

UCUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Factores Asociados a la Ictericia Neonatal y su Respuesta al Tratamiento, en Recién Nacidos del Hospital Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca, durante el año 2020.

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico.

Autora:

Samantha Gabriela Pachar Jiménez.

CI: 0106558646

Correo electrónico: samanthagabriela.pachar@gmail.com

Tutora:

Dra. Angélica María Ochoa Avilés.

CI: 01014452693

Asesora:

Dra. Zulma Beatriz Zamora Burbano.

CI: 1713692976

Cuenca, Ecuador

05-agosto-2022

RESUMEN

El presente estudio busca determinar los factores asociados al desarrollo de la ictericia neonatal y como los recién nacidos responden al tratamiento, en el área de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso, durante el año 2020, mediante el análisis estadístico de variables obtenidas a partir de la revisión de Historias clínicas y resultados de laboratorio. Para determinar la relación entre las variables estudiadas se aplicó el test estadístico Chi-Cuadrado, el comportamiento de las variables que mostraron correlación y la respuesta al tratamiento se analizó utilizando los programas SPSS v 26.0 y Excel 2016.

Las variables determinadas como factores asociadas al desarrollo de ictericia neonatal fueron: Edad gestacional, Peso, Incompatibilidad de grupo sanguíneo, Enfermedades de la madre durante el embarazo, Tipo de parto y Complicaciones, Traumas obstétricos, Comorbilidad y Tipo de alimentación. Respecto al tratamiento, la medida terapéutica más frecuentemente aplicada fue Fototerapia Simple, el mayor descenso de la concentración sérica de bilirrubina se logró con el empleo de Fototerapia Intensiva + Fenobarbital, reservado para pacientes con mayor riesgo. El principal efecto adverso registrado fue la deshidratación, el tratamiento que presentó mas efectos adversos fue la Fototerapia Intensiva + Fenobarbital, mientras que la Fototerapia simple fue el tratamiento que menos efectos adversos reportó. Los resultados obtenidos demuestran que la ictericia neonatal es un importante problema de salud pública por la elevada prevalencia encontrada, gran parte de los neonatos fueron diagnosticados posterior a las 24 horas de nacido y estaban en riesgo de desarrollar un cuadro encefalopatía bilirrubínica, además se observaron discrepancias entre la Evaluación clínica y los resultados de laboratorio, lo que tiene relación con la alta tasa de reingresos asociada a este trastorno.

Palabras Clave: Ictericia. Hiperbilirrubinemia. Recién nacido. Bilirrubina sérica. Fototerapia Simple e Intensiva.

ABSTRACT

The present study seeks to determine the factors associated with the development of jaundice and how newborns respond to treatment, in the Neonatology area of the Vicente Corral Moscoso Hospital, during the year 2020, through the statistical analysis of variables obtained from the review of clinical histories and laboratory results. To determine the relationship between the variables studied, the Chi-Square statistical test was applied, the behavior of the variables that showed correlation and the response to treatment was analyzed using the following programs: SPSS v 26.0 and Excel 2016. The variables determined as factors associated with the development of neonatal jaundice were: gestational age, weight, blood group incompatibility, maternal illness during pregnancy, type of delivery and complications, obstetric trauma, comorbidity and type of feeding. Regarding treatment, the most frequently applied therapeutic measure was Simple Phototherapy, the greatest decrease in serum bilirubin concentration was achieved with the use of Intensive Phototherapy + Phenobarbital, reserved for patients at higher risk. The main adverse effect recorded was dehydration, the treatment that presented the most adverse effects was Intensive Phototherapy + Phenobarbital, while Simple Phototherapy was the treatment that reported the least adverse effects. The results obtained show that neonatal jaundice is an important public health problem due to the high prevalence found, most of the neonates were diagnosed after 24 hours of birth and were at risk of developing bilirubin encephalopathy, in addition discrepancies were observed between the clinical evaluation and laboratory results, which is related to the high rate of readmissions associated with this disorder.

Key words: Jaundice. Hyperbilirubinemia. Newborn. Serum bilirubin. Simple and Intensive phototherapy.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ÍNDICE GENERAL	4
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	6
ÍNDICE DE GRÁFICOS	6
ÍNDICE DE TABLAS	8
Cláusula de Licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional ...	9
Cláusula de Propiedad intelectual	10
DEDICATORIA	11
AGRADECIMIENTO	11
INTRODUCCIÓN	12
DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
Estudios previos	13
Justificación	14
Preguntas de investigación	15
Formulación de la hipótesis	15
OBJETIVOS:	16
Objetivo general	16
Objetivos específicos	16
MARCO TEÓRICO	17
Metabolismo de la Bilirrubina	17
Catabolismo del Grupo Hemo	17
Transporte y Captación Hepática de la Bilirrubina	18
Conjugación y Excreción de la Bilirrubina.....	19
Ictericia Neonatal.....	20
Tipos de Ictericia Neonatal.....	20
Ictericia Fisiológica	21
Ictericia Patológica.....	21

Etiología.....	22
Causas Pre Hepáticas.....	22
Causas Hepáticas.....	25
Causas Post Hepáticas.....	28
Otras causas.....	28
Complicaciones.....	30
Diagnóstico.....	30
Tratamiento.....	34
Acelerar la excreción de bilirrubina por vías alternas (Fototerapia).....	34
Eliminación de la bilirrubina plasmática (Exanguinotransfusión).....	36
Tratamiento Farmacológico.....	37
METODOLOGÍA.....	38
Variables.....	38
Población y muestra.....	39
Fuentes de información.....	39
Aspectos éticos.....	39
Análisis de datos.....	40
RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	41
Prevalencia de Ictericia Neonatal.....	41
Características clínicas.....	41
Análisis correlacional.....	47
Factores asociados a la ictericia neonatal.....	50
Respuesta al tratamiento.....	57
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	65
ANEXO 1: Operativización de las variables.....	68
ANEXO 2: Carta de interés institucional Hospital Vicente Corral Moscoso.....	70
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Catabolismo del grupo Hemo.....	18
Ilustración 2. Metabolismo de la Bilirrubina	20
Ilustración 3. Nomograma de Bhutani	33
Ilustración 4. Pautas para Fototerapia en neonatos con Ictericia.	36
Ilustración 5. Pautas para Exanguinotransfusión en neonatos con Ictericia.	37

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Proporción de recién nacidos con Ictericia Neonatal en relación con el total de neonatos atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso, 2020.....	41
Gráfico 2. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Evaluación clínica (Zonas de Kramer).....	42
Gráfico 3. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Resultados de laboratorio (BsT).	43
Gráfico 4. Distribución Resultados de laboratorio BsT vs Evaluación clínica.	43
Gráfico 5. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Tipo de Hiperbilirrubinemia.	46
Gráfico 6. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Edad de aparición de la ictericia.....	47
Gráfico 7. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Edad Gestacional.....	50
Gráfico 8. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Peso del recién nacido.....	51
Gráfico 9. Distribución de los 69 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: tipo de Incompatibilidad sanguínea.....	52
Gráfico 10. Distribución 85 madres de pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: antecedentes de enfermedades durante el embarazo.....	53

Gráfico 11. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Tipo de parto..	54
Gráfico 12. Distribución de los 73 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Complicaciones durante el parto..	54
Gráfico 13. Distribución de los 27 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Traumas obstétricos.....	55
Gráfico 14. Distribución de los 49 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Comorbilidad.	56
Gráfico 15. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según Tipo de alimentación.....	57
Gráfico 16. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Tipo de tratamiento.	57
Gráfico 17. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Días de tratamiento.....	58
Gráfico 18. Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Concentración de BsT post tratamiento..	59
Gráfico 19. Distribución según Concentración de BsT pre vs post tratamiento.	59
Gráfico 20. Respuesta de los 66 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Simple	60
Gráfico 21. Respuesta de los 30 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Intensiva ...	61
Gráfico 22. Respuesta de los 13 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Mixta.	62
Gráfico 23. Respuesta de los 12 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Intensiva + Fenobarbital.....	63
Gráfico 24. Distribución de los 69 recién nacidos con diagnóstico de Ictericia Neonatal según Reacciones adversas.....	64
Gráfico 25. Distribución según Reacciones adversas vs Tipo de tratamiento	64

ÍNDICE DE TABLAS

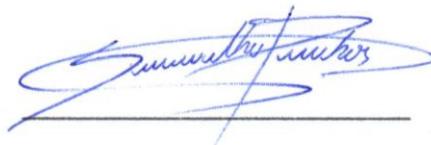
Tabla 1. Zonas de Kramer.	31
Tabla 2. Evaluación de laboratorio.	32
Tabla 3. Tabla de contingencia de variables estudiadas como factores asociados al desarrollo de Ictericia neonatal.	48

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Samantha Gabriela Pachar Jiménez, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Factores Asociados a la Ictericia Neonatal y su Respuesta al Tratamiento, en Recién Nacidos del Hospital Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca, durante el año 2020", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA 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, Viernes 05 de agosto del 2022.



Samantha Gabriela Pachar Jiménez

C.I: 0106558646

Cláusula de Propiedad Intelectual

Samantha Gabriela Pachar Jiménez, autora del trabajo de titulación "Factores Asociados a la Ictericia Neonatal y su Respuesta al Tratamiento, en Recién Nacidos del Hospital Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca, durante el año 2020", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, Viernes 05 de agosto del 2022.



Samantha Gabriela Pachar Jiménez

C.I: 0106558646

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida. Galo y Flor María, mis padres que con su amor incondicional siempre han cuidado de mí, me han inculcado valores, creen en mí y me han acompañado en cada una de las metas que me he trazado, son los pilares fundamentales en mi vida. A mis hermanos, Andrea y Xavier que con su ejemplo me han impulsado a seguir superándome día a día, al igual que mis padres siempre me han brindado su amor y apoyo. A mis sobrinos, Sebastián y Rebeca quienes ocupan un lugar muy especial dentro de mi corazón.

Ustedes son mi inspiración y mi motor, los amo.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a mi tutora, Dra. Angélica Ochoa y Dra. Zulma Zamora mi asesora, por su paciencia y dedicación en el desarrollo de este trabajo. A mis padres, que me han apoyado siempre para alcanzar mis sueños y metas, desde mi niñez me enseñaron que todo aquello que me proponga lo puedo lograr.

Mis docentes y en general a la Universidad de Cuenca, a quienes debo gran parte de mis conocimientos, gracias por la excelente formación académica que he recibido. Un agradecimiento especial a los directivos del Hospital Vicente Corral Moscoso por el interés, ayuda y colaboración en la ejecución de esta investigación.

INTRODUCCIÓN

La ictericia neonatal es el signo clínico más frecuentemente observado durante los primeros días de vida extrauterina, se caracteriza por la coloración amarillenta de la piel y mucosas; secundaria a una hiperbilirrubinemia. Conforme los niveles de bilirrubina sérica incrementen la coloración progresa de forma cefalocaudal, durante la Evaluación clínica se puede realizar una estimación de la concentración de bilirrubina sérica total (BsT) según las zonas corporales comprometidas siguiendo las zonas de Kramer, sin embargo su diagnóstico debe realizarse basándose en los resultados de laboratorio. Este trastorno puede presentarse como un proceso benigno, fisiológico y autolimitado, o ser patológico y estar relacionado con alteraciones a nivel pre hepático, hepático o post hepático; si no se evalúa y maneja adecuadamente puede generar secuelas que ponen en riesgo la vida y el desarrollo intelectual del recién nacido, debido a la neurotoxicidad de la molécula. La medida terapéutica más utilizada en el tratamiento de esta enfermedad es la Fototerapia que mediante fotoconversión de la molécula de bilirrubina facilita su eliminación, reduciendo el riesgo de desarrollo de un cuadro de encefalopatía bilirrubínica, existen otras medidas terapéuticas como la Exanguinotransfusión o la administración de fármacos que se reservan para pacientes con un riesgo elevado.

DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Durante la última década, la salud del recién nacido ha cobrado una creciente relevancia en los programas de atención pública, los avances en el diagnóstico precoz de posibles afecciones y la disponibilidad de intervenciones específicas, han permitido reducir las principales causas de morbilidad y muerte en los recién nacidos (Organización Panamericana de la Salud, 2021). Sin embargo la Ictericia sigue siendo uno de los signos clínicos más frecuentemente reportados durante el periodo neonatal y representa la causa más común de reingreso en el área de Neonatología, debido a una evaluación incorrecta y prematura. Además si el recién nacido no recibe un tratamiento adecuado y oportuno, es

probable que los niveles de bilirrubina sérica incrementen a niveles en los que la molécula logra atravesar la barrera hematoencefálica y genera un cuadro de encefalopatía bilirrubínica por su elevada neurotoxicidad (Rodríguez y Figueras, 2008).

Estudios previos:

La Hiperbilirrubinemia neonatal es una patología muy frecuente, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), mencionan que aproximadamente el 60% de los recién nacidos a término y el 80% de los recién nacidos pre término presentaron ictericia durante el año 2020. El estudio realizado por Banegas y Vicuña en el servicio de neonatología del Hospital Homero Castañier Crespo durante el periodo Marzo-Agosto 2019, reporta que de los 237 pacientes atendidos en esta institución 187 neonatos (78,9%) presentaron ictericia.

Existen diversos factores que pueden predisponer a la aparición de este signo en el recién nacido. Pico et al. (2019), señala los siguientes: Lactancia materna exclusiva, trauma durante el parto, enfermedad hemolítica, incompatibilidad del grupo ABO y Rh, pertenecer al sexo masculino. Gallardo, Sanguil, Cevallos y Rosario (2020), consideran también como factores de riesgo: Edad gestacional menor o igual a 35-36 semanas, peso bajo para la edad gestacional, antecedentes familiares de ictericia, cefalohematoma, íleo meconial obstructivo, hipotiroidismo, infecciones del grupo TORCH (Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes virus), sepsis neonatal, Síndrome de Crigler-Najjar y Síndrome de Gilbert.

La principal complicación de esta enfermedad es el desarrollo de un cuadro de Encefalopatía Bilirrubínica, que puede presentarse como un cuadro agudo, o progresar a una forma crónica (Kernícterus) donde el depósito de bilirrubina no conjugada en el tejido cerebral puede generar graves secuelas neurológicas (Ucros y Mejía, 2009). Campbell y Mena (2019), en su estudio realizado en la unidad de neonatología del Hospital Sótero del Río en Santiago de Chile, encontraron que la incidencia de encefalopatía bilirrubínica aguda fue del 0.04% de los recién nacidos estudiados, y para encefalopatía bilirrubínica crónica, (Kernícterus) de 11.8 en 100.000 recién nacidos vivos.

En cuanto al tratamiento la medida terapéutica inicial de la ictericia neonatal es la fototerapia, misma que permite la fotoconversión de la molécula en metabolitos fáciles de eliminar (Maisels y McDonagh, 2008). En el estudio publicado por Hurtado, (2018) realizado en el Hospital General Julius Doepfner el 60,27% de los recién nacidos diagnosticados con ictericia neonatal recibieron fototerapia simple durante 1 a 2 días. Su aplicación depende de varios factores como la intensidad y fuente de luz; Ellizca y Keyla, en su estudio publicado en 2017, compara la efectividad de la fototerapia con diodo emisor de luz (LED), halógeno y fibra óptica, donde concluye que el control de la hiperbilirrubinemia tiene mayor eficacia cuando se usa la fototerapia intensiva con luz LED, a una longitud de onda de 460-490 nm. Cuando los niveles séricos de bilirrubina son muy altos o no responden al tratamiento, se procede a un recambio sanguíneo (Exanguinotransfusión) terapia que permite la rápida disminución de los niveles de Bilirrubina sérica (Ucros y Mejía, 2009). En el estudio de Khalid, Qadir y Salat (2015), dos casos de ictericia neonatal severa que presentaron pérdida de la audición, al ser sometidos a exanguinotransfusión recuperaron la audición. Existen además estrategias terapéuticas de tipo farmacológico que administradas de forma profiláctica o concomitantemente pueden tener algún beneficio al ayudar a disminuir los niveles de bilirrubina sérica (Ucros y Mejía, 2009). En la investigación de Fajardo (2021), la administración de inmunoglobulinas en pacientes con ictericia por incompatibilidad sanguínea Rh, redujo el tiempo de hospitalización.

Justificación:

El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) señala que, en el año 2019 en el Ecuador, la ictericia neonatal representó la segunda causa de morbilidad infantil en menores de un año. Aunque la ictericia fisiológica es la más frecuente en el recién nacido y suele resolverse por sí sola, en el caso de la ictericia patológica es necesaria una evaluación y seguimiento apropiado, con el fin de instaurar el tratamiento más adecuado que logre disminuir los niveles de bilirrubina sérica total evitando así una probable neurotoxicidad. La ictericia neonatal tiene un importante impacto social y económico en la población y en la

salud pública. Por lo que es necesario determinar de manera precisa cuales son los factores maternos y neonatales más importantes que condicionan el desarrollo de esta enfermedad en el neonato, con el objeto de disminuir su prevalencia y diagnosticar oportunamente al recién nacido evitando complicaciones y reingresos. Además es necesario conocer como el neonato icterico responde al tratamiento instaurado, con la finalidad de establecer posibles modificaciones o estrategias que permitan mejorar su eficacia y de esta manera resolver el cuadro lo más pronto posible evitando así una probable neurotoxicidad, en el área de neonatología de uno de los principales hospitales públicos de la región, el Hospital Vicente Corral Moscoso. La información generada ayudará a elaborar estrategias que permitan mejorar la atención y manejo de estos pacientes al contribuir con información actualizada.

Preguntas de investigación:

La ictericia es una de las afecciones más frecuentes en el neonato y es causa importante de reingresos hospitalarios. La detección tardía y el manejo inadecuado de esta enfermedad pueden tener un fuerte impacto sobre el desarrollo del recién nacido. Las preguntas que se tratan de resolver esta investigación son:

- ¿Cuáles son los principales factores de riesgo materno y neonatal asociados con el desarrollo de ictericia neonatal?
- ¿Los pacientes responden adecuadamente al tratamiento instaurado en el área de neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso?

Formulación de la hipótesis:

- Existen diversos factores de riesgo materno y neonatal asociados con el desarrollo de ictericia neonatal.
- Los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento actualmente instaurado en el Hospital.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de ictericia neonatal y la respuesta al tratamiento de fototerapia instaurado en los recién nacidos del Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca en el año 2020.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de ictericia neonatal en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2020.
- Determinar los factores de riesgo materno y neonatal presentes en los pacientes con hiperbilirrubinemia atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2020.
- Analizar la información relacionada de los factores de riesgo identificados con el desarrollo de ictericia neonatal.
- Analizar la técnica de diagnóstico de laboratorio empleada en la determinación de bilirrubina sérica total y sus fracciones.
- Analizar la respuesta al tratamiento de fototerapia en el manejo del neonato icterico en el Hospital Vicente Corral Moscoso en base a los niveles de bilirrubina pre y post tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Metabolismo de la Bilirrubina:

La bilirrubina es un pigmento de color amarillo intenso producto del catabolismo fisiológico del grupo Hemo, proveniente en un 80% de la degradación de la Hemoglobina a partir de eritrocitos senescentes y en menor proporción de otras hemoproteínas hísticas: mioglobina, catalasas, citocromos y peroxidasas (López, 2012).

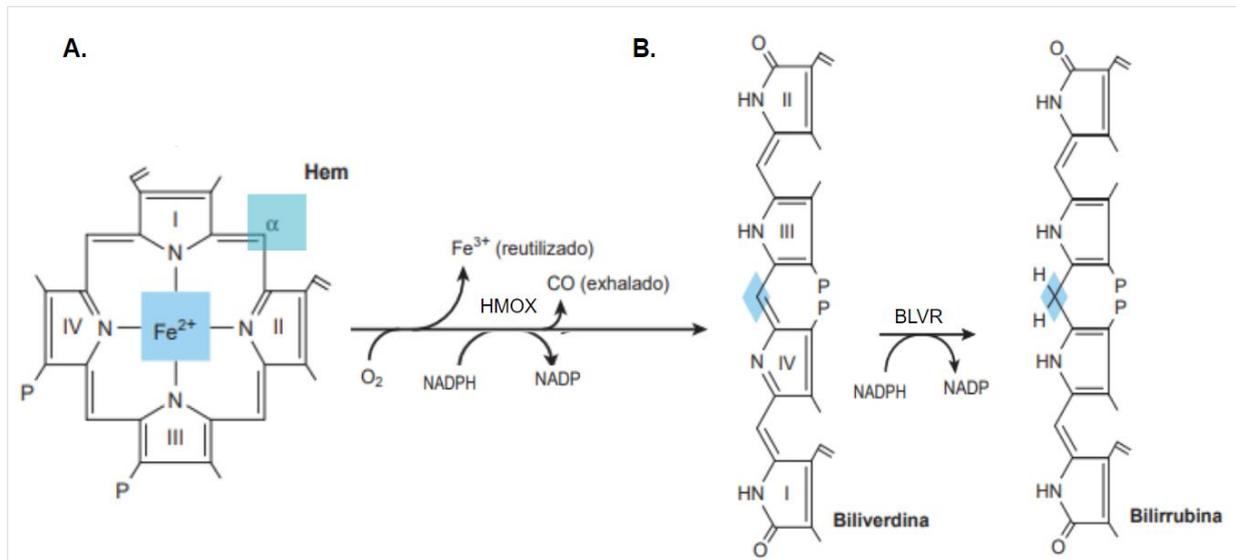
Catabolismo del Grupo Hemo:

La vida media de los eritrocitos es de aproximadamente 120 días, periodo tras el cual son capturados y desintegrados por el sistema reticuloendotelial (SRE) de la médula ósea, hígado y bazo (Müller, 2019; Murray et al., 2010). Cuando la molécula de Hemoglobina es degradada, los aminoácidos liberados de la porción globina se catabolizan o reutilizan en la síntesis proteica, mientras que la porción Hemo libre al ser peligroso para el organismo en cantidades elevadas necesita ser removida de la circulación por la enzima Hemo-Oxigenasa (HMOX) microsomal, que interviene rápidamente mediante una serie de reacciones autocatalíticas que permiten la ruptura del anillo ferroporfirínico específicamente en el puente α -metano que une los dos residuos pirrólicos (Ilustración 1), resultando en la producción de un tetrapirrol lineal (Biliverdina) y Monóxido de carbono (CO), liberando Hierro (Fe^{++}), y consumiendo Oxígeno (O_2) durante este proceso (Soto, 2021; Regino, Velasco, y Sandoval, 2009).

La molécula de Biliverdina posteriormente es reducida a Bilirrubina por acción de la enzima citosólica Biliverdina Reductasa (BVLR) que reduce el puente metino de los pirroles III y IV a metileno. Tanto la enzima Hemo-Oxigenasa como la Biliverdina Reductasa precisan NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) como cofactor de la reacción (Regino et al., 2009; Mathews y Ahern, 2002).

Ilustración 1.

Catabolismo del grupo Hemo



Nota: **A.** reacción catalizada por la enzima Hemo-Oxigenasa (HMOX) microsomal. **B.** reacción catabolizada por la enzima citosólica Biliverdina Reductasa (BVLR). Adaptado de *Harper: Bioquímica ilustrada* (p. 279), por Murray et al, 2010, McGrawHillEducation.

Transporte y Captación Hepática de la Bilirrubina:

La bilirrubina liberada en el plasma presenta un carácter apolar, por lo que necesita unirse a un transportador plasmático como la Albúmina mediante de un enlace reversible y no covalente, para poder ser transportada al hígado, la fracción resultante se denomina bilirrubina indirecta o no conjugada (Mathews y Ahern, 2002). Cuando la molécula atraviesa la membrana basolateral de los hepatocitos se disocia de la Albúmina e ingresa a través de un transportador de aniones orgánicos tipo 2 (OATP), dentro de la célula la bilirrubina se une a dos proteínas llamadas Z y Y (Ligandina), normalmente se une mayoritariamente a la Ligandina cuya función es similar a la Albúmina en sangre, es decir, evitar los efectos tóxicos de la bilirrubina y transportarla al Retículo Endoplasmático Liso (REL) (Soto, 2021; Murray et al., 2010).

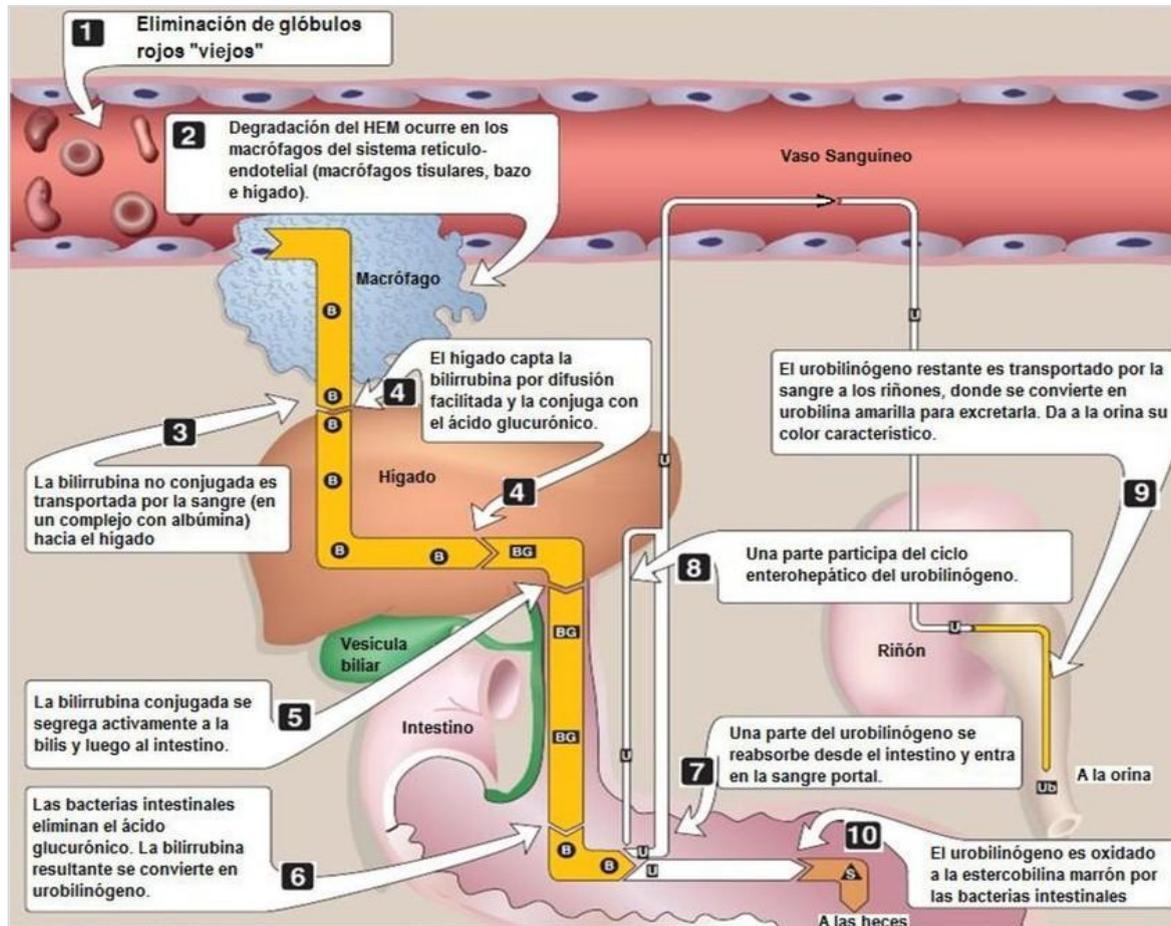
Conjugación y Excreción de la Bilirrubina:

Una vez en el REL de la célula hepática, la bilirrubina es conjugada principalmente con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el radical sulfato, metilo y glicina, lo que aumenta su polaridad y solubilidad, volviéndola capaz de ser eliminada por la bilis (Soto, 2021; Devlin, 2019). La glucuronidación se da por acción de la enzima Uridina Difosfato Glucuronil Acil Transferasa (UDP-GT) que cataliza la conjugación de la molécula de bilirrubina indirecta a glucurónidos de bilirrubina (Bilirrubina Directa o Conjugada) en presencia del cosustrato Uridina Difosfato (UDP) en un proceso que involucra dos etapas (Müller, 2019; Murray, et al, 2010).

La bilirrubina conjugada se excreta hacia la bilis por medio de un mecanismo de transporte activo mediante el transportador de anión orgánico multiespecífico (MRP2/ABCC2) dependiente de ATP, localizado en la membrana plasmática de las células de los canalículos biliares (Murray et al., 2010). Por medio de la bilis, fluye hacia el duodeno, a nivel del intestino delgado distal y el colon experimenta una transformación por sistemas enzimáticos bacterianos de desconjugación y reducción a un grupo de tres tetrapirroles incoloros (estercobilinógeno, mesobilinógeno y urobilinógeno) denominados colectivamente como urobilinógenos, los cuales tienden a oxidarse a compuestos de una coloración oscura (estercobilina, mesobilina y urobilina), que constituyen los principales pigmentos de las heces (Soto, 2021; Murray et al., 2010). Aproximadamente el 20% del urobilinógeno puede entrar en un circuito entero hepático al ser hidrolizado a bilirrubina indirecta o no conjugada por medio de la enzima β -glucuronidasa, una pequeña fracción (2–5%) de esta ingresa a la circulación general mediante el circuito enterohepático, se filtra por el riñón, y es detectable en la orina como urobilinógeno (Regino et al., 2009; Müller, 2019).

Ilustración 2.

Metabolismo de la bilirrubina



Nota: **B**, Bilirrubina; **BC**, bilirrubina conjugada; **E**, estercobilina; **U**, urobilinógeno; **Ub**, urobilina.

Adaptado de *Reseñas ilustradas de Bioquímica*, (p. 656), por D, Ferrier, 2014, Lippincott Williams y Wilkins.

Ictericia Neonatal:

La ictericia neonatal es una manifestación clínica caracterizada por la coloración amarillenta de la piel y mucosas, secundaria a una acumulación de bilirrubina en el organismo, superior a 5 mg/dL, incremento que se presenta por un desequilibrio en la producción, transporte y eliminación de este pigmento (Teres y Gallardo, 2014; Ucros y Mejía, 2009).

Tipos de Ictericia Neonatal:

De acuerdo a la forma de presentación la ictericia neonatal se puede clasificar en ictericia Fisiológica y Patológica.

Ictericia Fisiológica:

Representa el 60% de los casos de ictericia en el neonato a término, se caracteriza por ser un proceso benigno que se presenta después de las 24 horas posteriores al nacimiento, los niveles de bilirrubina pueden llegar a valores elevados de 12 mg/dL, valores que disminuyen antes de la primera semana de vida (Teres y Gallardo, 2014). La principal causa de la elevación de los niveles de bilirrubina es la inmadurez hepática; dado que el neonato se encuentra en una etapa de transición entre la fase fetal, donde la placenta es la principal vía de eliminación de la bilirrubina indirecta y la etapa donde el sistema enzimático del hígado empieza a adaptarse a la vida extrauterina, la falta de Ligandina junto con una baja actividad de la enzima UDP-GT son las principales causas que puede llevar a los recién nacidos a desarrollar un cuadro de ictericia neonatal transitoria (Tamez y Silva, 2014; Ucros y Mejía, 2009). Un recién nacido produce el doble de bilirrubina que un adulto por tener una mayor masa globular y una menor vida media eritrocitaria, reducida en un 20-25% en el recién nacido a término y hasta un 50% en el recién nacido pre término lo que aumenta la degradación del grupo Hemo de la hemoglobina y por ende los niveles de bilirrubina (Arca y Carbonell, 2008; Teres y Gallardo, 2014). Otros factores que elevan los niveles de bilirrubina sérica son: aumento de la reabsorción intestinal debido a que el intestino no ha instalado su flora habitual, una mayor actividad de la enzima β -glucuronidasa en el recién nacido lo que genera un aumento del circuito enterohepático, la disminución de los niveles de oxígeno que llega al hígado durante la ligadura del cordón umbilical o la perfusión hepática inadecuada lo que puede ocasionar una insuficiencia relativa y transitoria (Tamez y Silva, 2014; Parodi et al., 2005).

Ictericia Patológica:

Se presenta durante las primeras 24 horas de vida, con una tasa de incremento mayor a 0,5 mg/dL diarios, llegando a niveles séricos superiores a 15 mg/dL, este cuadro se extiende más de 10 días en el recién nacido a término y 15 días en el recién nacido pre término, a diferencia de la ictericia fisiológica, la patológica requiere de un tratamiento emergente para

evitar una posible neurotoxicidad (Tamez y Silva, 2014; Madrigal, 2014). Las causas de ictericia patológica son múltiples y pueden producir hiperbilirrubinemia de tipo directa, indirecta o combinada, atendiendo a la localización de la causa subyacente. La hiperbilirrubinemia de tipo directa es aquella en la que la fracción conjugada es ≥ 2 mg/dL o mayor al 20% de la bilirrubina sérica total (Mazzi, 2005).

Etiología:

Las causas asociadas al desarrollo de una hiperbilirrubinemia patológica son variadas y pueden clasificarse en:

Causas Pre Hepáticas:

Se denominan pre hepáticas porque el hígado no se encuentra afectado, sino sobrecargado por el aumento del aporte de bilirrubina no conjugada, por lo que no hay coluria, aumenta la concentración de urobilinógeno en la orina y las heces son pleiocrómicas (Arellano, 2019). La alteración metabólica puede estar relacionada con:

Enfermedad hemolítica del recién nacido (EHRN): Se presenta por una destrucción anormalmente acelerada de los eritrocitos fetales mediado por anticuerpos maternos. Cuando los eritrocitos fetales contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre, al acceder a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos de clase IgG; este fenómeno de isoinmunización, puede estar dada por anticuerpos ABO y Rh (Romero y de Jesús Hernández, 2005). La EHRN por incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO es la más frecuente de este tipo de trastornos, se presenta en madres gestantes de grupo O con un hijo A, B o AB, donde la madre produce anticuerpos anti-A o anti-B que logran atravesar la placenta, unirse a los glóbulos rojos fetales y causar su hemólisis, generando una anemia leve y una hiperbilirrubinemia (Arca y Carbonell, 2008; Villegas et al., 2007).

La incompatibilidad Rh se produce comúnmente cuando hay paso de glóbulos rojos Rh(+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh(-), lo que genera la producción de anticuerpos maternos principalmente contra el antígeno de superficie D del sistema Rh, que logran atravesar la barrera placentaria, llegan al torrente sanguíneo fetal y causan hemólisis (Villegas et al., 2007; Covas et al., 2009). Es a partir de la segunda gestación donde la exposición es más severa, debido a que la sangre de la madre conserva los anticuerpos creados en el desarrollo del primer embarazo. La gravedad de la EHRN puede variar desde una hemólisis hasta una hidropesía fetal la complicación más severa en la que la destrucción masiva de los glóbulos rojos fetales causa anemia grave, con hiperplasia compensatoria del tejido eritropoyético, hepatoesplenomegalia masiva, descompensación cardiaca, anasarca y colapso circulatorio (Romero y de Jesús Hernández, 2005).

Defectos Enzimáticos de los Eritrocitos: La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) participa en el ciclo de las pentosas, en la producción de NADPH, un cofactor importante en las reacciones de óxido-reducción. La deficiencia de (G6PD) eritrocitaria provoca un daño oxidativo irreversible y muerte celular. Es un desorden hereditario ligado al cromosoma X, que se produce por diversos mecanismos genéticos como deleciones, mutaciones puntuales y sustituciones, que afectan la transcripción, procesamiento o estructura primaria de la enzima (Acosta, Núñez y Suárez, 2003). La deficiencia de la enzima piruvato quinasa (PK) eritrocítica es una enfermedad autosómica recesiva, representa la segunda causa más frecuente de anemia hemolítica por enzimopatías, que afecta la ruta glicolítica de los glóbulos rojos para producir energía (García, Garrote y Molpeceres, 2012).

Defectos Estructurales de los Eritrocitos: Anormalidades intrínsecas del eritrocito de carácter hereditario, son causas importantes de anemias hemolíticas en neonatos por defectos intracorporales como: alteraciones de las proteínas de la membrana,

defectos en la síntesis de las cadenas de las globinas y hemoglobina etc (Piqueras, Perianes, Arnao y Fiérrez 2016). La Esferocitosis Hereditaria (EH) es una enfermedad autosómica dominante, con penetrancia génica variable, constituye el defecto de la membrana del eritrocito más común, generado por la presencia de proteínas no funcionales como la Espectrina u otras proteínas que participan en el anclaje de la Espectrina a la membrana, lo que conduce a una reducción de la superficie del glóbulo rojo (García et al, 2012). Dentro de los defectos de la síntesis de las cadenas de las globinas, destacan las Talasemias; un grupo heterogéneo de alteraciones hereditarias causadas por mutaciones que afectan la síntesis de las cadenas alfa o beta de la hemoglobina (Benítez y Ibarra, 2003).

Policitemia: Este trastorno se caracteriza por un aumento anormal de glóbulos rojos traducido por un hematocrito venoso central mayor o igual a 65% que condiciona un aumento en la viscosidad sanguínea por el mayor volumen globular. El aumento de la viscosidad sanguínea produce una disminución del flujo y descenso de la perfusión tisular con aumento de la resistencia vascular. La hiperbilirrubinemia secundaria a una policitemia produce una destrucción y producción aumentada de bilirrubina, lo que generalmente se evidencia entre el 3er y 4to día posterior al nacimiento (Casanova y Martín, 2012).

Hematomas y Hemorragias: Los cefalohematomas y hemorragias suprarrenales son las principales causas de hiperbilirrubinemia indirecta por destrucción masiva de eritrocitos secuestrados en la masa hemorrágica, los niveles de ictericia neonatal son directamente proporcionales a la magnitud de la hemorragia, se presentan en el recién nacido como consecuencia del trauma obstétrico (Parodi, Ibarra, Cosimi y Arce, 2005).

Hipoalbuminemia: Se define como un nivel menor a 2.5 g/dL de Albúmina sérica en el recién nacido a término, se presenta generalmente por una síntesis disminuida en casos de desnutrición, malabsorción y disfunción hepática, o aumento de pérdidas en nefropatía o enteropatía perdedora de proteínas (Mezquita y Casartelli, 2017). La unión bilirrubina-albúmina depende de la concentración de ambas moléculas y de la afinidad de unión entre ellas, hay varios factores que causan una liberación o desplazamiento de la molécula de bilirrubina, pudiendo de ese modo acumularse en el cerebro. Entre esos factores se incluyen: sepsis, acidosis, hipoxia, ácidos grasos libres y varias drogas de unión a la albúmina etc (Soto, 2021; Mazzi, 2005).

Causas Hepáticas: Se presentan por una alteración en la capacidad de los hepatocitos para captar, conjugar y excretar bilirrubina, por lo que puede existir un aumento de la concentración de bilirrubina directa e indirecta sérica. Las heces son normales o hipocólicas y el urobilinógeno urinario es variable, el aumento de bilirrubina conjugada produce coluria y bilirrubinuria (Arellano, 2019).

Causas que disminuyen la Captación Hepática:

Inhibición del Transporte por OATP: Algunos medicamentos actúan como inhibidores competitivos del transportador de la membrana en la captación de bilirrubina no conjugada por los hepatocitos como: Indinavir, Ciclosporina A, Rifampicina etc. Cuando se administran cerca del parto, el recién nacido puede presentar ictericia y Kernicterus (López, 2012).

Síndrome de Rotor (SR): Es un trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo, que se presenta por mutaciones homocigóticas de los genes SLCO1B1 y SLCO1B3 del cromosoma 12, encargados de proporcionar instrucciones para producir polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y OATP1B3 de la membrana sinusoidal de los hepatocitos. En el SR la bilirrubina es captada de

manera menos eficiente por el hígado y su excreción también se afecta, provocando una acumulación de bilirrubina de carácter mixto. Este trastorno es benigno, por lo que no se recomienda o no es necesario un tratamiento específico. Los exámenes de orina son diagnósticos, y se caracterizan por un nivel de coproporfirina total urinaria elevada de dos a cinco veces (Strassburg, 2010, Díaz, García y Ortiz, 2019).

Causas que afectan la Conjugación Hepática:

Síndrome de Crigler-Najjar (SCN): Es una alteración hereditaria autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen UGT, este síndrome se presenta en dos formas SCN1 y SCN2. En el SCN1 la mutación es homocigota por lo que hay un déficit completo de la enzima, los niveles de bilirrubina no conjugada puede alcanzar valores sobre 20 mg/dL sin otras alteraciones del perfil hepático ni signos de hemólisis. Se asocia a encefalopatía hiperbilirrubinémica y kernicterus, teniendo un mal pronóstico de vida sin tratamiento (Díaz et al., 2019). Mientras que en el SCN2 hay un mejor pronóstico porque existe un déficit parcial de la enzima debido a que la mutación se da en un solo alelo, con ictericia secundaria a una hiperbilirrubinemia no conjugada de 10-20 mg/dL, es una forma menos severa y tiene una mejor expectativa de vida (Díaz et al., 2019; Mendonça, 2020). Este síndrome se asocia con encefalopatía por bilirrubina y muerte, a menos que se maneje con fototerapia agresiva y exanguinotransfusiones en el período neonatal inmediato. El diagnóstico definitivo se basa en la verificación del déficit enzimático mediante análisis genético (Memon, Weinberger, Hegyi, y Aleksunes, 2016; Dhawan et al., 2020).

Síndrome de Gilbert (GS): Es un trastorno genético autosómico recesivo por un polimorfismo del gen UGT, el defecto genético consiste en la inserción de un par de bases extras en el promotor (caja TATA) del gen que codifica la enzima UGT, localizado en el cromosoma 2, sin presentar mutación en la secuencia de la región codificante, lo que genera una deficiencia del 30% de la enzima UDP-GT, viéndose

disminuida la capacidad del hígado de conjugar la bilirrubina, caracterizado principalmente por hiperbilirrubinemia indirecta intermitente (Dhawan et al., 2020). El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de la mutación del gen UGT1A1 (Memon et al., 2016; Díaz et al., 2019).

Lactancia materna: Alrededor del 2 al 4% de los recién nacidos a término que reciben lactancia materna presentan niveles significativos de bilirrubina no conjugada, puede desarrollarse después del 4to día de vida (patrón temprano) o hacia el final de la primera semana (patrón tardío), prolongándose hasta 3 a 4 meses antes de la resolución espontánea. Este fenómeno se presenta por una inhibición de la enzima UGT por la hormona 3 alfa, 20-beta pregnanediol excretada en la leche, la presencia de la lipasa de lipoproteína incrementa los niveles de ácidos grasos que pueden interferir en el flujo hepático y la conjugación de la molécula de bilirrubina. Se asocia la Interleucina IL1 β con un efecto colestásico que conduce a hiperbilirrubinemia (Gartner, 2001). La interrupción de la leche materna y la sustitución con fórmula da como resultado una rápida mejoría de la hiperbilirrubinemia, que es tanto una opción diagnóstica como terapéutica para la ictericia de la leche materna (Memon et al., 2016).

Causas que afectan la Excreción Hepática:

Síndrome de Dubin-Johnson (DJS): Es un trastorno hereditario autosómico recesivo poco común, se caracteriza por presentar hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada. La alteración es ocasionada por una mutación del gen que codifica el transportador ABCC2/MRP2 que resulta en la retención del transportador en el retículo endoplásmico y falla en la translocación a la membrana canalicular, lo que determina una ausencia o disminución en la expresión del transportador y por ende una menor excreción de bilirrubina por los hepatocitos. En pacientes con DJS se pueden encontrar depósitos distintivos de pigmento similar a

la melanina en los lisosomas de los hepatocitos, lo que le da al órgano un color negro característico (Díaz et al, 2019). El patrón de excreción de la coproporfirina urinaria I (más del 80%) con un nivel normal de coproporfirina total sugiere su diagnóstico, sin embargo el diagnóstico definitivo se puede obtener mediante un análisis molecular del gen (Memon et al., 2016).

Causas Post Hepáticas: Pueden deberse a una obstrucción completa o incompleta del gran árbol biliar y su mecanismo, se caracterizan por un aumento de los niveles de Bilirrubina conjugada, se evidencia coluria y bilirrubinuria, las heces son hipo o acólicas y el urobilinógeno urinario disminuido (Arellano, 2019).

Aumento del circuito enterohepático: Una mayor actividad del circuito enterohepático genera un aumento de la oferta de bilirrubina, como en casos de: ayuno prolongado, ausencia de flora bacteriana, síndrome de tapón meconial, colestàsis, íleo paralítico etc. Los niveles de bilirrubina pueden elevarse también por causas obstructivas como: estreñimiento, atresia biliar, quiste del colédoco etc (Mazzi, 2005; Tamez y Silva, 2010; Benjumea, 2002).

Otras causas:

Problemas metabólicos: En la **fibrosis quística** una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, en la que una mutación del gen RTFQ codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana CFTR defectuosa, lo que afecta el transporte de cloro intracelular generando espesamiento de las secreciones de los epitelios comprometidos principalmente los pulmones y también a otros órganos como por ejemplo páncreas, hígado e intestino. Se ha relacionado con ictericia debido a que los conductos biliares intrahepáticos y vesícula biliar pueden verse obstruidos incrementando los niveles de bilirrubina sérica (Aspiazu, Solano, Suqui, Suquilanda y Tuquiñagui, 2019; Ucros y Mejía, 2009).

La **galactosemia** es un trastorno autosómico recesivo relevante en el neonato que se presenta por mutaciones del gen GALT generando una deficiencia grave de la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) volviendo al organismo incapaz de metabolizar la galactosa en glucosa. Este defecto metabólico tiene como consecuencia la acumulación de metabolitos tóxicos en el hígado y se asocia con hepatomegalia e hiperbilirrubinemia inicialmente indirecta, que posteriormente se torna directa (Ucros y Mejía, 2009; Demirbas, Coelho, Rubio y Berry, 2018).

En pacientes con **hipotiroidismo congénito** un trastorno autosómico dominante donde la glándula tiroidea no puede producir las cantidades adecuadas de hormona tiroidea debido a defectos en la síntesis de tiroglobulina por mutaciones del gen TG. Alrededor del 20% de los recién nacidos presentan ictericia debido a una disminución del flujo biliar (Ucros y Mejía, 2009).

Fármacos: La administración de fármacos como la Oxitocina y sus análogos, administrados como inductores en el trabajo de parto han demostrado reducir la actividad enzimática hepática en el recién nacido, lo que explica una mayor incidencia de ictericia en los recién nacidos de partos inducidos. También se ha sugerido que otros fármacos asociados con hiperbilirrubinemia neonatal son: Nitrofurantoína, Sulfamidas, Acetaminofén, Tetraciclina, Corticoides, Eritromicina, etc (Mazzi, 2005; Tamez y Silva, 2010).

Infecciones: Las infecciones perinatales principalmente del tracto urinario durante el tercer trimestre de gestación son un factor predisponente al desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal secundaria a: sepsis, TORCH, sífilis, infecciones por protozoos y bacterias; transmitidos de la madre al recién nacido a través de la vía hematológica, canal del parto, leche materna y vía ascendente, esta última cuando el microorganismo asciende hasta la cavidad intrauterina, provocando corioamnionitis, rotura prematura de membranas e infección (Mazzi, 2005; Miguel, 2018).

Complicaciones:

La bilirrubina indirecta al no estar conjugada puede atravesar la barrera hematoencefálica y depositarse en las células cerebrales principalmente en los ganglios basales, hipocampo, cerebelo y núcleos del tronco encefálico. El efecto tóxico de la bilirrubina se explica porque puede inhibir la síntesis de ADN, desacoplar la fosforilación oxidativa, impedir la producción de ATP e inhibir la síntesis de ARN y de proteínas (Espinosa, 2010, Maisels, 2006).

La Encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia presenta tres fases: la fase inicial es reversible, sus manifestaciones clínicas principales son: letargia, hipotonía variable, pobre succión y llanto agudo (Paris, Sánchez, Beltramino y Copto, 2013; Santi y Rorke, 2018). Este estadio puede avanzar a una fase intermedia con compromiso de conciencia (estupor), hipertonía y fiebre. En la fase más avanzada se aprecian valores de bilirrubina >20 mg/dL, el daño es irreversible, el recién nacido presenta distonía cervical, opistótonos, convulsiones e incluso la muerte (Santi y Rorke, 2018). En la Encefalopatía crónica por bilirrubina o Kernicterus el daño neurológico es permanente, se presenta clínicamente como: parálisis cerebral coreoatetósica, parálisis ocular hacia arriba, neuropatía auditiva (desde hipoacusia hasta sordera) y trastornos del neurodesarrollo. La mortalidad en el periodo neonatal, o primeros meses de vida, es de alrededor del 10%, con un porcentaje de secuelas neurológicas que superan el 70% (Espinosa, 2010; Tamez y Silva, 2014; Parodi et al., 2005).

Diagnóstico:

El diagnóstico etiológico se basa principalmente en los antecedentes familiares, datos correspondientes al embarazo y el parto, signos clínicos, exámenes de laboratorio y el momento de la aparición de la ictericia. Las Zonas de Kramer es una escala visual que estima el nivel de bilirrubina sérica, según la localización céfalo-caudal (Tabla 1) (Ucros y Mejía, 2009).

Tabla 1.

Zonas de Kramer.

Zona 1	Cara y cuello	5 - 8 mg /dL	
Zona 2	Miembros superiores, tórax y abdomen superior	9 - 12 mg /dL	
Zona 3	Abdomen inferior y muslos	12 – 15 mg /dL	
Zona 4	Piernas	15 -18 mg/dL	
Zona 5	Plantas de pies y palmas de manos	>18 mg/dL	

Nota: La ictericia neonatal tiene una distribución céfalo-caudal conforme los niveles séricos de bilirrubina que incrementan. Adaptado de *Manual práctico de clínica pediátrica*, (p. 343), por M, Pérez, J, Díez y D, Leguina, 2021, Universidad de Cantabria.

Es importante evaluar la ictericia neonatal con el neonato completamente desnudo y en un ambiente bien iluminado, puede resultar difícil de reconocer en neonatos de piel oscura, por lo que se recomienda presionar la superficie cutánea. Si bien esta estimación puede resultar útil en la práctica, no reemplaza los análisis de laboratorio (Mazzi, 2005).

La determinación de bilirrubina sérica en una muestra venosa es la prueba Gold Standard en la determinación de Hiperbilirrubinemia neonatal, los aspectos a tener en cuenta en un recién nacido icterico según la guía de recomendaciones de la Asociación Americana de Pediatría son:

Tabla 2.

Evaluación de laboratorio.

Indicaciones	Determinaciones
Ictericia visible en las primeras 24 horas.	Bilirrubina plasmática, grupo sanguíneo ABO y factor Rh, prueba de Coombs.
Ictericia excesiva no compatible con la edad del recién nacido.	Bilirrubina plasmática o bilirrubina transcutánea.
Bilirrubinemia que aumenta rápido sin etiología definida o recién nacido en fototerapia.	Tipo de sangre y prueba de Coombs, reticulocitos, frotis, bilirrubina total y fracciones (cada 6 a 24 horas según edad y niveles en plasma).
Bilirrubinemia muy elevada o escasa respuesta a fototerapia.	Reticulocitos, solicitar albúmina plasmática, pensar en déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
Nivel elevado de Bilirrubina directa.	Análisis y cultivo de orina, evaluar posible sepsis si está indicado por la historia clínica y examen físico.
Ictericia prolongada (persiste luego de la tercera semana de vida) en especial en recién nacidos no alimentados con pecho.	Bilirrubina total y directa, si la fracción directa está elevada descartar atresia biliar y otras causas de colestasis, revisar cribado de hipotiroidismo y galactosemia, evaluar causas menos frecuentes de ictericia prolongada.

Nota: Panel de pruebas de laboratorio para lactantes ≥ 35 semanas de gestación. Adaptado de *Guía de Práctica Clínica*, (p. 300), por Sociedad Americana de Pediatría, 2004, Pediatría.

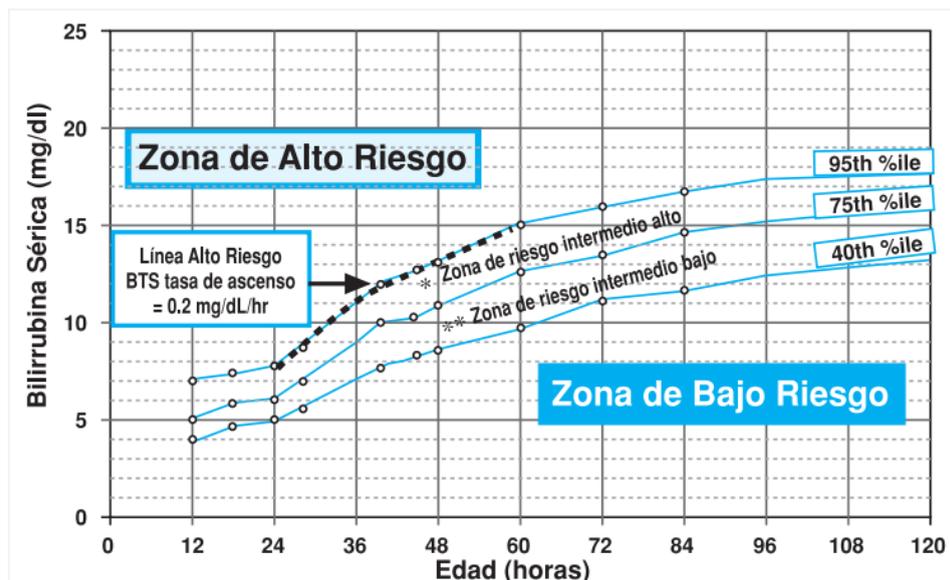
La presencia de dobles enlaces internos en cada uno de los anillos pirrólicos explica la inestabilidad de la molécula por su elevada capacidad oxidable y fotosensible, que sumado a su baja solubilidad, la convierten en una molécula difícilmente manipulable en el laboratorio (López, 2012). Se pueden usar diferentes técnicas analíticas para medir los niveles de bilirrubina sérica total, sus fracciones y metabolitos en suero, orina y heces, como la cuantificación mediante: "reacción diazo", Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), métodos oxidativos, enzimáticos y químicos, espectrofotometría directa y métodos transcutáneos (Madrigal, 2014; Carvajal, 2019).

Los niveles de bilirrubina deben ser interpretados según la edad del lactante en horas, el método que ha demostrado ser más eficaz para predecir el riesgo de hiperbilirrubinemia

severa es la determinación de bilirrubina sérica antes del alta considerando el Normograma de Bhutani, un instrumento de apoyo que clasifica el riesgo en 3 niveles: Riesgo alto (\geq percentil 95) con una tasa de ascenso de 0,2 mg/dL/hr en estos casos se recomienda el empleo de fototerapia intensiva, los pacientes con Riesgo intermedio (alto percentil 75-95, bajo percentil 40-75) se recomienda fototerapia simple continua, excepto en los casos en los que exista además factores de riesgo, en los que se aplicará fototerapia intensiva, y en los casos con Riesgo bajo ($<$ percentil 40) si bien no cumplen con criterios para tratamiento se recomienda control en 24 horas (Ilustración 3). La aplicación de este Nomograma proporciona un abordaje más seguro y racional de los recién nacidos sanos ictericos que están en condiciones de ser dados de alta, principalmente en los neonatos que son dados de alta antes de las 72 horas, con su empleo se pueden evitar estudios más complejos e intervenciones innecesarias en el recién nacido de bajo riesgo (Ceriani, 2009; Asociación Americana de Pediatría, 2004).

Ilustración 3.

Nomograma de Bhutani.



Nota * Riesgo intermedio alto (percentil 75-95), ** Riesgo intermedio bajo (percentil 40-75), Adaptado de *Guía de Práctica Clínica*, (p. 300), por Sociedad Americana de Pediatría, 2004, Pediatría.

Tratamiento:

El objetivo principal del tratamiento es reducir la concentración de bilirrubina circulante o evitar que sus niveles se incrementen. El tratamiento se basa en 3 mecanismos de acción, aplicables según la situación clínica:

Acelerar la excreción de bilirrubina por vías alternas (fototerapia): Mediante la fotoconversión de la molécula de bilirrubina en productos hidrosolubles que pueden ser excretados fácilmente por vía biliar o renal (Ucros y Mejía, 2009). Esta conversión se puede dar por dos mecanismos:

- **Fotoisomerización:** es la vía principal de excreción en la que se producen dos tipos de isómeros: el isómero configuracional denominado 4Z15E, se forma rápidamente, pero su conversión es reversible y su excreción es extremadamente lenta, y el isómero geométrico denominado lumirrubina, que se forma más lentamente, pero la conversión es irreversible, es más soluble en agua por lo que se excreta rápidamente por la bilis y la orina del recién nacido con ictericia (Carvalho, 2001).
- **Fotooxidación:** En un ambiente aeróbico, una porción de la molécula de bilirrubina sufre un proceso de oxidación, lo que genera complejos pirrólicos, solubles en agua y excretados fácilmente en la orina (Carvalho, 2001).

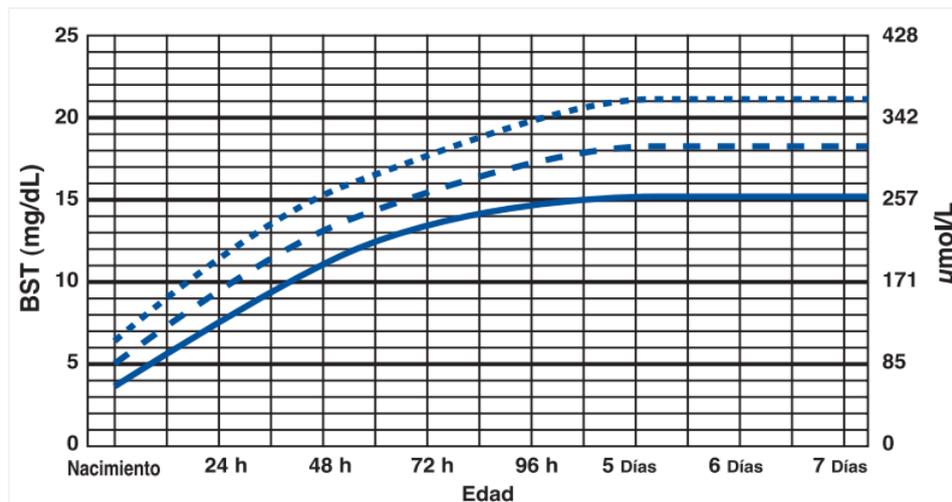
La eficacia de la fototerapia depende de una serie de factores como: concentración inicial, superficie corporal expuesta a la luz, intensidad, dosis, longitud de onda y tipo de luz utilizada. Debido a que la molécula de bilirrubina absorbe luz visible en el rango de 400 - 500 nm, con un pico máximo alrededor de 460 nm, las lámparas con luz predominantemente dentro de la región azul del espectro, entre 460 y 490 nm, son probablemente las más eficaces para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia (Maisels y McDonagh, 2008; Martínez, 2005). Debe revisarse periódicamente la intensidad de irradiación de los diferentes equipos de fototerapia, mediante el uso de un radionómetro, se recomienda realizar mediciones periódicas colocando la sonda de detección bajo el centro de la luz de para evitar errores por

variación espacial (Maisels y McDonagh, 2008; Martínez, 2005; Durán, García y y Sánchez, 2015). Dependiendo de la intensidad empleada se mencionan dos modalidades de Fototerapia; la fototerapia Simple o estándar emplea una irradiación espectral de 8 a 10 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$, su uso se recomienda cuando los niveles de bilirrubina sérica total que se encuentren entre 2 y 3 mg/dL por debajo del intervalo para el cual se recomienda fototerapia intensiva, el descenso esperable es del 10-20% de la cifra inicial. En la fototerapia intensiva se aplica una irradiación espectral es de 30 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ suministrada sobre la mayor área corporal posible mediante el uso de fuentes lumínicas colocadas por encima y por debajo del neonato, lo que ha demostrado provocar un descenso del 30 al 40% de los niveles de bilirrubina en las primeras 24 horas. A fin de aumentar la irradiación y la eficacia, los rayos de luz debe incidir de forma perpendicular a la superficie de la incubadora, colocando las lámparas a una distancia de 10-15 cm del neonato, evitando así la pérdida de eficacia debido al reflejo (Teres y Gallardo, 2014; Martínez, 2005; Asociación Americana de Pediatría, 2004).

El tipo de lámparas más usadas son las fluorescentes blancas (luz de día), turquesa y azul, la luz monocromática azul (azul especial), dispositivos de fibra óptica, luz emitida por diodo y las lámparas halógenas de cuarzo con filamento de tungsteno. Durante este procedimiento es importante proteger los ojos del recién nacido con gafas especiales y dar seguimiento, con la finalidad de determinar reacciones adversas a tiempo y poder modificar el tratamiento, los principales efectos adversos son: síndrome del niño bronceado, exantemas, eritemas, conjuntivitis, fiebre, deshidratación etc. (París et al., 2013; Carvalho, 2001; Maisels y McDonagh, 2008).

Ilustración 4.

Pautas para Fototerapia en neonatos con Ictericia.



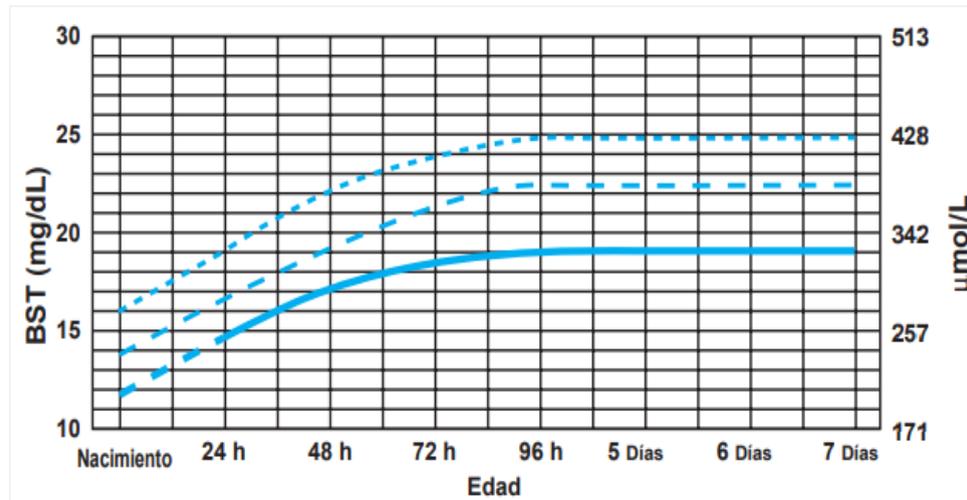
Nota: - - Neonato bajo riesgo (≥ 38 semanas), - - - Neonato de riesgo medio (≥ 38 semanas + factores de riesgo a 35-37 semanas), - - - - Neonato de alto riesgo (35-37 semanas + factores de riesgo).

Adaptado de *Guía de Práctica Clínica*, (p. 302), por Sociedad Americana de Pediatría, 2004, Pediatría

Eliminación de la bilirrubina plasmática (Exanguinotransfusión): Se basa en la eliminación de la bilirrubina del plasma mediante el cambio de la sangre del recién nacido por sangre de un donador compatible, lo que permite la remoción de anticuerpos presentes en el plasma, hemáties parcialmente hemolizados o recubiertos de anticuerpos, corrección de la anemia y sustracción de la Bilirrubina del compartimento intravascular. Este procedimiento se recomienda cuando hay niveles muy altos de Bilirrubina ≥ 20 mg/dl y el tratamiento con fototerapia no resulta efectivo (Ilustración 5) evitando así sus efectos tóxicos en un 50%, principalmente en la incompatibilidad Rh o ABO y otros trastornos hematológicos graves. El volumen de intercambio debe ser dos veces la volemia y se realiza en alícuotas de 10-15 ml en un tiempo máximo de 1,5-2 horas (Asociación Americana de Pediatría, 2004; Guzmán, Tofé y Gómez, 2009). Previo al recambio sanguíneo, se debe colocar al neonato bajo fototerapia intensiva y realizar controles seriados de bilirrubina sérica total (Ceriani, 2009). Es un procedimiento con muchas complicaciones por las potenciales alteraciones hemodinámicas, metabólicas y sepsis; el riesgo de mortalidad es del 0,3%, por lo que su uso es reservado (París et al., 2013; Ucros y Mejía, 2009).

Ilustración 5.

Pautas para Exanguinotransfusión en neonatos con Ictericia.



Nota: - - Neonato bajo riesgo (≥ 38 semanas), -- -- Neonato de riesgo medio (≥ 38 semanas + factores de riesgo a 35-37 semanas), ----- Neonato de alto riesgo (35-37 semanas + factores de riesgo).

Adaptado de *Guía de Práctica Clínica*, (p. 303), por Sociedad Americana de Pediatría, 2004, Pediatría

Tratamiento Farmacológico: Existen diferentes estrategias farmacológicas que administradas de forma profiláctica o combinado al tratamiento principal reduce el tiempo de hospitalización. Fenobarbital, un inductor enzimático que mejora la función del hígado permitiendo la conjugación y excreción de la bilirrubina; su administración debe ser controlada por el potencial desarrollo de adicción, sedación excesiva y efectos metabólicos adversos, por lo que se ha limitado su aplicación a los recién nacidos con déficit de G6PD y SCN. Clofibrato, es un inductor enzimático 3 veces más potente que el Fenobarbital (Ucros y Mejía, 2009; Dennery, P. (2002). La Gammaglobulina está indicada en enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh o ABO, disminuye el tiempo de fototerapia y la necesidad de exanguinotransfusión en un 72% (Rodríguez y Figueras, 2008). Las Metaloproteínas, actúan inhibiendo de forma competitiva la actividad de la enzima Hemo-Oxigenasa, por lo que la producción de bilirrubina se ve disminuida (Ucros y Mejía, 2009; Rodríguez y Figueras, 2008). Seroalbúmina, fija la bilirrubina indirecta libre, indicada antes de la exanguinotransfusión o si existe hipoalbuminemia (Madrigal, 2014).

METODOLOGÍA

La metodología empleada en este estudio se adapta al problema de investigación, objetivos e hipótesis planteadas, necesidades y contexto. El enfoque es de tipo Mixto (basado en datos cuantitativos y datos cualitativos) debido a que los fenómenos estudiados son complejos, por lo que resulta insuficiente un solo enfoque. Se empleó un diseño de investigación no experimental es decir, no existió ninguna intervención por parte del investigador, el cual se limitó a observar los fenómenos tal como se dan en su contexto natural. El alcance es descriptivo y permitió medir la presencia, características y distribución del fenómeno dentro de la muestra de estudio. El tipo de investigación según el período de tiempo es transversal retrospectivo debido a que los datos se recolectaron en un solo momento del tiempo y los fenómenos analizados ocurrieron con anterioridad del inicio del estudio.

Variables:

Son diversas las variables que intervienen en el desarrollo y resolución del cuadro Ictérico en el recién nacido, para esta investigación se han seleccionado las siguientes variables:

Factores de Riesgo asociados a la ictericia neonatal

- Variable dependiente: Desarrollo de Ictericia Neonatal.
- Variables independientes: Sexo, Compatibilidad de grupo sanguíneo, Edad de la madre, Semanas de Gestación, Peso, Enfermedades durante el embarazo, Tipo de parto, Complicaciones en el parto, Tipo de alimentación, Comorbilidad y Trauma obstétrico.

Respuesta al tratamiento

- Variable dependiente: Nivel de Bilirrubina sérica total en el recién nacido.
- Variables independientes: Tipo de tratamiento, Días de tratamiento, Valores de Bilirrubina sérica total pre y post tratamiento, efectos adversos.

Operativización de las variables (ANEXO 1)

Población y muestra:

La población de estudio está conformada por 470 recién nacidos atendidos en el área de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2020. La muestra seleccionada es de tipo no probabilística conformada por 121 recién nacidos diagnosticados con ictericia neonatal, en este periodo de tiempo, que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Historias clínicas que cuenten con la información referente a las variables establecidas en el estudio.
- Recién nacidos con diagnóstico de Ictericia Neonatal (CIE 10 P59).

Criterios de exclusión

- Ictericia clínica sin análisis de laboratorio de bilirrubinas séricas.
- Historias clínicas con datos incompletos y/o con errores tipográficos.

Fuentes de información:

Se utilizaron fuentes de información secundaria, conformadas por las Historias Clínicas de los registros de ingresos y egresos del área de Neonatología del Hospital Vicente Corral Moscoso correspondientes al año 2020, obtenidas a través del departamento de Estadística, previa autorización por parte de la Gerencia y el departamento de Investigación y Docencia del Hospital Vicente Corral Moscoso (**ANEXO 2**).

Aspectos éticos:

El acceso a la información se solicitó de manera formal a la máxima autoridad del establecimiento, respetando los procedimientos y requisitos establecidos según la normativa vigente para su efecto. Se adoptaron medidas para salvaguardar y proteger la confidencialidad de los datos personales de los sujetos de investigación, a través de la anonimización y tratamiento de los datos. Al ser un estudio retrospectivo no experimental no se generó ningún tipo de riesgos de ninguna clase.

Análisis de datos:

La información recolectada referente al recién nacido y la madre fueron tabuladas y codificadas utilizando el software Microsoft Office Excel 2016 y el análisis estadístico se realizó con el software SPSS V.26.0. Para determinar la asociación de las variables estudiadas con el desarrollo de ictericia neonatal se realizaron tablas de contingencia y se aplicó el test estadístico Chi-cuadrado (χ^2), herramienta estadística ampliamente difundida en investigación biomédica (Portelles, 2012). Este test contrasta dos hipótesis, una hipótesis nula o hipótesis de independencia de las variables (H_0) y una hipótesis alternativa o hipótesis de asociación de las variables (H_1), de manera que dimensiona cuánto difieren los valores observados de los valores teóricos, bajo el supuesto de que las variables fuesen independientes entre sí, por lo que el estadístico (χ^2) puede tomar valores entre cero e infinito y no tiene valores negativos, a mayor valor del estadístico, mayor es el grado de asociación entre las variables (H_1 verdadera) (Cerdeja y Villarroel, 2007). Para determinar si este valor es significativo ($p < 0,05$, IC 95%) se construyó una tabla de distribución probabilística considerando los grados de libertad igual a 1, debido a que las variables estudiadas son dicotómicas. La intensidad de esta asociación fue evaluada utilizando el coeficiente de phi ϕ de Pearson, que puede tomar valores [0 - 1] cuanto más lejos esté el coeficiente de cero, más fuerte será la relación entre las dos variables (Prematunga, 2012; Fernández, Baptista, y Hernández, 2014). Las variables que mostraron correlación con la ictericia neonatal fueron analizadas a mayor profundidad mediante gráficos de distribución de frecuencias. La respuesta al tratamiento se analizó mediante el uso de tablas, curvas y gráficos de los niveles de bilirrubina sérica pre y post tratamiento de cada una de las estrategias terapéuticas aplicadas y los efectos adversos se analizaron respecto a cada medida terapéutica.

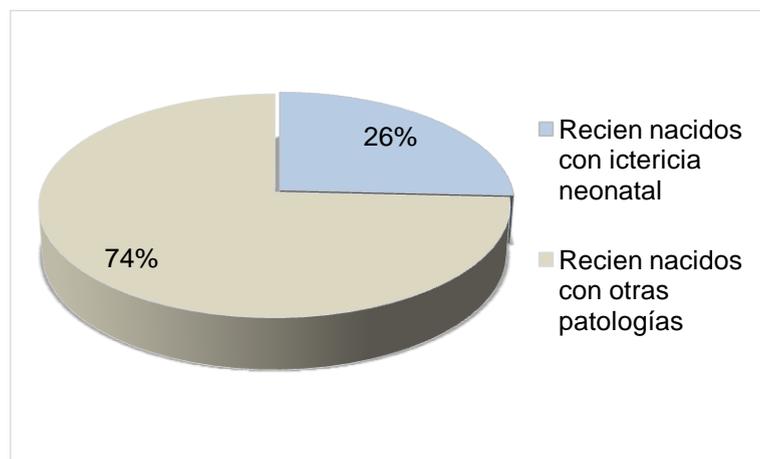
RESULTADOS Y DISCUSIONES

Prevalencia de Ictericia Neonatal:

Del total de 470 recién nacidos atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso durante el año 2020, 121 recién nacidos fueron diagnosticados con ictericia neonatal, lo que representa el 26% (Gráfico 1), es decir aproximadamente 1 de cada 4 recién nacidos presentan este trastorno. Esta proporción es similar a la encontrada por Castro y Dávalos (2017) donde, de los 655 recién nacidos incluidos en su estudio el 23% presentaron ictericia neonatal. La ictericia neonatal constituye un importante problema de salud pública por el alto número de casos reportados y las posibles secuelas en el desarrollo neurológico del recién nacido si no se diagnostican y tratan oportunamente.

Gráfico 1.

Proporción de recién nacidos con Ictericia Neonatal en relación con el total de neonatos atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso, 2020.



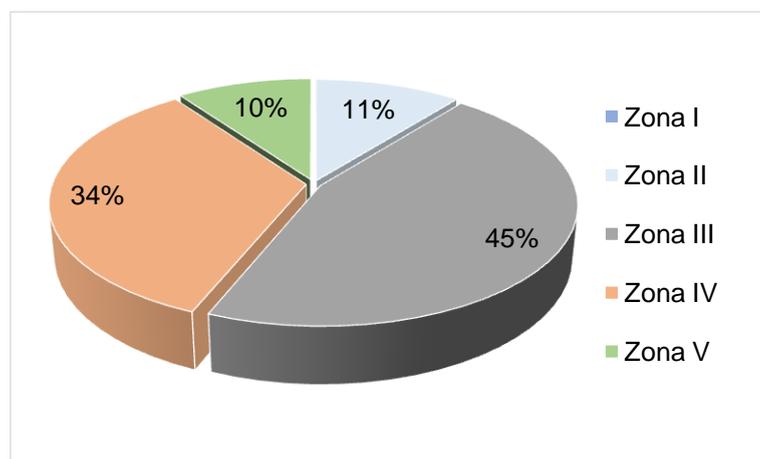
Características clínicas:

Evaluación clínica (Zonas de Kramer): La ictericia es visible cuando los niveles séricos de bilirrubina total superan los 5 mg/dL, según la evaluación clínica por parte del personal médico del Hospital la mayor parte de los recién nacidos presentaron ictericia zona III (45%) y IV (34%) (Gráfico 2), además aproximadamente el 10% de los casos presentaron ictericia

severa zona V, lo que demuestra que una gran proporción de recién nacidos estaban en un alto riesgo de desarrollar un cuadro de encefalopatía bilirrubínica si no se trataban inmediatamente. Estos resultados coinciden con los de Ureña (2016), en su estudio titulado “Relación de escala de Kramer con los valores séricos de bilirrubinas en el diagnóstico de ictericia neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital General Isidro Ayora” donde la mayor parte de los recién nacidos presentaron ictericia en las Zonas III (44%) y IV (31%).

Gráfico 2.

Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Evaluación clínica (Zonas de Kramer).



Concentración de bilirrubina sérica pre tratamiento: El promedio de la concentración sérica de bilirrubina total es de 17,56 mg/dL, donde el 56% de los recién nacidos presentaron concentraciones entre 15-18 mg/dL y el 30% superó los 18 mg/dL (Gráfico 3). Al comparar estos resultados con la evaluación clínica se observa una subestimación de los niveles de Bilirrubina sérica cuando los niveles séricos son ≥ 15 mg/dL y una sobreestimación cuando son menores a este valor (Gráfico 4). En el estudio antes mencionado aproximadamente el 5% de los neonatos presentaron niveles de bilirrubina sérica total superiores a 18 mg/dL, además en alrededor del 23% de los casos no existió relación entre la Zona de Kramer con los valores séricos de bilirrubina. La alta tasa de reingresos a las áreas de Neonatología asociados con este trastorno generalmente se relacionada con una

alta precoz y una incorrecta evaluación del recién nacido lo que genera que los niveles de Bilirrubina sérica total incrementen peligrosamente. La aplicación del Nomograma de Bhutani, puede resultar muy útil ya que permite predecir el riesgo de hiperbilirrubinemia partiendo del nivel de bilirrubina sérica previa al alta (Sánchez et al., 2017).

Gráfico 3.

Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Resultados de laboratorio (BsT).

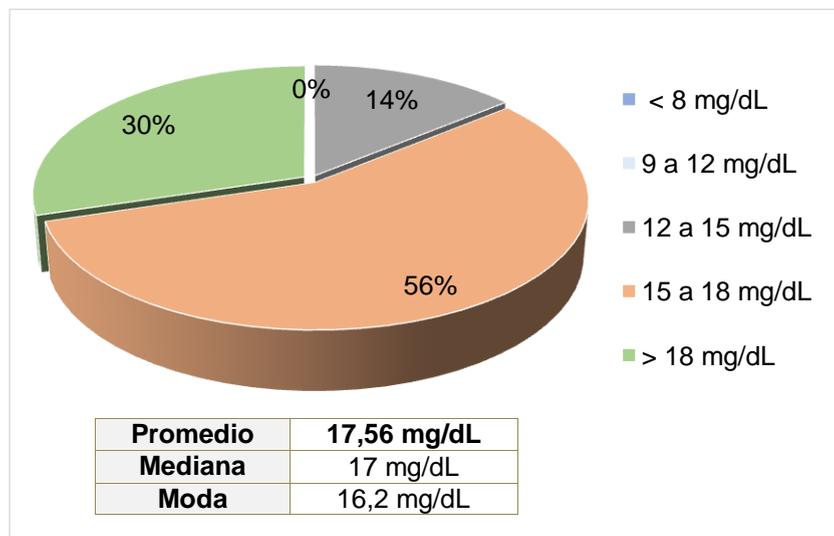
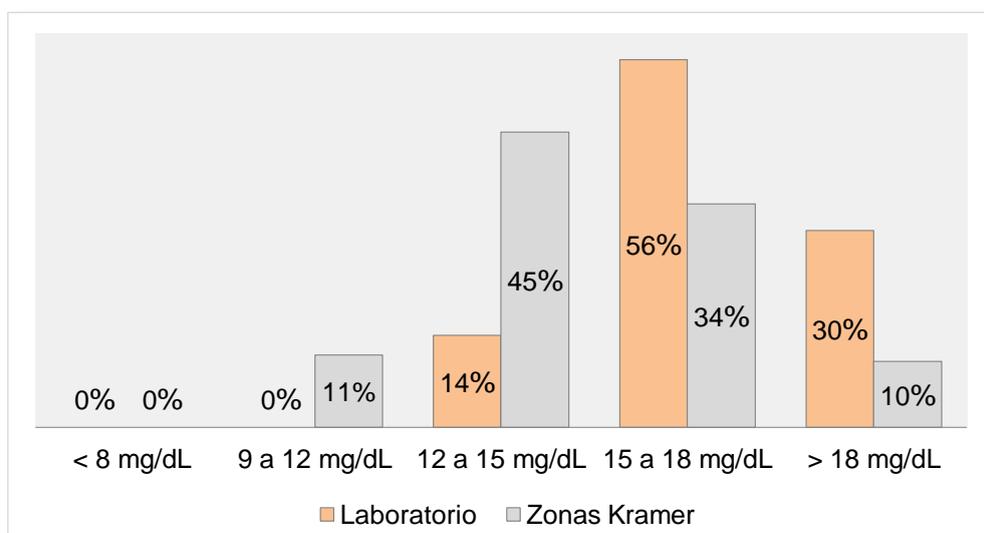


Gráfico 4.

Distribución: Resultados de laboratorio BsT vs Evaluación clínica.



Aunque la evaluación visual proporciona una idea de la concentración de Bilirrubina sérica total, no reemplaza la determinación de Laboratorio y puede conducir a errores, debido a que es subjetiva, depende de la experiencia del personal, además es común que se aprecie menor ictericia en neonatos de piel oscura, policitemia e ictericia precoz (Mazzi, 2005). La Asociación Americana de Pediatría, como la Asociación Española de Pediatría recomiendan el uso de un bilirrubinómetro transcutáneo como método de Screening, una técnica no invasiva, que proporciona información instantánea, de bajo costo y fácil aplicación. Sin embargo, al igual que la evaluación clínica no podría ser usado como una prueba confirmatoria de enfermedad (Alfieri, 2019; Sánchez et al., 2017).

Durante la manipulación de la muestra es importante considerar que la acción de la luz es capaz de destruir en una hora hasta un 50% de la bilirrubina presente, por lo que debe ser procesada lo antes posible y utilizar recipientes adecuados para su recolección y transporte (Ortiz, P. (2014). La técnica de determinación de Bilirrubina sérica Total empleada en el Laboratorio del Hospital Vicente Corral Moscoso, se fundamenta en un método colorimétrico cuantitativo a partir de una reacción diazo. La fracción conjugada (directa) en un medio fuertemente ácido (pH 1), reacciona directamente con el diazorreactivo (3,5-diclorofenil diazonio), produciendo un pigmento color rojo-violáceo (azobilirrubina), la intensidad del color es directamente proporcional a la fracción conjugada de bilirrubina y puede determinarse fotométricamente a 530 nm. Mientras que la fracción no conjugada (indirecta) requiere la presencia de un desarrollador acuoso que posibilite su reacción, de manera que para la determinación de bilirrubina total (conjugada y no conjugada) presente en la muestra, debe agregarse el desarrollador al medio de reacción. La bilirrubina indirecta se calcula por diferencia entre la bilirrubina total (con acelerador) y la directa (sin acelerador) (Hernández, 2019; Carvajal, 2019; Roche, 2022).

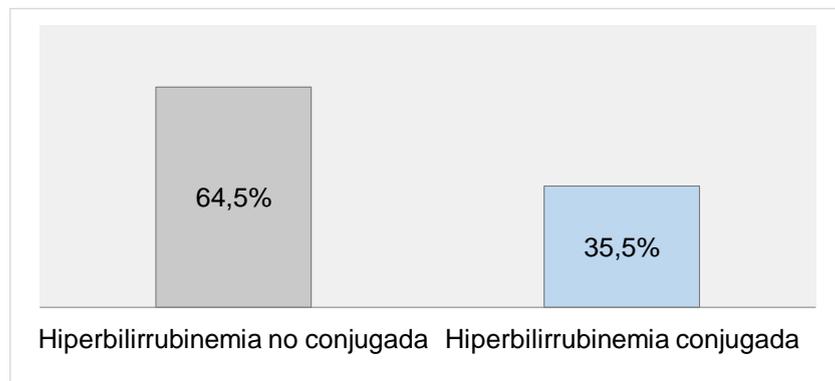
Este método tiene una reproducibilidad aceptable entre laboratorios y es actualmente el método de referencia para la estimación de la bilirrubina por el Instituto de Estándares

Clínicos y de Laboratorio (CLSI), dentro de sus ventajas están: mantiene una sensibilidad óptica incluso a bajas concentraciones de 0,2 mg/L, insensible a altas concentraciones de proteínas, la reacción es lineal hasta 150 mg/L; sin embargo la reacción se ve afectada por cambios de pH. Las muestras hemolizadas no son aceptables, ya que producen resultados anormalmente bajos y las muestras lipémicas pueden generar interferencias. Se han desarrollado métodos más modernos y exactos como la Cromatografía Líquida de Alta Resolución, pero su uso es limitado por su complejidad, costos y no proporciona información adicional en la mayoría de las situaciones clínicas (Ngashangva, Bachu, y Goswami, 2019; Hernández, 2019). En el laboratorio del Hospital la técnica ha sido acoplada a un analizador automatizado, que permite realizar hasta 45 ensayos para un total de 300 muestras por hora, asegurando la reproducibilidad y calidad de los análisis, diseñado para preservar la integridad de la muestra, simplificando los procesos de laboratorio y reduciendo costos (Roche, 2022).

Tipo de Hiperbilirrubinemia: De los 121 casos de ictericia neonatal, 78 casos (64,5%) (Gráfico 5), presentan un predominio de la fracción no conjugada, este tipo de hiperbilirrubinemia pueden relacionarse con una producción excesiva de bilirrubina por hemólisis, deterioro en la captación y conjugación hepática o ser de carácter fisiológico. Mientras que los 43 casos (35,5%) de hiperbilirrubinemia conjugada pueden deberse a una disfunción hepatobiliar que ocasiona una acumulación de bilirrubina conjugada en el hígado y por lo tanto sus niveles en suero se incrementen (Carvajal, 2019). En el estudio de Ortiz (2014), titulado "Ictericia clínica en neonatos y correlación con valores séricos de bilirrubina. Hospital José María Velasco Ibarra" al igual que en esta investigación la mayoría de casos se trataron de hiperbilirrubinemia no conjugada.

Gráfico 5.

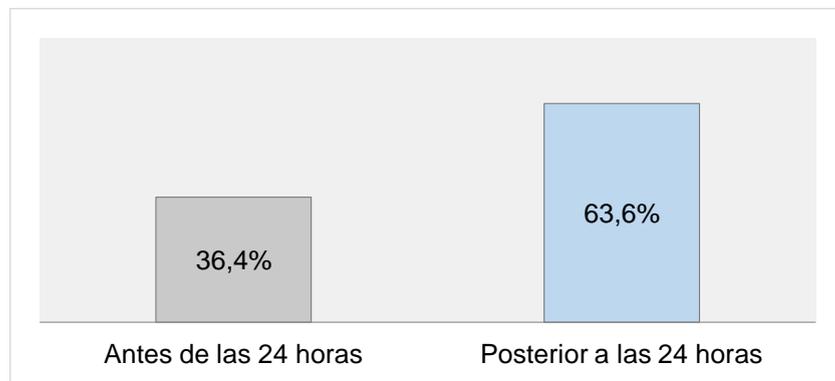
Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Tipo de Hiperbilirrubinemia.



Edad de aparición de la Ictericia: También se recolectó información referente a la edad de aparición de la ictericia en los recién nacidos, donde 44 recién nacidos (36,4%) fueron diagnosticados durante las primeras 24 horas de vida, mientras que el resto de recién nacidos 77 (63,6%) fueron diagnosticados posterior a las 24 horas de nacido (Gráfico 6). Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Pacheco (2017), en su estudio “Caracterización de la ictericia neonatal por subgrupos en el Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito”, donde aproximadamente el 38,5% de los recién nacidos presentaron Ictericia dentro de las primeras 24 horas. De acuerdo al periodo de tiempo desde el nacimiento y la presencia de ictericia se considera patológica aquella que se presenta durante las primeras 24 horas de vida y fisiológica cuando aparece posterior a este periodo de tiempo, en base a este enunciado la mayor parte de los casos se trataron de Ictericia Fisiológica, lo cual tiene relación con lo que la literatura indica, que alrededor del 60% de los recién nacidos presentan este tipo de ictericia (Ucros y Mejía, 2009), sin embargo para una adecuada clasificación es necesario evaluar cada caso en busca de su etiología y analizar el nivel de bilirrubina sérica y sus fracciones.

Gráfico 6.

Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Edad de aparición de la ictericia.



Análisis correlacional

En la Tabla 3 se muestra el análisis estadístico de cada variable independiente incluida en este trabajo con respecto a la variable dependiente que corresponde al desarrollo de Ictericia Neonatal. Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) baja (φ 0,1-0,25), con las variables: Edad Gestacional, Peso del recién nacido, Tipo de parto y Comorbilidad en el recién nacido. Las variables: Enfermedades de la madre durante el Embarazo, Complicaciones en el parto, Traumas obstétricos y Tipo de alimentación mostraron una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) moderada (φ 0,1-0,5), y la variable Compatibilidad de grupo sanguíneo Recién nacido - Madre mostró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) alta (φ 0,1-0,25). No se encontró una relación estadísticamente significativa en las variables Sexo y Edad de la madre ($p > 0.05$).

Tabla 3.

Tabla de contingencia de variables estudiadas como factores asociados al desarrollo de Ictericia neonatal.

			Test Chi cuadrado		
			X ²	Significación aproximada (p)	φ de Pearson
Desarrollo de Ictericia Neonatal	Sexo				
		Femenino	Masculino	0,019	0,891 ^b .
	No	159	190		
	Si	56	65		
	Peso del RN				
		Adecuado	Adecuado	7,105	0,008 ^a .
	No	253	96		
	Si	72	49		0,123 ¹ .
	Edad Gestacional				
		Termino	Pretermino	8,219	0,004 ^a .
	No	238	111		
	Si	65	56		0,132 ¹ .
	Compatibilidad de grupo sanguíneo Recién nacido - Madre				
		Compatible	Incompatible	233,261	0,000 ^a .
	No	349	0		
	Si	52	69		0,704 ³ .
	Edad de la Madre				
		Menor a 25 años	Mayor a 25 años	0,927	0,336 ^b .
	No	164	185		
	Si	63	58		
	Enfermedades de la Madre durante el Embarazo				
		No	Si	71,485	0,000 ^a .
	No	255	94		
	Si	36	85		0,390 ² .
	Tipo de parto				
		Distócico	Eutócico	20,539	0,000 ^a .
	No	221	128		
	Si	48	73		0,209 ¹ .
Complicaciones en el parto					
	No	Si	55,962	0,000 ^a .	
No	242	107			
Si	37	84		0,345 ² .	
Traumas obstétricos					
	No	Si	44,395	0,000 ^a .	
No	338	11			
Si	94	27		0,307 ² .	
Comorbilidad en el RN					
	No	Si	11,281	0,001 ^a .	
No	203	146			
Si	49	72		0,155 ¹ .	
Tipo de alimentación					
	Fórmula/Mixto	Leche materna	33,979	0,000 ^a .	
No	311	38			
Si	80	41		0,269 ² .	

^a. Existe una relación estadísticamente significativa (p<0.05).

^b. No existe una relación estadísticamente significativa (p>0.05).

¹. Intensidad de asociación baja.

². Intensidad de asociación moderada.

³. Intensidad de asociación alta.

La Asociación Americana de Pediatría considera que el pertenecer al género masculino y edad de la madre (>25 años) como factores de riesgo menores para el desarrollo de hiperbilirrubinemia grave.

En esta investigación la distribución del sexo y edad de la madre es similar en los pacientes que desarrollaron ictericia neonatal y los que no, por lo que estadísticamente no se considerara como un factor asociado al desarrollo de esta enfermedad, sin embargo de los 121 recién nacidos con Ictericia Neonatal el 53,7% pertenecen al género masculino, resultados similares a los obtenidos en el estudio realizado por Castro y Dávalos (2014) en el Hospital Regional José Carrasco Arteaga, donde los casos de Ictericia Neonatal presentados en el sexo masculino fue del 53,1%. Aunque las razones son aún desconocidas, varios estudios han informado una mayor prevalencia del género masculino en el Síndrome de Gilbert y la deficiencia (G6PD) lo que explica parcialmente los resultados obtenidos (Galíndez, Carrera, Díaz y Martínez, 2017).

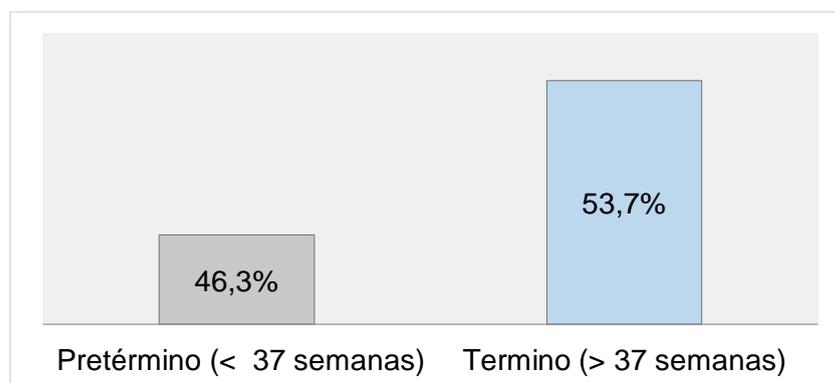
Referente a la Edad de la madre, en esta investigación los recién nacidos que desarrollaron ictericia neonatal de madres mayores a 25 años representan el 47.9%, similar a lo observado por Carrasco (2014), en su estudio titulado "Prevalencia de Ictericia Neonatal y factores asociados en Recién nacidos a término en el Hospital II Ramón Castilla-EsSalud durante el año 2014" donde los casos de madres de esta edad correspondieron al 53%. Existe una relación proporcional entre la edad materna y complicaciones durante la gestación, entre estas se han incluido el aborto espontáneo, muerte fetal, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, parto prematuro, peso del recién nacido no adecuado para la edad gestacional, mayor incidencia de cesáreas etc (Bajana et al., 2018).

Factores asociados a la ictericia neonatal

Edad Gestacional: De los 121 casos de recién nacidos con ictericia neonatal, 56 (46,3%) casos tuvieron un edad gestacional según Capurro menor a 37 semanas considerándose como recién nacido pretérmino, mientras que 65 (53,7%) casos nacieron a término con una edad gestacional igual o mayor a 37 semanas (Gráfico 7). Los resultados obtenidos en este estudio no coinciden con los obtenidos por Banegas y Vicuña (2020), en su estudio titulado “Prevalencia de Ictericia Neonatal y factores asociados en Recién nacidos a término en el Hospital II Ramón Castilla-EsSalud durante el año 2014” donde el 14,5% corresponde a recién nacidos pre término. En particular los recién nacidos pre termino son más propensos a presentar ictericia neonatal debido a la inmadurez hepática (Tamez y Silva, 2014)

Gráfico 7.

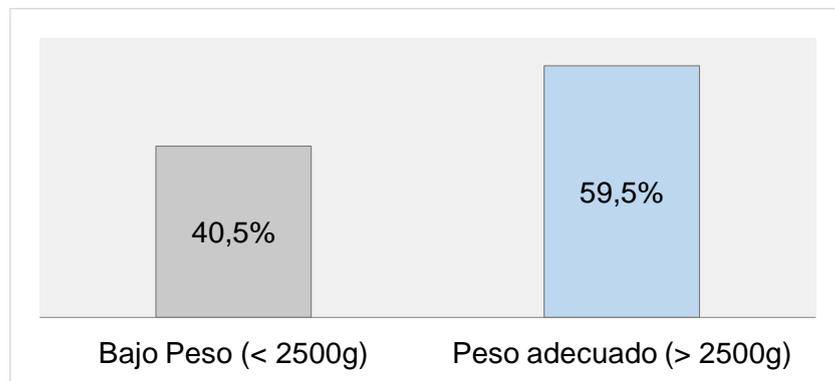
Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Edad Gestacional.



Peso del RN: De los recién nacidos con Ictericia Neonatal 49 (40,5%) casos nacieron con bajo peso, menor a 2500 g, mientras que 72 (59,5%) neonatos nacieron con un peso adecuado (Gráfico 7). Estos resultados no coinciden con los obtenidos por Banegas y Vicuña (2020), donde el 21,4% de los neonatos nacieron con bajo peso. El bajo peso es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad neonatal (Blasco, Cruz, Cogle y Navarro, 2018), esta variable está condicionado por las semanas de gestación del recién nacido por lo que guarda relación con la edad gestacional.

Gráfico 8.

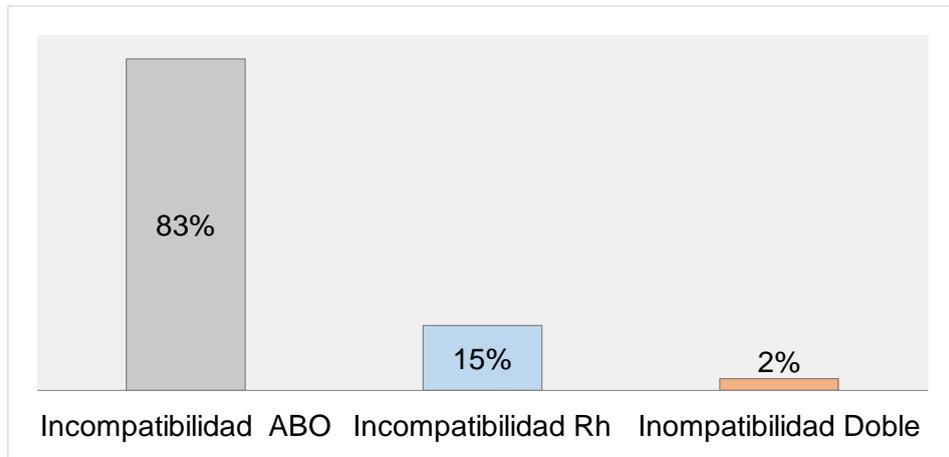
Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Peso del recién nacido.



Incompatibilidad de grupo sanguíneo: De los 69 casos de recién nacidos con Ictericia Neonatal por incompatibilidad sanguínea, 57 (83%) casos fueron de grupo ABO, 11 (15%) de factor Rh y 1 (2%) por incompatibilidad doble (Gráfico 9), la tendencia de esta distribución es similar a la reportada por Tenelema (2021), en su estudio titulado “Incidencia de la incompatibilidad sanguínea ABO/RH materno–fetal en el Hospital General Esmeraldas Sur Delfina Torres de Concha”, donde la incompatibilidad sanguínea de tipo ABO al igual que en esta investigación encabezó la clasificación seguida por la incompatibilidad Rh y por último la mezcla de las dos incompatibilidades. La incompatibilidad de grupo sanguíneo es una de las principales causas de ictericia neonatal patológica, mediante la administración precoz de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es posible disminuir la tasa de hemólisis y por lo tanto la concentración sérica de bilirrubina en el plasma, de esta manera se reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y el tiempo de hospitalización (Kliegman, Geme, Blum, Shah y Tasker, 2020), esta alternativa terapéutica se reservó para los pacientes con incompatibilidad sanguínea Rh.

Gráfico 9.

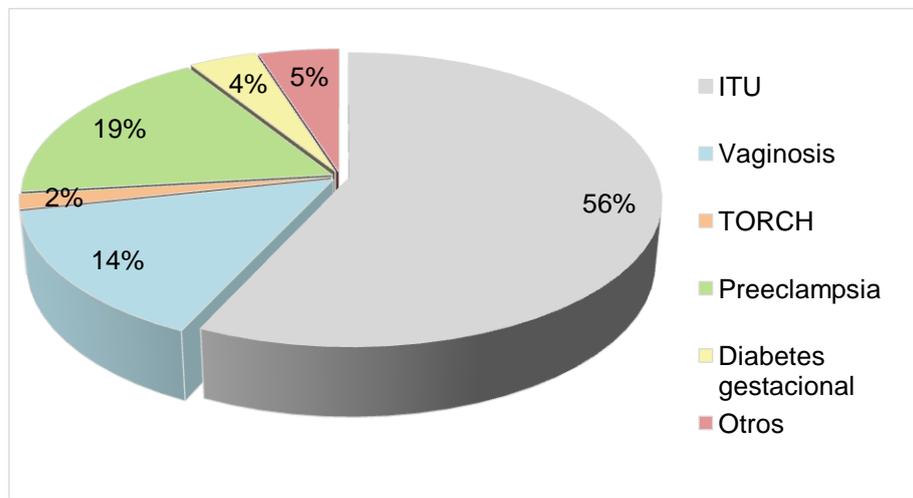
Distribución de los 69 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: tipo de Incompatibilidad sanguínea.



Enfermedades de la Madre durante el Embarazo: 85 madres presentaron enfermedades durante el tercer trimestre del embarazo, los principales antecedentes patológicos determinados en este estudio fueron: infecciones del tracto urinario ITU (56%) y preeclampsia (18%) (Gráfico 10). Vera (2014), en su estudio titulado “Factores asociados conocidos a ictericia neonatal patológica”, los antecedentes patológicos principales fueron ITU y preeclampsia. El diagnóstico de ITU durante el embarazo aumenta el riesgo de parto pre término, bajo peso al nacer y sepsis neonatal, además algunos medicamentos administrados para su tratamiento en el último trimestre pueden generar ictericia neonatal, por ejemplo: Trimetoprim/Sulfametoxazol puede desplazar la bilirrubina de los sitios de unión aumentando el riesgo de Kernicterus. La preeclampsia puede causar desprendimiento de la placenta, restricción de crecimiento y parto pre termino, aumentando el riesgo de que el neonato presente problemas después de nacer (Vargas et al., 2021).

Gráfico 10.

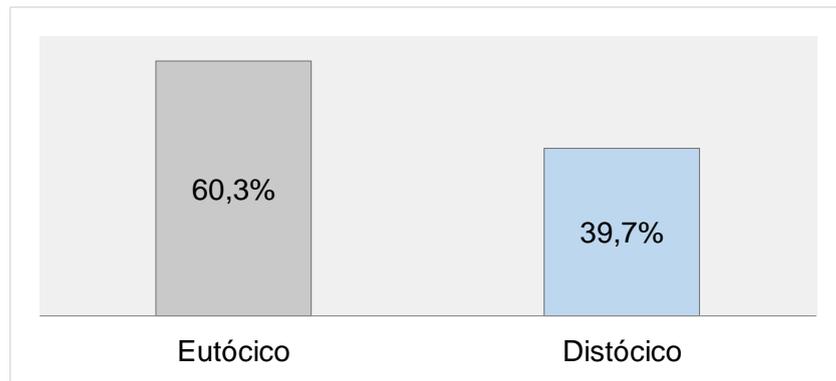
Distribución 85 madres de pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: antecedentes de enfermedades durante el embarazo.



Tipo de parto: De los 121 recién nacidos con diagnóstico de ictericia neonatal, 73 (60,3%) nacieron por parto eutócico, mientras que los 48 (39,7%) restante por parto distócico (Gráfico 11). Estos resultados son similares a los obtenidos por Banegas y Vicuña (2020), donde, de los 187 neonatos con Ictericia el 66,3% corresponden a un parto de tipo eutócico. El personal de salud es responsable de determinar el tipo de parto más conveniente para cada caso en función de las características de la madre y el feto. El parto eutócico o natural es la práctica más común, sin embargo pueden presentarse algunas complicaciones post natales como por ejemplo mayor riesgo de infección principalmente cuando hay ruptura prematura de membranas y lesiones por traumatismos producidos durante el trabajo de parto (Alcaide 2015).

Gráfico 11.

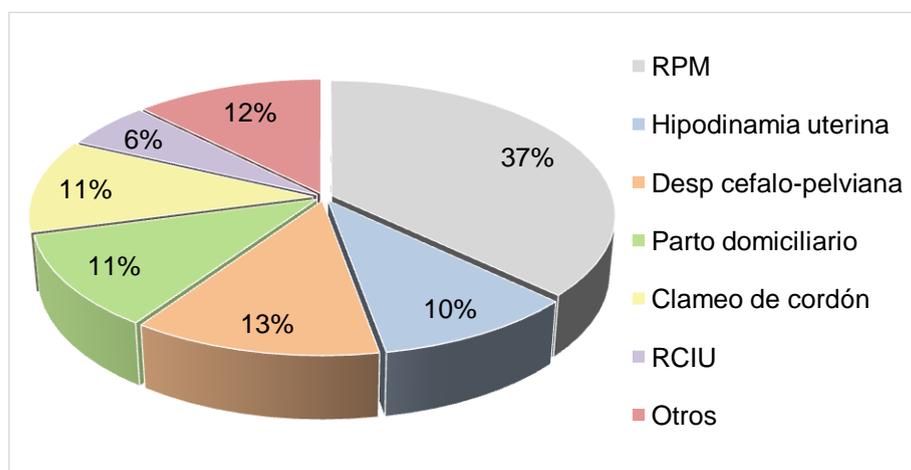
Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Tipo de parto.



Complicaciones durante el parto: De los 84 recién nacidos con diagnóstico de ictericia neonatal que presentaron complicaciones durante el parto, el 37,2% corresponde a ruptura prematura de membranas (RPM), seguido por desproporción céfalo-pélvica (Gráfico 12). Callonza y Karina (2018) en su estudio titulado “Hiperbilirrubinemia y factores asociados en recién nacidos en el Hospital III Es Salud De Juliaca”, aproximadamente el 45,6% de las madres tuvieron el antecedente de RPM. La ruptura prematura de membranas predispone al neonato a un alto riesgo de complicaciones, principalmente sepsis si el tiempo transcurrido es mayor a 18 horas.

Gráfico 12.

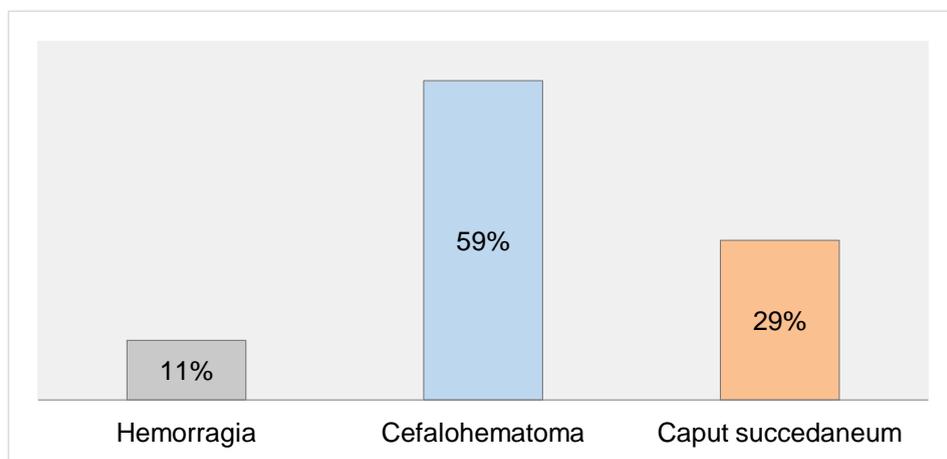
Distribución de los 73 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Complicaciones durante el parto.



Traumas obstétricos: De los 27 recién nacidos con diagnóstico de ictericia neonatal, el principal trauma obstétrico presentado fue: cefalohematoma (59%), seguido por Caput Succedaneum (29%) y en menor proporción Hemorragias (11%) (Gráfico 13). Estos resultados difieren de los reportados por Herrera (2020) en su estudio “Factores materno–perinatales asociados a ictericia del recién nacido en el servicio de Neonatología. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión”, donde el Caput Succedaneum fue el trauma obstétrico más observado, seguido por cefalohematoma. Los cefalohematomas son causa frecuente de hiperbilirrubinemia no conjugada, son resultado de un trauma obstétrico por las fuerzas mecánicas que actúan sobre el feto durante el trabajo del parto, además la magnitud de la masa hemorrágica suele ser proporcional con el nivel de ictericia (Pantoja Arteaga y Mazzi, 2004).

Gráfico 13.

Distribución de los 27 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Traumas obstétricos.

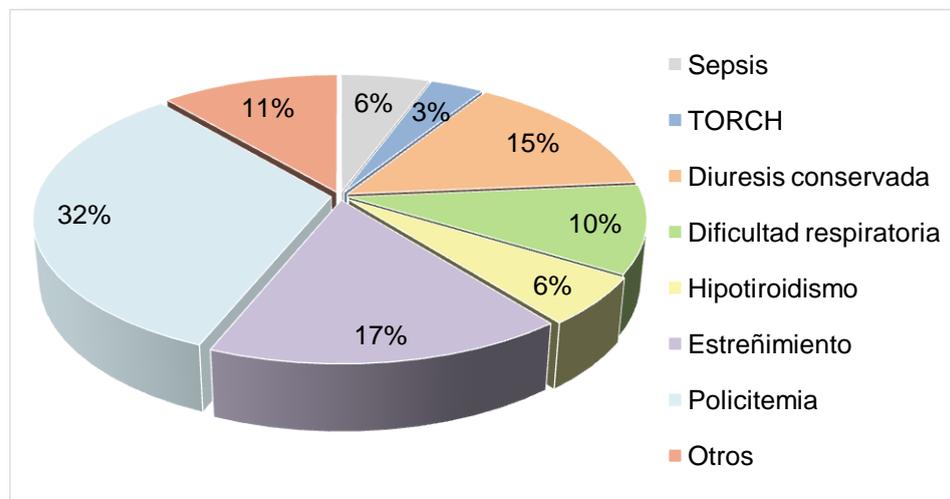


Comorbilidad: De los 72 recién nacidos con diagnóstico de ictericia con patologías asociadas, las principales fueron Policitemia (32%), y Estreñimiento (17%) (Gráfico 14). Estos resultados difieren con los obtenidos por Piedra y Plaza (2021) en su estudio “Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos en el Centro de Salud Carlos Elizalde”, donde la principal patología asociada fue Sepsis, seguida de

Policitemia. En los pacientes con Policitemia el desarrollo de un cuadro de ictericia se presenta secundario a la hemólisis causada por el aumento de glóbulos rojos (Pantoja, 2006). Un aumento del circuito enterohepático puede elevar los niveles séricos de bilirrubina en pacientes con estreñimiento crónico (Mazzi, 2005)

Gráfico 14.

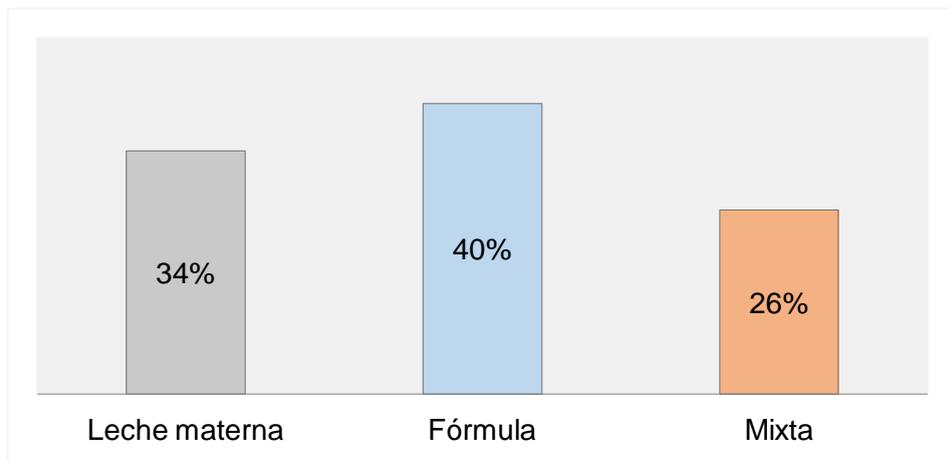
Distribución de los 49 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Comorbilidad.



Tipo de alimentación: Dentro de los casos con ictericia se encontró que 49 recién nacidos recibieron leche de fórmula (40%), 41 lactancia materna exclusiva (34%) y 31 lactancia mixta (26%) (Gráfico 15). En el estudio de Justo (2017) titulado “Prevalencia y factores asociados a ictericia neonatal en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno”, al igual que en esta investigación el tipo de alimentación predominante fue la leche de fórmula (43%), sin embargo a diferencia de los resultados obtenidos la lactancia mixta con el (32%) le sigue en frecuencia y en menor proporción la lactancia materna exclusiva (21%). La leche materna es el alimento ideal para el recién nacido, sin embargo en algunas circunstancias en las que no es posible amamantarlo, se recurre al uso de fórmula para lactantes. Si bien la leche materna es fuente importante de nutrientes y anticuerpos, algunos componentes como: la hormona 3 alfa-20-beta pregnanediol, lipasa y la interleucina IL1 β , pueden afectar el metabolismo de la molécula de bilirrubina (Gartner, 2001).

Gráfico 15.

Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según Tipo de alimentación.

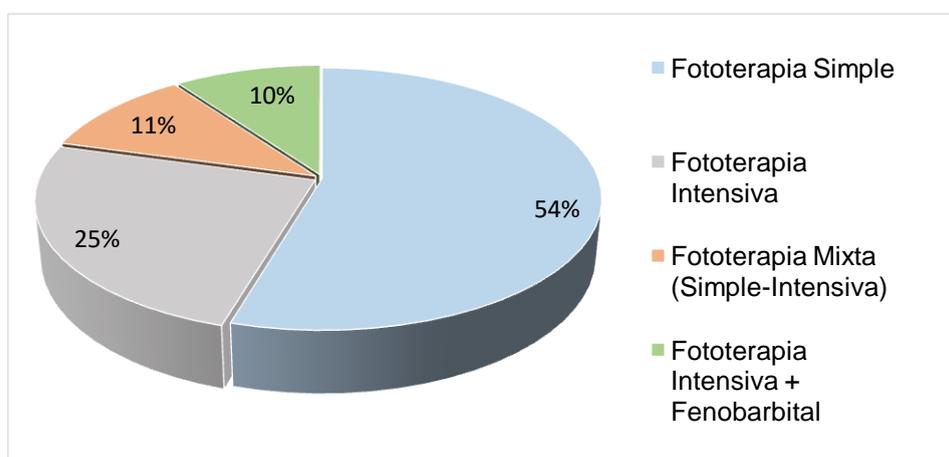


Respuesta al tratamiento

Tipo de tratamiento: En cuanto al tratamiento instaurado, la mayor parte de los recién nacidos recibieron Fototerapia Simple (54%), seguido por Fototerapia Intensiva (25%), Fototerapia Mixta (11%) y Fototerapia Intensiva + Fenobarbital, para la resolución del cuadro (Gráfico 16). Al igual que esta investigación el estudio de Hurtado (2018) el tratamiento empleado en la mayoría de los casos fue fototerapia simple 60,27%.

Gráfico 16.

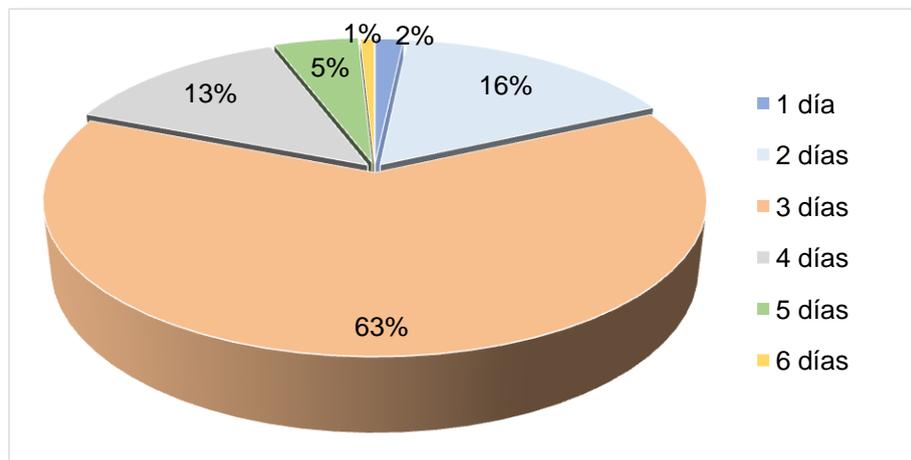
Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Tipo de tratamiento.



De acuerdo a los días de tratamiento aplicado a los neonatos con ictericia la mayoría de casos requirieron alrededor de 3 días para la resolución del cuadro, mientras que la menor recurrencia fue de 1 y 6 días (Gráfico 16), estos resultados coinciden con los de Pacheco (2017) es su estudio. La fototerapia es el tratamiento de elección en el manejo de la ictericia neonatal, el tipo y días de tratamiento se determinan de acuerdo a la gravedad del cuadro icterico y como los neonatos responden durante las primeras sesiones (Durán, García y Sánchez, 2015)

Gráfico 17.

Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Días de tratamiento.



Concentración de bilirrubina sérica post tratamiento: La determinación de bilirrubina sérica total post tratamiento demostró que el 60% de los recién nacidos presentaron concentraciones entre 9 – 12 mg /dL, y ninguno de los recién nacidos superó los 15 mg/dL, lo que demuestra que el riesgo de desarrollar un cuadro de encefalopatía bilirrubínica está controlado. El promedio de bilirrubina sérica total post tratamiento fue de 11,33 mg/dL (Gráfico 18). Al comparar las concentraciones de bilirrubina sérica total pre y post tratamiento se observa un importante descenso (Gráfico 19), la Asociación Americana de Pediatría (2004) menciona que es posible discontinuar la fototerapia cuando el nivel de bilirrubina sérica total se encuentra por debajo de 13 - 14 mg/dL.

Gráfico 18.

Distribución de los 121 pacientes con diagnóstico de Ictericia Neonatal según: Concentración de BsT post tratamiento.

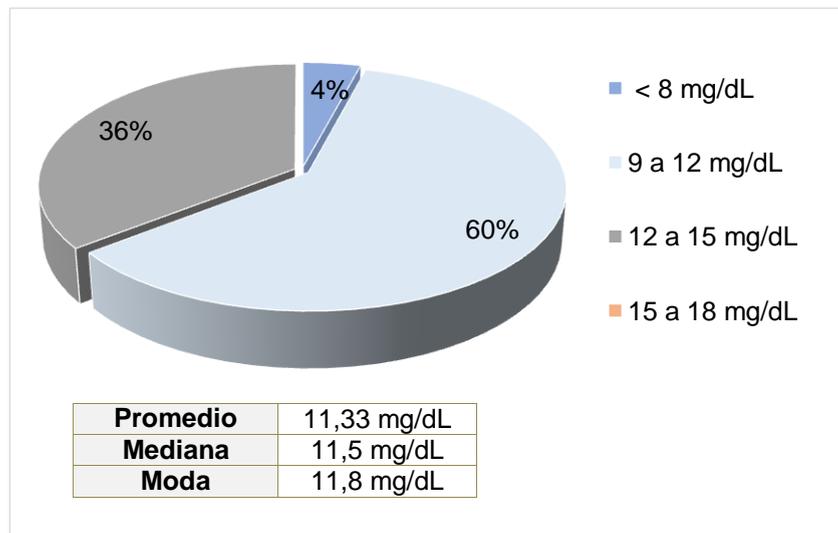
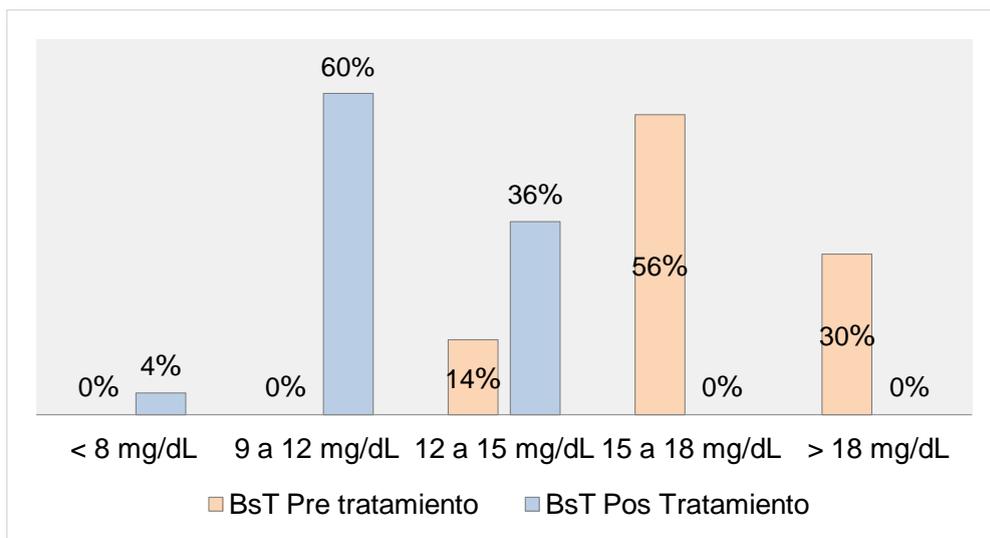


Gráfico 19.

Distribución según Concentración de BsT pre vs post tratamiento.

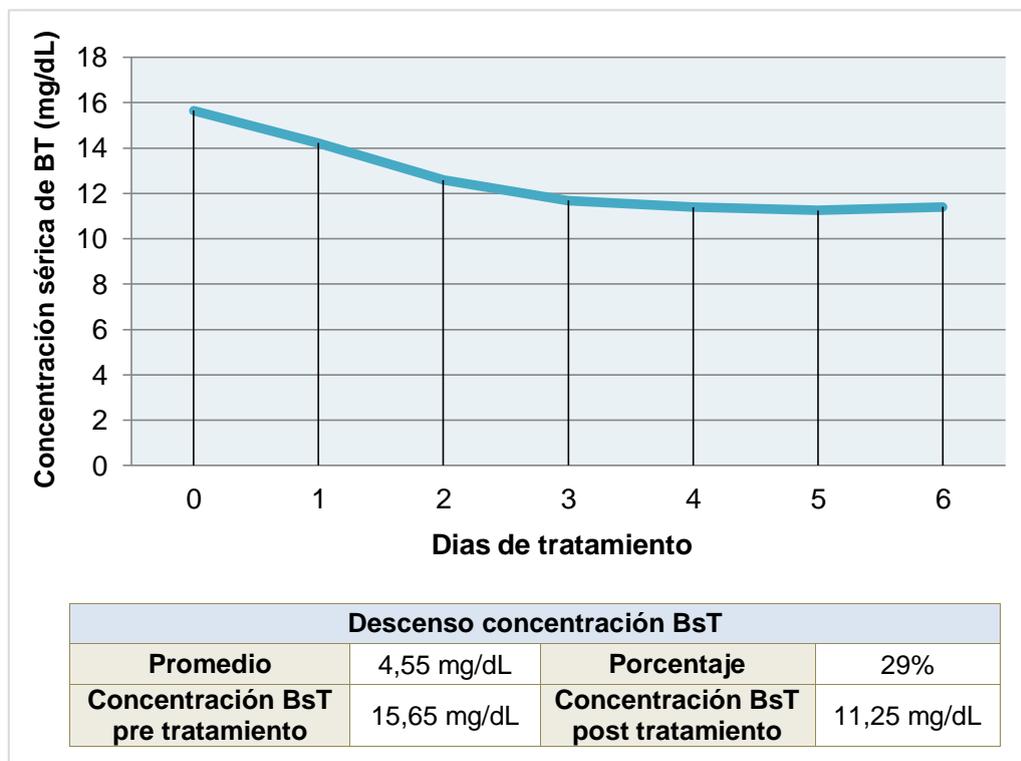


Respuesta al tratamiento con fototerapia simple: El protocolo de manejo de la hiperbilirrubinemia aplicado en el Hospital Vicente Corral Moscoso forma parte del Componente Normativo Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, publicado en el año 2008. El tratamiento con fototerapia simple consistió en colocar al recién nacido en la incubadora a una distancia de 35 cm de las lámparas LED con una intensidad de 22

$\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$, con ciclos de encendido y apagado de la lámpara, asegurando la exposición de la mayor parte de la piel, colocando protección en ojos y genitales. Su aplicación mostró un descenso promedio de 4,55 mg/dL (29%), un porcentaje mayor al descenso esperable según Espinosa, Mellado y Martín, (2020) (10 - 20% de la cifra inicial), esto puede deberse a que la intensidad aplicada es superior a la mencionada por la Asociación Americana de Pediatría (8-10 $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$), la concentración media en la que se decidió su uso fue de 15,65 mg/dL y la concentración alcanzada pos tratamiento fue de 11,25 mg/dL (Gráfico 20).

Gráfico 20.

Respuesta de los 66 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Simple.

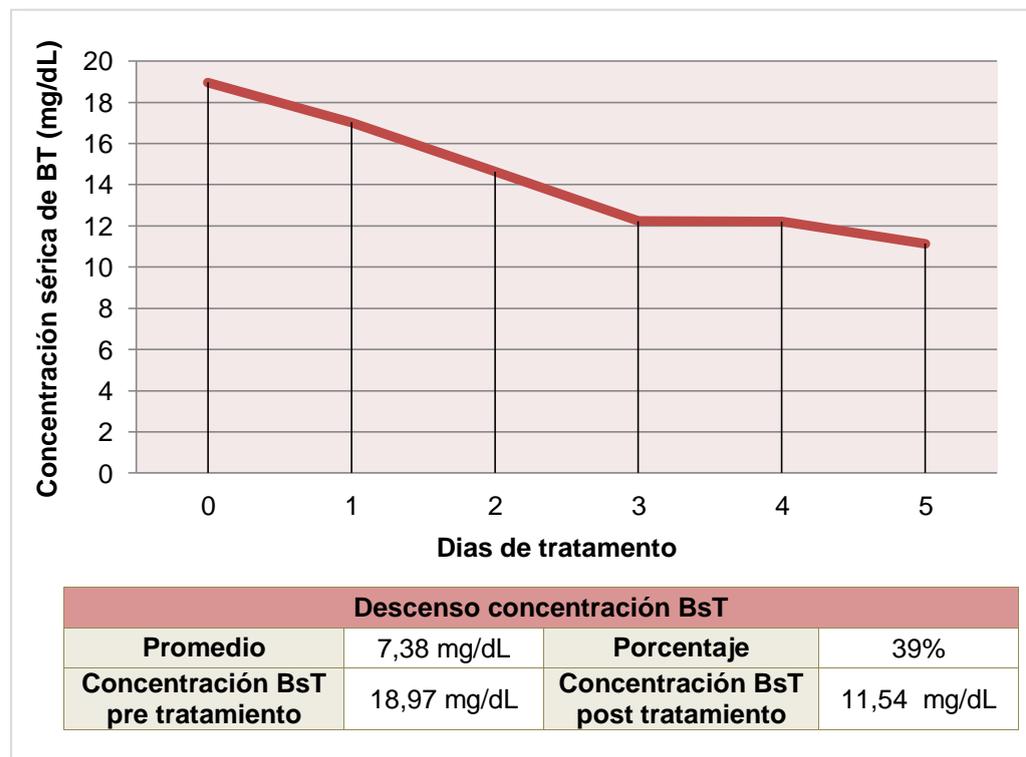


Respuesta al tratamiento con fototerapia intensiva: Los casos de ictericia neonatal severa o que aumentan rápidamente, fueron tratados con fototerapia intensiva para disminuir los niveles de bilirrubina lo antes posible y así reducir la necesidad de exanguinotransfusión y el riesgo de Kernicterus. Para su aplicación, al igual que la Fototerapia simple se utilizaron lámparas LED pero la intensidad empleada fue de 35

$\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$, se puede colocar una fuente lumínica auxiliar debajo del neonato o de la incubadora, la colocación de papel de aluminio o tela blanca a los costados del neonato a fin de reflejar la luz también aumenta la eficacia de la fototerapia (Durán et al., 2015). El descenso promedio observado fue de 7,38 mg/dL (39%), lo que coincide con el descenso esperable según Espinosa et al. (2020) (30 - 40% de la cifra inicial), la concentración media en la que se decidió su uso fue de 18,97 mg/dL y la concentración alcanzada post tratamiento fue de 11,54 mg/dL (Gráfico 21). Nizam et al., (2020) en su estudio titulado “Eficacia de la fototerapia intensiva versus simple en el tratamiento de la ictericia neonatal” al igual que en esta investigación determina que la fototerapia intensiva resultó ser más eficaz que la fototerapia simple en el tratamiento de la ictericia neonatal.

Gráfico 21.

Respuesta de los 30 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Intensiva.

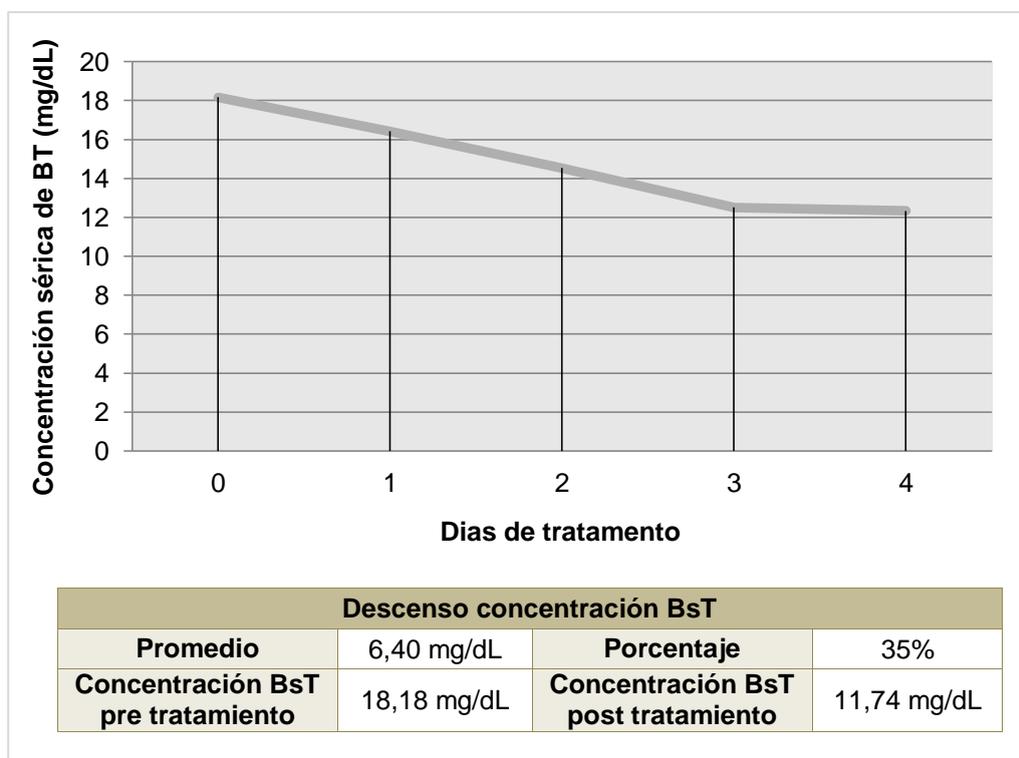


Respuesta al tratamiento con fototerapia mixta: La combinación de los dos tipos de fototerapia mostró un descenso promedio de 6,40 mg/dL (35%), la concentración media en

la que se decidió su uso fue de 18,18 mg/dL y la concentración alcanzada post tratamiento fue de 11,74 mg/dL (Gráfico 22). El cambio del tipo de fototerapia durante el tratamiento se puede determinar por la presencia de una gran cantidad de reacciones adversas o si el neonato no está respondiendo según lo esperado al tratamiento inicial, es por eso que se recomienda realizar seguimiento al menos cada 24 horas (Maisels y McDonagh, 2008).

Gráfico 22.

Respuesta de los 13 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Mixta.



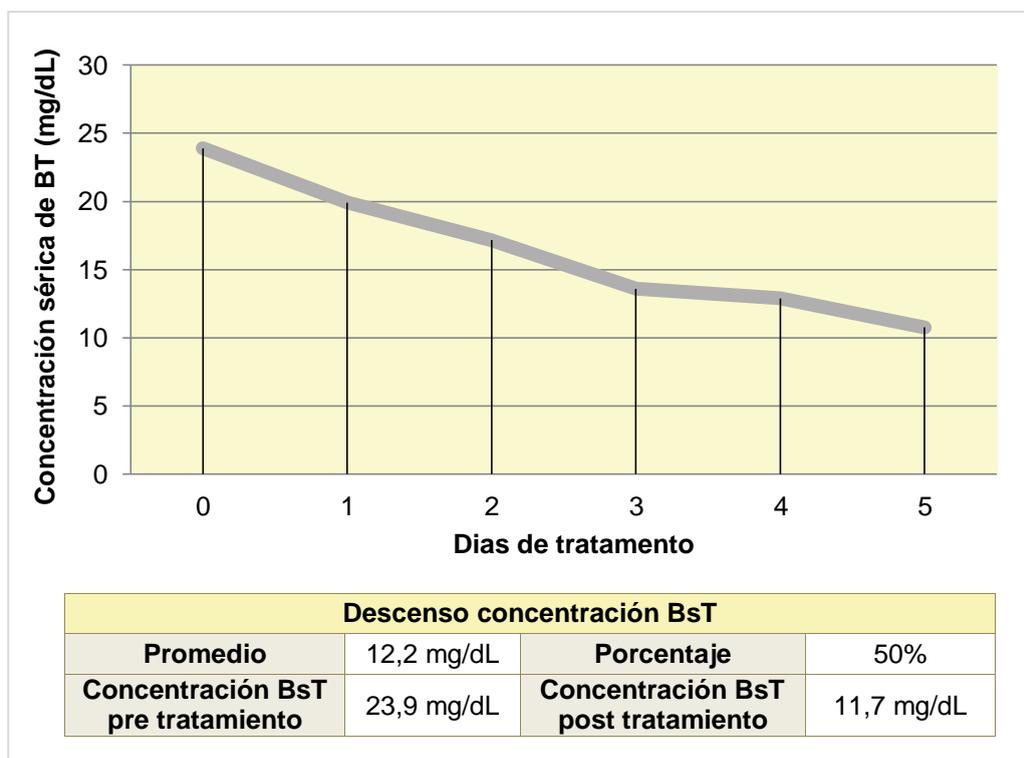
Las fuentes de radiación actualmente disponibles, como tubos fluorescentes, focos halógenos y mantas de fibra óptica, tienen muchas desventajas, como la alta producción de calor y la inestabilidad de la luz de longitud de onda. El uso de diodos emisores de luz (LED) permiten emitir luz de alta intensidad con una banda de longitud de onda estrecha en la región azul del espectro de luz visible correspondiente al espectro de absorción máxima de la bilirrubina (460 - 490 nm), lo que reduce la duración del tratamiento en comparación con la fototerapia convencional (que usa bombillas de cuarzo halógenas) en recién nacidos a

término y prematuros (bajo riesgo) (Meritano, Solana, Conti, Nieto y Colares, 2012; Castro, 2018).

Respuesta al tratamiento con fototerapia Intensiva y Fenobarbital: La administración de inductores hepáticos como el fenobarbital en conjunto con Fototerapia Intensiva, se reservó para pacientes con concentraciones críticas de Bilirrubina sérica total, la concentración media en la que se decidió su uso fue de 23,9 mg/d, el descenso observado fue de 12,20 mg/dL (50%) (Gráfico 23). En el estudio de Cruz (2013) que incluyo a 36 neonatos con ictericia severa que desarrollaron Hipoacusia neurosensorial al 50% se administro fenobarbital. Esta medida terapéutica resultó ser la más efectiva, sin embargo el uso de Fenobarbital debe ser cauteloso ya que provoca depresión neurológica y el riesgo de aspiración alimentaria, principalmente en los recién nacidos pre termino (Rodríguez y Figueras, 2008).

Gráfico 23.

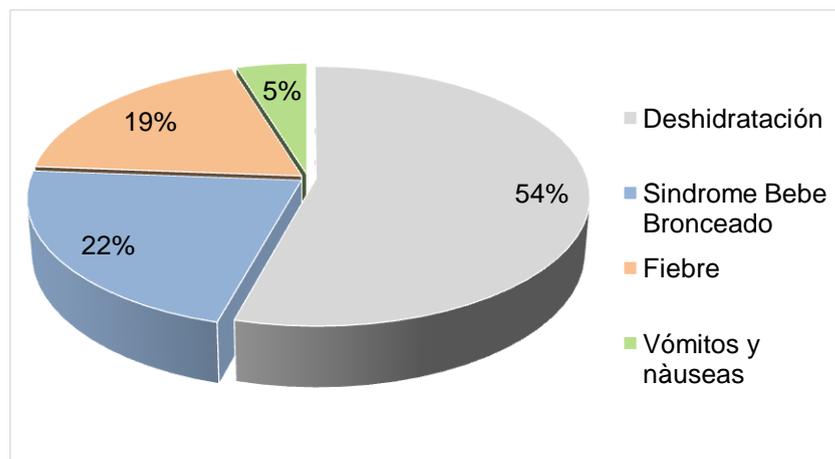
Respuesta de los 12 recién nacidos al tratamiento con Fototerapia Intensiva + Fenobarbital.



Reacciones adversas: Durante su tratamiento los recién nacidos fueron continuamente monitoreados clínicamente y evaluados cada 3 horas (temperatura, nivel de hidratación, estado neurológico y cambio de posición). Las principales reacciones adversas registradas durante su estancia fueron deshidratación (54%) y síndrome de bebé bronceado (22%) (Gráfico 23). A diferencia del estudio de Woodgate (2015) en el que no se registraron RAMs.

Gráfico 24.

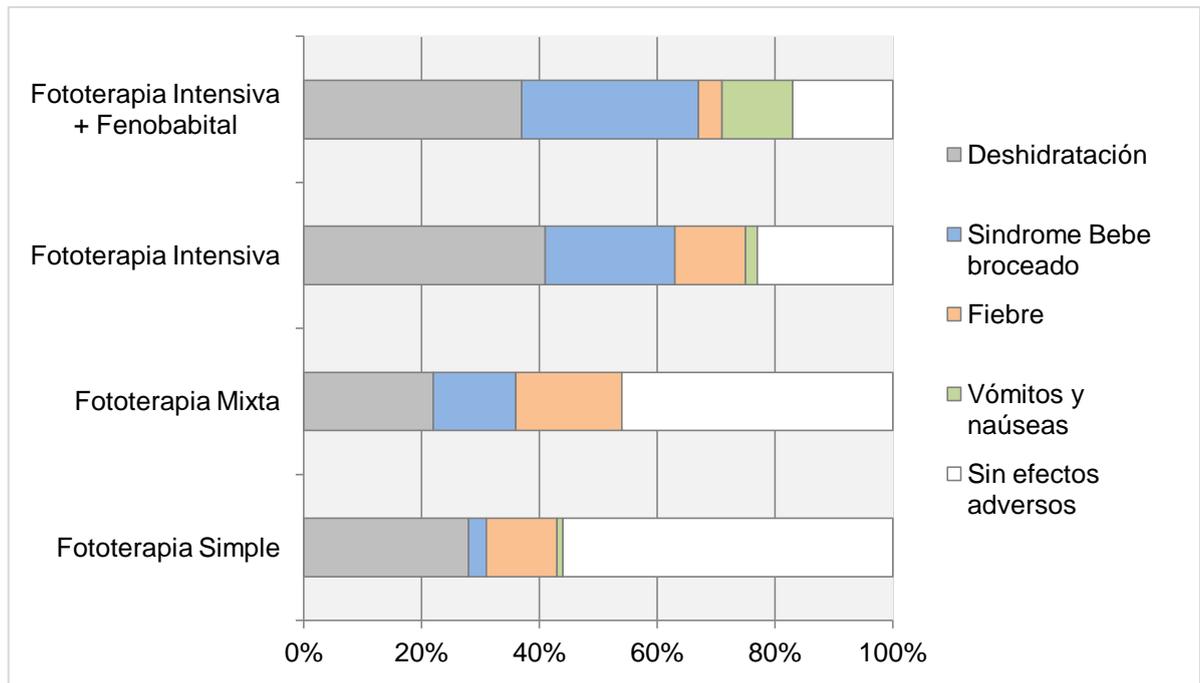
Distribución de los 69 recién nacidos con diagnóstico de Ictericia Neonatal según Reacciones adversas



Al comparar los efectos adversos presentados de acuerdo al tipo de tratamiento administrado, se observa que el tratamiento que mayor número de efectos adversos registró es la combinación de Fototerapia intensiva y Fenobarbital, al igual que en la Fototerapia Intensiva los principales efectos adversos de estos tratamientos son deshidratación y síndrome de bebé bronceado, sin embargo hay un incremento de casos de vómitos y náuseas con la administración de Fenobarbital debido a que este fármaco tiene un efecto depresor neurológico. En la Fototerapia Mixta los principales efectos adversos son la deshidratación y fiebre. El tratamiento que menos efectos adversos presentó fue la Fototerapia Simple (Gráfico 25).

Gráfico 25.

Distribución según Reacciones adversas vs Tipo de tratamiento.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La ictericia neonatal constituye un importante problema de salud pública por la elevada prevalencia encontrada (1 de cada 4 recién nacidos), y el gran número de casos con niveles de bilirrubina sérica total >15 mg/dL en riesgo de desarrollar un cuadro de encefalopatía bilirrubínica, además aproximadamente el 64% de los neonatos fueron diagnosticados posterior a las 24 horas de nacido, lo que tiene relación con la alta tasa de reingresos asociado con este trastorno por un alta precoz y una incorrecta evaluación, se recomienda el uso del nomograma de Bhutani previa al alta.

Durante la evaluación inicial según las zonas de Kramer se observó una subestimación y sobreestimación de los niveles de bilirrubina sérica, se recomienda el uso de un bilirrubinómetro como método de Screening mas objetivo. De acuerdo a los resultados de laboratorio la concentración promedio de bilirrubina sérica total fue de 17,56 mg/dL y el tipo de hiperbilirrubinemia predominante fue no conjugada.

La técnica de laboratorio empleada en el Hospital Vicente Corral Mocosó en la determinación de Bilirrubina sérica Total y sus fracciones, se basa en una reacción colorimétrica diazo, acoplado a un analizador automático, lo que garantiza calidad y reproducibilidad, además esta técnica es aceptada por la CLSI como prueba Gold Stándar en el diagnóstico del recién nacido icterico.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de Ictericia neonatal encontrados en los recién nacidos del Hospital Vicente Corral Mocosó de la ciudad de Cuenca durante el año 2020, fueron: Edad gestacional, Peso del recién nacido, Incompatibilidad de grupo sanguíneo, Enfermedades de la madre durante el embarazo, Tipo de parto y Complicaciones, Traumas obstétricos, Comorbilidad y Tipo de alimentación.

El tratamiento más frecuentemente aplicado fue Fototerapia simple que permitió un descenso promedio de 4,55 mg/dL (29%), la mayor parte de los casos requirieron alrededor de 3 días para la resolución del cuadro. El mayor descenso de la concentración de bilirrubina sérica total (50%) se logró con el empleo de Fototerapia Intensiva en combinación con Fenobarbital, este tratamiento se reservó para los recién nacidos con una alta probabilidad de desarrollar un cuadro de encefalopatía bilirrubínica. La medida terapéutica que reporto mas efectos adversos es la fototerapia simple y el principal efecto adverso registrado fue la deshidratación.

ANEXO 1: Operativización de las variables

Factores de Riesgo asociados a Ictericia Neonatal					
Variable	Definición	Tipo	Clasificación	Categorías	Escala
Desarrollo de Ictericia Neonatal	Manifestación clínica caracterizada por la coloración amarillenta (piel y mucosas), por la acumulación de bilirrubina en el organismo (>5 mg/dL).	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Neonato con Ictericia Neonato sin Ictericia	Si No
Sexo	Características biológicas que definen a los seres humanos como pertenecientes al sexo masculino o femenino	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Fenotipo masculino Fenotipo femenino	Masculino Femenino
Peso	Peso (gramos del recién nacido) valorados al momento del nacimiento.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Bajo peso Peso adecuado	c 2500 g > 2500 g
Edad Gestacional	Semanas de embarazo calculado según Capurro.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Recién nacido pre termino Recién nacido a termino	< 37 semanas ≥ 37 semanas
Compatibilidad de grupo sanguíneo	Compatibilidad sanguínea entre el recién nacido y la Madre de acuerdo a las características de superficie de los glóbulos rojos.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Compatible Incompatible	Si No
Edad de la Madre	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Madre joven Madre adulta	< 25 años > 25 años
Enfermedades durante el embarazo	Diagnostico de enfermedades de la madre durante el tercer trimestre del embarazo.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Antecedentes de enfermedades Ausencia de enfermedades	Si No
Tipo de parto	Forma de terminar la gestación.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Parto natural/vaginal Parto con intervención médica	Eutócico Distócico
Complicaciones en el parto	Complicaciones o imprevistos durante el trabajo de parto.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Parto con complicaciones Parto sin complicaciones	Si No
Traumas obstétricos	Lesiones producidas durante el trabajo de parto	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Presencia de lesiones Ausencia de lesiones	Si No
Comorbilidad	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo.	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Morbilidad asociada Ausencia de morbilidad asociada	Si No
Tipo de alimentación.	Forma de alimentación al recién nacido	Independiente	Cualitativa Dicotómica	Lactancia materna exclusiva Fórmula o Mixta	Leche materna Formula

Respuesta al tratamiento					
Variable	Definición	Tipo	Clasificación	Categorías	Escala
Valores de BsT post tratamiento	Concentración de Bilirrubina sérica total post tratamiento.	Dependiente	Cuantitativa Continua	≤ 8 mg/d 9-12 mg/dL	mg/dL
Valores de BsT pre tratamiento	Concentración de Bilirrubina sérica total pre tratamiento.	Independiente	Cuantitativa Continua	12 – 15 mg/dL 15 – 18 mg/dL > 18 mg/dL	
Descenso de nivel de Bilirrubina sérica total	Porcentaje descenso de la cifra inicial de Bilirrubina serica total.	Independiente	Cuantitativa Continua	Descenso (5%, 10%.....100%)	%
Tipo de tratamiento	Medidas terapéuticas empleadas con la finalidad de curación o el alivio de enfermedades o síntomas.	Independiente	Cualitativa Nominal	Fototerapia tiemple Fototerapia intensiva Fototerapia Mixta Fototerapia intensiva + Fenobarbital	Número de casos
Días de tratamiento	Periodo de tiempo en el que se administró el tratamiento.	Independiente	Cuantitativa Continua	Número de días de tratamiento (1, 2, 3, 4, 5,6...)	Días
Efectos secundarios	Efecto dañino no deseado que resulta de un medicamento u otra intervención, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana.	Independiente	Cualitativa Nominal	Deshidratación Síndrome de Bebé bronceado Fiebre Vómitos y nauseas	Número de casos

ANEXO 2: Carta de interés institucional Hospital Vicente Corral Moscoso



Ministerio de Salud Pública
Hospital Vicente Corral Moscoso

Oficio No. 0149-GHR-2022
Cuenca, 25 de febrero de 2022

Doctora
Angélica María Ochoa Avilés
TUTOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
Presente.

De mi consideración:

Asunto: Carta de interés institucional con protocolo de investigación "FACTORES ASOCIADOS A LA ICTERICIA NEONATAL Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO INSTAURADO, EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO DE LA CIUDAD DE CUENCA, DURANTE EL AÑO 2020"

De mi consideración

Yo MARÍA JOSÉ VÁZQUEZ QUEZADA con CI 0104443916, en calidad de autoridad del HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO, manifiesto que conozco y estoy de acuerdo con la propuesta del protocolo de investigación "FACTORES ASOCIADOS A LA ICTERICIA NEONATAL Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO INSTAURADO, EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL VICENTE CORRAL MOSCOSO DE LA CIUDAD DE CUENCA, DURANTE EL AÑO 2020". Cuya investigadora principal es Samantha Pachar.

Certifico también que se han establecido acuerdos con el investigador para garantizar la confidencialidad de los datos de los individuos, en relación con los registros médicos fuentes de información a los que se autorice su acceso.

Con sentimiento de distinguida consideración

Atentamente,


Mgs. María José Vázquez Quezada
**GERENTE DEL HOSPITAL
VICENTE CORRAL MOSCOSO**

Hospital Vicente Corral Moscoso
GERENCIA
 MINISTERIO
DE SALUD PÚBLICA
Av. 12 de Abril y Los Arupos Cuenca - Ecuador

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta, T., Núñez, D., y Suárez, M. (2003). Anemia hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 22(3), 186-191.
- Alcaide, A. (2015). La atención al parto en España: Cifras para reflexionar sobre un problema. *Dilemata*, (18), 13-26.
- Alfieri, G., Villamayor, R., Genes, L., Arévalos, E., Moreno, S., y Dure, J. (2019). Aplicación del bilirrubinómetro no invasivo en recién nacidos. *Pediatría: Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría*, 46(3), 158-164.
- Arca, G., y Carbonell, X. (2008). Anemia neonatal. *Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. (pp. 362-371).
- Arellano, J. (2019). Fisiopatología y patogenia general del aparato digestivo, *Sisinio de Castro. Manual de Patología General*, (pp. 350-360). Elsevier.
- Asociación Americana de Pediatría. (2004). Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 o más semanas de gestación. *AA Pediatría*, 114(1), 297-316.
- Aspiazu, K., Solano, X., Suqui, E., Suquilanda, F., y Tuquiñagui, L. (2019). Revisión Bibliográfica sobre la Fibrosis Quística. *Revista Estudiantil CEUS (Ciencia Estudiantil Unidad de Salud)*, 1(1), 19-24.
- Bajana, M., Carrasco, A., Zapata, A., Ramírez, K., Cuadro, R., Ramírez, M., ... y Recalde, K. (2018). Asociación de la edad materna con las complicaciones gestacionales. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 13(2), 52-57.
- Banegas, J., y Vicuña, R. (2020). Prevalencia y factores de riesgo asociados a ictericia neonatal en el servicio de neonatología del Hospital Homero Castanier Crespo. Marzo-agosto 2019. (Tesis de licenciatura). Repositorio Institucional Universidad de Cuenca. Recuperado de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/35165>
- Blasco, M., Cruz, M., Cogle, Y., y Navarro, M. (2018). Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *Medisan*, 22(7), 578-599.
- Benítez, H., y Ibarra, B. (2003). Anemias hemolíticas hereditarias: Trastornos de la

- membrana en anemias hemolíticas hereditarias III. Talasemias. *Gaceta Médica de México*, 139(2), 6-11.
- Benjumea, A. (2002). Ictericia colestásica en el recién nacido. *Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría*, (pp. 147-152).
- Campbell, S., y Mena, P. (2019). Hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos, factores de riesgo y secuelas neurológicas. *Revista chilena de Pediatría*, 90(3), 267-274.
- Callonza, C., y Karina, S. (2018). Hiperbilirrubinemia y factores asociados en recién nacidos en el Hospital III Es Salud De Juliaca. agosto 2016 a julio 2017, (Tesis de licenciatura), Universidad Nacional del Altiplano. Recuperado de: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/6481>.
- Carvajal, C. (2019). Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 73-83.
- Carvajal, C. (2019). Bilirrubina: metabolismo, pruebas de laboratorio e hiperbilirrubinemia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 73-83.
- Carvalho, M. (2001). Tratamiento de la ictericia neonatal. *Revista de Pediatría*, 77(1), 71-80.
- Carrasco, S. (2016). Prevalencia de Ictericia Neonatal,(Hiperbilirrubinemia intermedia) y factores asociados en Recién nacidos a término en el Hospital II Ramón Castilla-EsSalud durante el año 2014. Facultad de Medicina (Trabajo de Titulación). Recuperado de: https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/480/Carrasco_s.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Castro, D., y Dávalos, C. (2014). Incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal (Tesis de licenciatura), Universidad del Azuay. Recuperado de: <http://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/3932>
- Castro, J. (2018). Diseño e implementación de una lámpara de fototerapia LED con control de luminosidad para tratamiento de ictericia en neonatos.. Universidad de Piura (Tesis de Posgrado). Recuperado de: <http://repositorio.unp.edu.pe/handle/UNP/1785>
- Casanova, M., y Martín, A. (2012). Policitemia en el recién nacido. *Anales de Pediatría Continuada*. 10(3), 135-141.

- Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. (2020). Ictericia y Kernicterus. *Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo*. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/jaundice/facts.html>
- Cerda, J., y Villarroel, L. (2007). Interpretación del test de Chi-cuadrado (X^2) en investigación pediátrica. *Revista chilena de pediatría*, 78(4), 414-417.
- Ceriani, J. (2009). Hiperbilirrubinemia Neonatal, *Neonatología práctica*. (pp. 916-920).
- Cruz, R. (2013). Hipoacusia neurosensorial e hiperbilirrubinemia neonatal. *Investigación Salud*. (pp. 62-68).
- Covas, M., Medina, M., Ventura, S., Gamero, D., Giuliano, A., Esandi, M., y Alda, E. (2009). Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces. *Archivos argentinos de pediatría*, 107(1), 16-25.
- Demirbas, D., Coelho, A., Rubio, M., y Berry, G.. (2018). Galactosemia Hereditaria. *Metabolismo*, 83, 188-196.
- Denery, P. (2002). Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la ictericia neonatal. *Seminarios Neonatología*. 7(2), 111-119. WB Saunders.
- Devlin, T. (2019). Catabolismo Hemo. *Bioquímica con aplicaciones clínicas*. (pp. 1071-1076). Reverté.
- Dhawan, A., Lawlor, M., Mazariegos, G., McKiernan, P., Squires, J., Strauss, K., y Prasad, S. (2020). Carga de enfermedad del síndrome de Crigler-Najjar: Revisión sistemática y perspectivas futuras. *Revista de gastroenterología y hepatología*, 35 (4), 530-543.
- Díaz, M., García, D., y Ortiz, J. (2019). Hiperbilirrubinemias hereditarias: un diagnóstico diferencial a considerar en ictericia. *Rev. ANACEM*. (pp. 17-26).
- Durán, M., García, J., y Sánchez, A. (2015). Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería universitaria*, 12(1), 41-45.
- Ellizca, K., y Beatriz, K. (2017). Eficacia de la fototerapia Led comparado con la fototerapia convencional para acelerar la reducción de los niveles de bilirrubina en neonatos con ictericia. Universidad Norbert Wiener. Recuperado de: <http://repositorio.uwiener.edu>.

pe/handle/123456789/1305

- Espinosa, E. (2010). El Kernicterus: un viejo diagnóstico y nuevas preocupaciones. *Universidad Militar Nueva Granada*, 10(1), 17-23.
- Espinosa, M., Mellado, R., y Martín, S. (2020). Ictericia neonatal. *Pediatría Integral*, (pp. 147-153).
- Fajardo. (2021). Diagnóstico y tratamiento de ictericia neonatal asociado a incompatibilidad de grupo ABO y factor RH. (Trabajo de titulación). Universidad Católica de Cuenca, Recuperado de: <https://dspace.ucacue.edu.ec/bitstream/ucacue/9712/1/9BT2021-MTI009%20FAJARDO%20MORILLO%20CHRISTIAN%20ANDR%C3%89S.pdf>
- Fernández, C., Baptista, P., y Hernández, R. (2014). El proceso de la Investigación Cualitativa. *Metodología de la Investigación*. (pp. 356-381). Editorial McGraw Hill.
- Ferrier, D. R. (2014). Catabolismo grupo Hemo. *Reseñas ilustradas de Bioquímica* (pp. 653-659). Lippincott Williams y Wilkins.
- Galíndez, A., Carrera, S., Díaz, y Martínez, M. (2017). Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. *Universidad y Salud*, 19(3), 352-358.
- Gallardo, D., Sanguil, P., Cevallos, M., y Rosario, K. (2020). Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal. *RECIAMUC*, 4(3), 216-226.
- García, H. G., Garrote, R., y Molpeceres, E. (2012). Anemias hemolíticas en la infancia. *Pediatría Integral*. (pp. 375-378).
- Gartner, L.(2001). Lactancia materna e ictericia. *Revista de perinatología*, 21 (1), 25-29.
- Guzmán, J. M., Tofé, I., y Gómez, E. (2009). Exanguinotransfusión. *Anales de Pediatría Continuada*, 7(5), 297-302.
- Hernández, Á. (2019). Síntesis y degradación de hemo. Porfiria. Hiperbilirrubinemia. *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*, (pp. 131-140). Elsevier Health Sciences
- Herrera, C. (2020). Factores materno–perinatales asociados a ictericia del recién nacido en el servicio de Neonatología Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Enero-Marzo

- 2019, (Tesis de Posgrado). Universidad Ricardo Palma. Recuperado de: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/3001>
- Hurtado, J. (2018). Ictericia neonatal, factores de riesgo y fototerapia en el Hospital General Julius Doepfner, (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional de Loja. Recuperado de: <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/20503>
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2019). Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios. Obtenido de: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2019/Presentacion%20ECEH_2019.pdf
- Izquierdo, W. T., Calderón, L., y Albornoz, A. (2008). Hiperbilirrubinemia Neonatal *Componente normativo neonatal*, (pp. 132-146). Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Khalid, S., Qadir, M., y Salat, M. (2015). La mejoría espontánea de la pérdida auditiva neurosensorial se desarrolló como una complicación de la hiperbilirrubinemia neonatal. *Revista de la Asociación Médica de Pakistán*. 65(9), 101-121.
- Kliegman, R., Geme, J., Blum, N., Shah, S., y Tasker, R. (Eds.). (2020). Trastornos del Aparado digestivo. *Nelson. Tratado de pediatría* (pp. 953-962) Elsevier Health Sciences.
- Justo, L. (2017). Prevalencia y factores asociados a ictericia neonatal en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno 2016, (Tesis de Posgrado). Universidad Ricardo. Recuperado de: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/3800>
- López, J. (2012). Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia. *Médica sur*, 19(4), 228-234.
- Madrigal, C. (2014). Ictericia Neonatal. *Revista médica de Costa Rica y Centroamerica*. (613), 759 - 763.
- Maisels, M. (2006). Ictericia Neonatal. *Pediatría en revisión*, 27(12), 443-454.
- Maisels, M., y McDonagh, A. (2008). Fototerapia para la ictericia neonatal. *Revista de Medicina de Nueva Inglaterra*, 358(9), 920-928.

- Martínez, J. (2005). El real problema del recién nacido icterico: Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría. *Archivos argentinos de pediatría*, 103(6), 524-532.
- Mathews, C., y Ahern, K. (2002). Metabolismo de los compuestos nitrogenados: aminoácidos, porfirinas y neurotransmisores. *Bioquímica* (pp. 835-876). Pearson Education.
- Mazzi, E. (2005). Hiperbilirrubinemia neonatal. *Revista de la sociedad Boliviana de Pediatría*, 44(1), 26-35.
- Memon, N., Weinberger, B., Hegyi, T., y Aleksunes, L. (2016). Trastornos hereditarios del aclaramiento de bilirrubina. *Investigación pediátrica*, 79(3), 378-386.
- Mendonça, C. (2020). Mecanismo fisiopatológico da Síndrome de Gilbert. *Semana de la Investigación Unidat-Alagoas*, (8).
- Meritano, J., Solana, C., Conti, C., Nieto, R., y Colares, J. (2012). Comparación de la eficacia de la fototerapia convencional con tubos de luz azul vs. LEDs. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá*, 31(2), 57-62.
- Mezquita, M., y Casartelli, M. (2017). Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: *La secuencia sigue vigente en el siglo XXI*. *Pediatría*, 44(2), 153-158.
- Miguel, Ñ. (2018). Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. *Revista Médica Panacea*, 7(2), 63-68.
- Müller, W. (2019). Biosíntesis de los aminoácidos y del hemo. *Bioquímica: Fundamentos para medicina y ciencias de la vida*, (pp. 592-604). Reverte.
- Murray, R, Bender, D., y Botham, K. (2010). Metabolismo Hemo. *Harper: Bioquímica ilustrada*, (pp. 271-284). McGraw-Hill.
- Ngashangva, L., Bachu, V., y Goswami, P. (2019). Desarrollo de nuevos métodos para la determinación de bilirrubina. *Revista de análisis farmacéutico y biomédico*, 162, 272-285.
- Nizam, M., Alvi, A., Hamdani, M., Lalani, A., Sibtain, S., y Bhangar, N. (2020). Eficacia de la

fototerapia intensiva versus simple en el tratamiento de la ictericia neonatal: un metanálisis. *Revista Europea de Pediatría*, 179(6), 865-874.

Organización Panamericana de la Salud. (2021). La salud del recién nacido. Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer, y Reproductiva. Recuperado de: https://www3.paho.org/clap/index.php?option=com_contentyview=articleid=590:la-salud-del-recién-nacidoyltemid=354ylang=en

Ortiz, P. (2014). Ictericia clínica en neonatos y correlación con valores sericos de bilirrubina. Hospital José María Velasco Ibarra. Tena 2010 (Tesis de licenciatura). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Recuperado de: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/3433/1/94T00096.pdf>

Pacheco, W. (2018). Caracterización de la ictericia neonatal por subgrupos en el Hospital Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito en el año 2017 (Tesis de licenciatura). Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Recuperado de: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/14980>

Pantoja, M., Arteaga, R., y Mazzi, E. (2004). Cefalohematoma gigante. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 43(2), 99-100.

Pantoja, M. (2006). Policitemia neonatal e hiperviscosidad. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 45(1), 27-30.

Paris, E., Sánchez, I., Beltramino, D., y Copto, A. (2013). Ictericia Neonatal, *Meneghello Pediatría*. 6(1), 254-261. Médica Panamericana..

Parodi, J., Ibarra, J., Cosimi, J., y Arce, O. (2005). Ictericia neonatal: revisión. *Revista de Posgrado Cátedra de Medicina*, 151(8), 9-16.

Pérez, M., Díez, J., y Leguina, D. (2021). Hiperbilirrubinemia Neonatal. *Manual práctico de clínica pediátrica*, (pp. 340-345).

Pico, M., Alarcón, F., y Alvarado, M. (2019). Causas de ictericia en recién nacidos en el Hospital Provincial Verdi Cevallos Balda de Portoviejo durante el año 2017. *Dominio de las Ciencias*, 5(1), 589-602.

Piedra, J., y Plaza, G. (2021). Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en

- recién nacidos en el Centro de Salud Carlos Elizalde, periodo enero 2019 – diciembre 2020. (Tesis de Bachiller). Universidad de Cuenca. Recuperado de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/36826>
- Piqueras, M., Perianes, V., Arnao, M., y Fierrez, E. (2016). Actualización en anemias hemolíticas. *Medicine Programa de Formación Médica Continuada*, 12(20), 1148-1158.
- Portelles, A.. (2012). El uso de la prueba de Chi cuadrado en las investigaciones biomédicas. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 18(3), 175-176.
- Prematunga, R. (2012). Análisis Correlacional. *Cuidados intensivos Australianos*, 25(3), 195-199.
- Roche. (2022). Inserto Bilirrubina Total y Directa paquete Cobas analizador. *Productos Roche-Hitachi*.
- Rodríguez, J., y Figueras, J. (2008) Ictericia neonatal. *Protocolos de Neonatología. Asociación Española de Pediatría*. (pp. 371-373).
- Romero, D., y de Jesús Hernández, J. (2005). Enfermedad hemolítica del recién nacido. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 43(1), S33-S35.
- Regino, W., Velasco, H., y Sandoval, H. (2009). Papel protector de la bilirrubina en el ser humano. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 24(3), 293-301.
- Sánchez, M., Castellanos, J., Fernández, I., Muñuzuri, A., Gracia, S., Campillo, C., ... y Luna, M. (2017). Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. *Anales de pediatría*, 87(5), 294-301. Elsevier Doyma.
- Santi, M., y Rorke, L. (2018). Kernicterus. *Neuropatología del desarrollo*, (pp. 281-284).
- Strassburg, C. (2010). Síndromes de hiperbilirrubinemia (síndrome de Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson y Rotor) *Mejores prácticas e investigación en gastroenterología clínica*, 24(5), 555-571.
- Soto, P. (2021). Bilirrubina: mecanismos tóxicos de una molécula antioxidante. *Archivos*

Argentinos de Pediatría, (pp. 18-25).

- Tenelema, R. (2021). Incidencia de la incompatibilidad sanguínea ABO/RH materno–fetal en el Hospital General Esmeraldas Sur “Delfina Torres de Concha. (Tesis Doctoral), Universidad Católica de Esmeraldas. Recuperado de: <https://repositorio.pucese.edu.ec/handle/123456789/2411>
- Tamez, R., y Silva, M. (2010). Hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería en la unidad de cuidados intensivos neonatal*. (pp. 197-205). Médica Panamericana
- Teres, F., y Gallardo, M. (2014). Ictericia neonatal. Servicio de Neonatología. Hospital universitario La Paz. *Pediatría Integral*, (pp. 367-374).
- Ucros, S., y Mejía, N. (2009). Ictericia Neonatal. *Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia*. Panamericana: Bogotá. (pp. 65-72).
- Ureña, M. (2016). Relación de escala de Kramer con los valores séricos de bilirrubinas en el diagnóstico de ictericia neonatal neonatal en el servicio de Neonatología del Hospital General Isidro Ayora. [Tesis Pregrado]. Universidad Nacional de Loja. Recuperado de: <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/16602/1/TESIS%20FINAL%20-%20JAIRO.pdf>
- Vargas, R., Placencia, M., Vargas, K., Toapanta, L., Villalobos, N., y Loor, M. (2021). Complicaciones en neonatos hijos de madres con trastornos hipertensivos del embarazo. *Ginecología y obstetricia de México*, 89(7), 509-515.
- Vera, D. (2014). Factores asociados conocidos a ictericia neonatal patológica (Tesis Pregrado]. Universidad de San Martín de Porres. Recuperado de https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/2267/vera_dr.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Villegas, D., Durán, R., Alfonso, A., López De Roux, M., Cortina, L., Vilar, M., y Orbeal, L. (2007). Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Revista Cubana de Pediatría*, 79(4), 5-8.
- Woodgate, P., y Jardine, L. A. (2015). Fototerapia Ictericia neonatal. *BMJ Evidencia Clínica*, (14), 15-19