008-2009.

Variable	Caso n= 213		Control n= 639	
	Nº	%	Nº	%
Edad materna				
• 14 a 24 años	107	50.2	383	60.0
• 25 a 35 años	106	49.8	256	40.0
Toxemia				
• Sí	16	7.5	36	5.6
• No	197	92.5	603	94.4
Ruptura prematura de membranas (RPM)				
• 0 a 14 horas	179	84.0	620	97.0
• 15 a 72 horas	34	16.0	19	3.0
Vía de nacimiento				
• Cesárea	87	40.9	238	37.2
• Parto	126	59.1	401	62.8

Fuente: formulario de la investigación
Elaboración: Dra. Magali Martínez I.

En la variable edad materna, la edad mínima en años fue de 14 y la máxima de 35; con un promedio en los casos de 24.5 años \pm 5.8 y de 23.4 años \pm 5.5 en los controles; el mayor grupo se encontró entre los 14 y 24 años, tanto en el grupo de casos (50.2%) y controles (60.0%).

En esta tabla se observa además, que el porcentaje de toxemia fue significativamente bajo tanto en el grupo de casos (7.5%) y controles (5.6%).



En cuanto a la RPM se evidencia que tanto el grupo de casos y los controles presentan mayor porcentaje de pacientes con ruptura menor a 15 horas de duración con 84.0% y 97.0% respectivamente.

En la variable vía de nacimiento, se observa que existe mayor porcentaje de partos vaginales, tanto en los casos (59.1%) y controles (62.8%).



5.2.3. CARACTERÍSTICAS NEONATALES

TABLA 3

Distribución de 852 neonatos a término, 213 casos y 639 controles según variables neonatales. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2008-2009.

Variable	Caso n= 213		Control n= 639	
	Nº	%	Nº	%
Peso				
• 2000-2500g	142	66.7	477	74.6
• >2500g	71	33.3	162	25.4
Sexo				
• Masculino	103	48.4	339	53.1
• Femenino	110	51.6	300	46.9
Asfixia				
• Sí	22	10.3	8	1.3
• No	191	89.7	631	98.7
Alimentación				
• Ayuno > de 24h	30	14.1	17	2.7
• Alimentación temprana	183	85.9	622	97.3

Fuente: formulario de la investigación

Elaboración: Dra. Magali Martínez

En relación al peso del recién nacido, se observó que el peso mínimo fue de 2000g y el máximo de 4000g, con un promedio de 2704 g \pm 425.9 en los casos y 2864.7g \pm 468.8 en los controles; con mayor porcentaje de neonatos con peso entre 2000 a 2500 gramos tanto en el grupo de casos (66.7%) y controles (74.6%).



Al comparar la variable asfixia (apgar menor a 7), en el grupo de casos, se presenta en bajo porcentaje 10.3% (22 casos), al igual que en el grupo control 1.3% (8 casos).

En cuanto a la variable alimentación, se observó ayuno mayor de 24 horas, en 30 neonatos en el grupo de casos (14.1%); mientras que en el grupo control se presentó en 17 neonatos (2.7%).

En cuanto al sexo del neonato, se observó ligero predominio del sexo femenino en los casos (51.6%) y de sexo masculino con 53.1% en el grupo control.



5.3. FACTORES DE RIESGO MATERNOS

TABLA 4

Estimación de odds ratio de los factores de riesgo maternos de Hiperbilirrubinemia en 852 neonatos a término, 213 casos y 639 controles. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2008-2009.

Variables Independientes	Caso n= 213		Control n= 639		OR	IC 95%	Valor P
	Nº	%	Nº	%			
RPM							
• 15 a 72 horas	34	16.0	19	3.0	6.20	3.33 – 11.60	0.01
• 0 a 14 horas	179	84.0	620	97.0			
Edad materna							
• 25 a 35 años	106	49.8	256	40.0	1.48	1.07 – 2.05	0.01
• 14 a 24 años	107	50.2	383	60.0			
Toxemia							
• Sí	16	7.5	36	5.6	1.36	0.71 – 2.60	0.32
• No	197	92.5	603	94.4			
Vía nacimiento							
• Cesárea	87	40.9	238	37.2	1.16	0.84 – 1.62	0.34
• Parto	126	59.1	401	62.8			

Fuente: formulario de la investigación
Elaboración: Dra. Magali Martínez I.

En orden descendente, los factores de riesgo maternos de hiperbilirrubinemia no hemolítica, asociados con OR significativos fueron: RPM > de 15 horas con OR 6.20, lo que indica que hay 6 veces mayor probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia en neonatos con RPM > 15 horas, que en los que no lo tienen, con IC95% (3.33 – 11.60) lo que expresa que la asociación es significativa y p 0.01 determinando además significancia estadística.

La edad materna mayor de 25 años presenta un OR 1.48; IC95% (1.07- 2.05) y p= 0.01; estableciendo que existió 1.48 veces mayor probabilidad de riesgo de presentar hiperbilirrubinemia en neonatos cuyas madres tenían más de 25 años



que en los neonatos con madres de menor edad; y estableciéndose además significancia estadística entre el factor de riesgo y la hiperbilirrubinemia.

Entre los factores de riesgo asociados de manera no significativa se encuentran la toxemia del embarazo OR 1.36; IC95% (0.71 – 2.60) con $p=0.32$ y la vía de nacimiento por cesárea con OR 1.16; IC95% (0.84 – 1.62) $p= 0.34$, lo que indica que hay mayor riesgo de presentar hiperbilirrubinemia en 1.36 y 1.16 veces respectivamente; pero sin embargo por los valores del intervalo de confianza y el valor p , no son variables significativas y además tampoco existe significancia estadística de dichos factores.

5.3.1. FACTORES DE RIESGO NEONATALES

TABLA 5

Estimación de odds ratio de los factores de riesgo neonatales de Hiperbilirrubinemia en 852 neonatos a término, 213 casos y 639 controles. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2008-2009.

Variables Independientes	Caso n= 213		Control n= 639		OR	IC 95%	Valor P
	Nº	%	Nº	%			
Asfixia							
• Sí	22	10.3	8	1.3	9.09	3.77 – 22.58	0.01
• No	191	89.7	631	98.7			
Alimentación							
• Ayuno > 24 h	30	14.1	17	2.7	6.0	3.11 – 11.64	0.01
• Alimentación temprana	183	85.9	622	97.3			
Sexo del neonato							
• Masculino	103	48.4	339	53.1	0.83	0.60 – 1.14	0.23
• Femenino	110	51.6	300	46.9			
Peso del neonato							
• 2000 – 2500g	142	66.7	477	74.6	0.68	0.48 – 0.96	0.02
• >2500g	71	33.3	162	25.4			

Fuente: formulario de la investigación
 Elaboración: Dra. Magali Martínez I.



En orden descendente, los factores de riesgo neonatales de hiperbilirrubinemia con asociación significativa fueron: asfixia (apgar < 7) con OR 9.09; lo que indica que existió 9.09 veces mayor probabilidad de riesgo de hiperbilirrubinemia no hemolítica en recién nacidos a término con asfixia, en relación a los neonatos a término que no la tuvieron, el IC95% (3.77 – 22.58) indica que dicho riesgo es significativo y la p 0.01 representa que existió significancia estadística.

En el caso del ayuno, presentó una OR de 6, representando 6 veces mayor riesgo de hiperbilirrubinemia en los casos en comparación a los que tuvieron alimentación temprana, IC95% (3.11 – 11.64) y p = 0.01 con lo cual el factor de riesgo tiene significancia estadística.

Finalmente entre los factores de riesgo sin asociación entre los mismos y la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, se encuentran el sexo masculino OR 0.83 (IC 0.60 – 1.14) y el peso del neonato entre 2000 a 2500 g, OR 0.68; IC 95% (0.48 – 0.96); los mismos que por tener OR < 1, podrían corresponder a factores de protección.



5.4. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA

TABLA 6

Análisis de regresión logística multivariada de los factores de riesgo maternos y neonatales de Hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en 852 neonatos a término, 213 casos y 639 controles. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2008-2009.

	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)		
	OR	Inferior	Superior	Valor P
Asfixia	7.10	2.94	17.13	0.001
RPM \geq 15 horas	6.22	3.38	11.45	0.001
Ayuno > 24 horas	5.30	2.74	10.26	0.001
Edad materna > 25 años	1.49	1.07	2.09	0.018
Peso < 2500 gramos	1.26	0.65	2.47	0.485
Toxemia	1.26	0.65	2.47	0.485
Cesárea	1.16	0.82	1.63	0.392
Sexo masculino	0.91	0.65	1.27	0.586

Fuente: formulario de la investigación

Elaboración: Dra. Magali Martínez

Con la regresión logística, el exponencial B es una odds ratio, y en la tabla podemos visualizar que de los factores de riesgo analizados, los que presentan verdadera significación estadística asociada con el factor en estudio (hiperbilirrubinemia), son en orden de importancia:

- Asfixia con OR 7.10; IC95% (2.9 – 17.1) valor p 0.001
- RPM \geq 15 horas con OR 6.2; IC95% (3.3 – 11.45) valor p 0.001
- Ayuno > 24 horas con OR 5.30; IC95% (2.7 – 10.2) valor p 0.001
- Edad materna > 25 años OR 1.49; IC95% (1.07-2.09) y valor p 0.018.



En tanto los otros factores de riesgo como: toxemia, vía de nacimiento por cesárea, peso del neonato < 2500 gramos y sexo masculino, no presentan significancia estadística de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica.



CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

Dentro de las patologías neonatales, la hiperbilirrubinemia constituye la segunda entidad clínica de ingreso hospitalario neonatal, cuyos factores de riesgo para su presentación involucran tanto aspectos maternos como neonatales (5).

Según los resultados de nuestra investigación existen factores de riesgo significativos involucrados de manera innegable con hiperbilirrubinemia, de igual manera hay factores cuya asociación no es significativa y otros en que dicha asociación no está presente con el factor en estudio, como veremos a continuación.

Covas, en Argentina, en el 2009, reporta la asfixia como factor de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, con OR 2.43; IC 95% (0.40 – 15.3); en nuestro estudio, resultó ser 9.09 veces más probable como factor de riesgo significativo, con OR 9.09; IC95% (3.77 – 22.58) y $p=0.01$ (8).

La sepsis o riesgo de sepsis asociado a ruptura prematura de membranas igual o mayor de 15 horas, representó un factor de riesgo en un estudio realizado por Villalobos, en México, en el 2002, con OR 16.95; de igual manera Gallegos en un hospital de cuidados intensivos neonatales intermedios, en México, en el 2010, encontró asociación con hiperbilirrubinemia, con OR 1.88; valor similar al encontrado por Linn, en Bolivia, en el 2005, con OR 1.55. Todos estos valores, son inferiores al hallado en el actual estudio con OR 6.20; IC95% (3.33 – 11.60)



y $p=0.01$, con 6 veces mayor probabilidad de ser un factor de riesgo significativo (7, 24, 27).

Villalobos, en México, en un estudio realizado en 115 neonatos, evidencia al ayuno como factor de riesgo de hiperbilirrubinemia no hemolítica con OR 7.69; IC 95% (1.87- 34.43), con rango amplio, debido al menor número de casos y controles estudiados. En el presente trabajo se evidencia cifras similares con OR 6; IC95% (3.11-11.64), p 0.01, determinando significación estadística asociada (7).

Kua, en Kathmandú, en el 2009, encontró que la edad materna se encuentra influenciando la presentación de hiperbilirrubinemia con OR 1.07; IC 95% (0,46- 1,20), lo que indica riesgo con el factor en estudio, pero no significativo (30).

Linn, en Bolivia, en el 2005, relaciona factores maternos con la producción de hiperbilirrubinemia, entre ellos la edad materna igual o mayor de 25 años con OR 1.20; IC95% (1.03 – 1.40) (31). Todas aquellas cifras anteriormente mencionadas, se equiparan a las encontradas en la presente tesis con OR 1.48; IC95% (1.07 – 2.05), p 0.01, equivalente a 1.48 veces mayor riesgo de presentarse hiperbilirrubinemia en los casos en relación con los controles y presenta además significancia estadística (24).

En lo que corresponde a la toxemia del embarazo, la misma representó un factor de riesgo en el estudio anterior de Villalobos con OR 2.73, cuya diferencia no fue significativa con la comparada en este trabajo OR 1.36; IC95% (0.71 – 2.60) y $p=$ 0.32, determinando riesgo de hiperbilirrubinemia, pero es una variable no significativa.

Con respecto a la vía de nacimiento, según Villalobos, la cesárea se ve representada en primer lugar como factor de riesgo para hiperbilirrubinemia con un elevado porcentaje OR 16.8; IC95% (3.81 – 82.03) (7).



Peñaloza, en el Hospital Central del Perú, en el 2006, evidenció como factor de riesgo para hiperbilirrubinemia la vía de culminación del embarazo, presentándose mayor incidencia en cesárea y relacionada especialmente con traumatismos perinatales, cefalohematomas, hipoxia, hemorragia intracraneal, entre otros (26). Dichos valores difieren notablemente con los resultados contemplados en la investigación, con OR 1.16; IC95% (0.84 – 1.62), $p=0.34$, lo cual indica que existe riesgo de presentarse la hiperbilirrubinemia, pero ausente significancia.

Sin embargo no hay asociación entre la patología y las variables sexo masculino y peso del neonato a término menor a 2500g.

Covas, en Argentina, en el 2005, reporta al sexo masculino con OR 0.90; IC95% (0.38 – 2.09); determinando por lo tanto que esta variable no tiene asociación con la patología estudiada (8).

Gallegos, en México, en el 2010, en un estudio realizado en el Hospital universitario José Euterio Gonzáles, no reportó asociación del género con hiperbilirrubinemia, con OR < 1 y $p 0.21$ (27).

Los hallazgos anteriormente publicados son similares con el estudio, OR 0.83; IC95% (0.60 – 1.14), lo cual sirve para corroborar la falta de asociación como factor de riesgo de hiperbilirrubinemia, el mismo que podría corresponder como factor protector, sin embargo el IC95% determina que dicho factor no es significativo.

Kua, en Kathmandú, en el 2009; determinó que el peso < 2500 g, resultó ser un factor de riesgo aunque de manera no muy significativa con OR 1.33; IC95% (0.44 – 4.22); contrario a lo reflejado por el estudio, con menor OR 0.68; IC95% (0.48 – 0.96); lo cual indica que no hay asociación entre el factor de riesgo y el factor de estudio, o que el mismo puede ser un factor protector (30).



El presente análisis descrito anteriormente sirve como referencia de la realidad local que ocurre en los neonatos que son hospitalizados en el servicio de Neonatología del HVCM.



CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1. CONCLUSIONES

De los factores de riesgo estudiados que resultaron ser estadísticamente significativos y mostraron asociación causal entre el factor de riesgo con el factor en estudio (hiperbilirrubinemia), fueron:

- La Asfixia con frecuencia en los casos del 10.3% frente al 1.3% en los controles, con OR 9.09 y $p= 0.01$.
- Ruptura prematura de membranas \geq de 15 horas, con 16% en los casos y 3% en los controles, OR 6.20 y $p=0.01$.
- El ayuno mayor de 24 horas, con 14.1% en los casos, frente al 2.7% en los controles, con OR 6.00 y $p= 0.01$.
- La edad materna \geq de 25 años, con 49.8% en los casos y 40% en los controles, con OR 1.48 y $p=0,01$.

Dentro de los factores de riesgo con asociación no significativa, se encuentran, la toxemia en el embarazo, manifestándose en 7.5% de casos y 5.6% de controles, OR 1.36, $p= 0.32$ y la vía de nacimiento por cesárea con un 40.9 % en los casos y 37.2% en los controles, OR 1.16 y $p= 0.34$.

Los factores de riesgo que no representaron ser estadísticamente significativos, ni tener asociación causal con el factor estudiado, fueron: el sexo masculino con 48.4% presente en los casos y 53.1% en los controles, OR 0.83 y el peso inferior a 2500 gramos con un 66.7% en los casos y 74.6% en los controles, con OR 0.68.



7.2. RECOMENDACIONES

1. Intensificar esfuerzos en los neonatos con factores de riesgo de hiperbilirrubinemia durante la primera semana de vida, mediante capacitación y educación al personal de Salud y padres sobre el reconocimiento de ictericia precoz y los principales factores de riesgo involucrados en hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en nuestro medio, tanto maternos como neonatales y de esta forma tener un enfoque claro, tanto para remitir a neonatos con riesgo como para realizar intervenciones oportunas a la medida que aparezcan.
2. Gestionar con las autoridades del Hospital, para cambiar las normativas frente a los neonatos con factores de riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, como el postergar el alta temprana y una posterior reevaluación a las 48 horas del alta, para evitar ictericias patológicas de alto riesgo para el sistema nervioso central.
3. Sugerir la aplicación del protocolo de la Academia Americana de Pediatría, dentro del protocolo actual de normas neonatales, la cual contiene recomendaciones sencillas incluyendo los factores de riesgo para así identificar, evaluar y prevenir la hiperbilirrubinemia y sus consecuencias neurotóxicas.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tapia J, Ventura P. Manual Neonatología, Publicaciones Técnicas Mediterráneas Chile 2005; 11: 77- 83.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. Ictericia e hiperbilirrubinemias en el recién nacido. Nelson, Tratado de Pediatría. 17ª ed. España 2007; 58: 592-597.
3. Newman TB. Hyperbilirrubinemia damage the brain of full-term infants. Clin Perinatal 2007; 17: 331-358.
4. Blackmon LR. Research on prevention of bilirubin and Kernicterus. Pediatrics 2008 ; 114:229-33.
5. Alcívar A. Factores de riesgo de Hiperbilirrubinemia. Neonatología Hospital Vicente Corral Moscoso. Ecuador 2000; 25-26.
6. Maisels MJ. Ictericia Neonatal. Rev. Pediatrics in Review 2007; 28:3 - 24.
7. Villalobos G, Guzmán J. Factores promotores de hiperbilirrubinemia. Rev. Perinatology Reprod. Human 2002; 15: 181-187.
8. Covas GB. Neonatología, 3ª edición, editorial Panamericana. Buenos Aires 2005; 544-637.
9. Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal jaundice and kernicterus. American Academy of Pediatrics, Pediatrics 2001; 3:763-765.
10. Totapally BR, Torbati D. Neonatal jaundice. Int Pediatr 2005; 20: 47-54.
11. Martínez JC. El problema del recién nacido icterico. Arch Argent. Pediatr 2005; 103:524-532.
12. Maisel MJ. Hiperbilirrubinemia Neonatal. 5ed. México: Mc Graw Hill, 2005: 359-400.
13. Mazzi E, Sandoval O. Ictericia neonatal. Perinatología. 2da ed. La Paz: Elite Impresiones 2005; 20:483-501.
14. Osky FA. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término. Contemporary Pediatrics 2005; 6: 291-294.
15. Parodi J, Heana P. Ictericia Neonatal. Revista de cátedra de Medicina N° 151. México 2006; 9-11.



16. Morano J, Rentarías MS. Tratado de Pediatría. 3ra Ed. Buenos Aires: Editorial Atlantic, 2006: 373-381.
17. Sarin M. Incidence, cause of hiperbilirubinemia in term newborns. Pediatrics 2005; 113:775-80.
18. Sarici SU, Muhittin AS. Course, diagnose and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and newborns. Pediatrics 2004;113:775-80
19. Huang MJ, Kua KE. Factores de Riesgo para Hiperbilirrubinemia en Neonatos. Pediatric Research 2004; 56:682-689.
20. Toral MR. Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica. Perinatol Reprod Hum 2004; 15: 81-187.
21. González, R. Ictericia y Lactancia Materna. Neonatología Hospital LuisTisné. Chile 2006; 320-323.
22. Melton K, Akinbi H. Neonatal jaundice.. Medicine 2005; 106: 167-178.
23. Catz C, Hanson SW. Ontogenia Neural. Sociedad Mexicana de ciencias fisiológicas 2004; 319- 330
24. Linn S, Schoen Baum SC. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2005; 75: 770-774.
25. Keren R, Bhutani VK. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia. Arch Dis Child 2005; 90:415-421.
26. Peñaloza LY. Impacto de la hiperbilirrubinemia y factores de riesgo. Sociedad Peruana autónoma 2006; 37:319-330
27. Gallegos D, Rodriguez I. Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia. Revistas Biomédicas Latinoamericanas 2010; 11:226 – 230.
28. Friedman L, Lewis PJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. Pediatric Research 2005; 1:123-130.
29. Seidman DS. The hyperbilirrubinemia and causes. J Pediatr 2004; 136: 771 – 774
30. Kua KE. Factores de Riesgo para Hiperbilirrubinemia en Neonatos. Study Journal 2009; 56:682-689.
31. Garthner LM. Neonatal jaundice. Pediatr Rev 2004; 15:422-32.
32. Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2004; 114 : 297-300.



33. Hyperbilirrubinemia in the Newborn Infant. Clinical Practice Guideline. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2004; 114:300-316
34. Molinero L. Modelo Estadístico actual. Centro de estudios Areces 2007; 204– 210.
35. Rada G. Epidemiología Descriptiva. Universidad Católica de Chile 2007; 114-120.



9. ANEXOS

9.1. Anexo 1

MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL NO HEMOLÍTICA	Coloración amarillenta de piel y mucosas por desequilibrio temporal entre producción y eliminación de bilirrubina, de causa no hemolítica	mg/dl	Valoración de Bilirrubina Indirecta en mg/dl según datos de laboratorio	Numérico
PESO DE RECIEN NACIDO	La medida del peso al nacimiento, determinada mediante balanza	gramos	Peso en gramos según datos de historia clínica	Numérico
SEXO DE RECIEN NACIDO	Determinación de un sujeto de acuerdo a sus características genéticas y anatómicas	Fenotipo	Caracteres sexuales	Masculino Femenino
LACTANCIA MATERNA	Primer período de vida en el cual se alimentan solo de leche de la madre	Antecedente Obstétrico	Información de la madre según historia clínica	Lactancia temprana Ayuno
ASFIXIA	Concentración de oxigenación arterial inferior a lo normal, con pH < 7 o Apgar < de 6	Diagnóstico Clínico	Test de Apgar	Sí No
EDAD MATERNA	Tiempo transcurrido desde el momento de nacimiento hasta la fecha actual de la madre	Tiempo en años	Años cumplidos hasta la fecha de toma de datos	Numérico
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)	Pérdida de líquido amniótico previa al nacimiento	Tiempo en horas	Información referida por la historia clínica	RPM 0 - 14 horas RPM 15 - 72horas
TOXEMIA	Hipertensión inducida por el embarazo, presenta después de las 20 semanas de gestación	Antecedente Ginecológico	Información referida por la ficha médica	Sí No
VIA DE NACIMIENTO	Vía de acceso del producto de la concepción de un medio intra a un extrauterino	Tipo de Parto o Cesárea	Información referida por la historia clínica	Parto Cesárea



9.2. Anexo 2

UNIVERSIDAD DE CUENCA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

“ FACTORES DE RIESGO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL NO HEMOLÍTICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO, EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, CUENCA, 2009 ”

HC: _____

DATOS UNIDAD NOTIFICADORA

Nombre del Hospital: VICENTE CORRAL MOSCOSO

Área: Neonatología

Ciudad/Región: Cuenca

DATOS DE LA MADRE

Edad: _____ años

Toxemia del Embarazo: Sí _____ No _____

Ruptura Prematura de Membranas: 0 a 14horas _____ 15 a 72 horas _____

Vía de Nacimiento: Parto _____ Cesárea _____

DATOS DEL RECIEN NACIDO

Edad Gestacional: _____ SG

Peso: _____ g

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Asfixia: Sí _____ No _____

Lactancia Materna: Temprana _____ Ayuno > 24 horas _____

DATOS DE LABORATORIO

Hiperbilirrubinemia Indirecta: _____ mg/dl

Observaciones:

Instructivo: Llenado del formulario con letra imprenta y en las opciones positivas colocar una cruz en el casillero correspondiente.



9.3. ANEXO 3

ASENTIMIENTO INFORMADO

Dr. Danilo Encalada
Director del Hospital Vicente Corral Moscoso
Su despacho

De mis consideraciones:

Yo Dra. Magali Monserrath Martínez Idrovo, egresada del Posgrado de Pediatría, por medio de la presente solicito a Ud. de la manera más encarecida se digne autorizar la revisión de historias clínicas del Departamento de Estadística, por motivo de realización del proyecto de investigación titulada: “FACTORES DE RIESGO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL NO HEMOLÍTICA EN RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO EN EL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO. CUENCA, 2009”, cuyo director de tesis es el Dr. Bolívar Quito, Docente de la Facultad.

Por la favorable acogida que de a la presente, anticipo mis sinceros agradecimientos.

Atentamente

Dra. Magali Martínez Idrovo