

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ICTERICIA NEONATAL
EN PACIENTES QUE INGRESARON AL SEVICIO DE PEDIATRÍA
DEL HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA, ISSEMYM DEL 1 DE
ENERO DE 2017 AL 31 DE DICIEMBRE 2018.”**

**HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA
TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
M.C. CARLOS ALBERTO VIRUEGA ROMERO**

**DIRECTOR DE TESIS
MED. ESP. EN PED. ELIZABETH GRACIELA ARIZPE AMADOR**

REVISORES

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021

Contenido

Resumen.....	5
Summary	6
Introducción	7
Marco teórico	8
Metabolismo de la bilirrubina.....	8
Patrón normal de ictericia neonatal.....	9
Encefalopatía por bilirrubina	9
Etiología de la ictericia neonatal.....	10
Ictericia de la leche materna	12
Ictericia por lactancia materna fallida o de inicio temprano.....	12
Ictericia asociada a la prematuréz	13
Ictericia relacionada con sepsis.....	14
Ictericia asociada al trauma obstétrico.....	14
Ictericia temprana.....	15
Ictericia prolongada	16
Ictericia conjugada	16
Evaluación de ictericia neonatal	18
Inspección visual.....	18
Bilirrubinometría transcutánea.....	18
Muestreo de sangre invasiva.....	18
Prevención primaria	19
Planteamiento del problema.....	20
Justificación	20
Objetivos	20
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos	21
Hipótesis	21
Material y métodos	22
Diseño del estudio.....	22
Universo de trabajo	22
Tamaño de la muestra	22
Operacionalización de variables	22
Criterios de selección	23

Casos	23
Controles	23
Metodología	24
Análisis estadístico.....	255
Recursos.....	25
Recursos Humanos.....	25
Recursos Materiales	25
Implicaciones éticas	25
Resultados	26
Tablas y graficas	28
Discusión.....	34
Conclusión	35
Referencias.....	36
Anexo.....	40

Resumen

La ictericia neonatal es uno de los signos clínicos más comunes en recién nacidos. Alrededor del 60% de recién nacidos de término y el 80% de los prematuros desarrollan ictericia en la primera semana de vida y el 10% de los bebés alimentados exclusivamente al seno materno permanecen ictericos hasta 1 mes de edad. La ictericia es la razón más común de ingresos desde el hogar a unidades neonatales. Se recomienda una revisión de todos los bebés con factores predisponentes de ictericia neonatal dentro de las primeras 48 horas de vida y evaluación del nivel de bilirrubina sérica en cualquier lactante con ictericia clínica. Los recién nacidos que presenten algún factor de riesgo deben ser examinados antes del alta. Objetivo: Identificar los factores predisponentes asociados a ictericia neonatal en pacientes que ingresan al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMYM, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018. Material y Métodos: Se realizó un estudio trasversal, observacional y analítico, donde se determinó la frecuencia de presentación de las variables clasificadas como factores predisponentes. Para la recolección de datos se revisaron expedientes clínicos completos e historia clínica neonatal de cada paciente. Resultados: Los factores predisponentes que se asociaron significativamente fueron edad materna mayor de 35 años (OR 0.151 (IC95% 0.042- 0.55); $p=0.004$), incompatibilidad sanguínea (OR 0.183 (IC95% 0.040-0.847); $p=0.03$) y tipo de alimentación mixta (OR 9.36 (IC95% 2.97- 29.45); $p=0.03$) con la ictericia neonatal. Conclusiones: aunque se encontró asociación con algunos factores predisponentes, estos difieren de los encontrados en la literatura, por lo que se aconseja continuar con futuros estudios incluyendo un mayor número de pacientes, con la finalidad de aumentar el tamaño de muestra y con esto obtener resultados más confiables.

Summary

Neonatal jaundice is one of the most common clinical signs in newborns. About 60% of term newborns and 80% of preterm infants develop jaundice in the first week of life, and 10% of exclusively breastfed infants remain jaundiced for up to 1 month. Jaundice is the most common admission diagnosis in neonatal care units. A complete evaluation of all infants with risk factors for neonatal jaundice and serum bilirubin measurement in any infant with clinical jaundice is recommended within the first 48 hours of life. Newborns with any risk factor should be screened before discharge. Objective: To identify the risk factors associated with neonatal jaundice in patients re-admitted to the pediatric service of the Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMYM, from January 1, 2017 to December 31, 2018. Material and Methods: A cross-sectional, observational and analytical study was carried out, where the frequency of presentation of the variables classified as risk factors was determined. For data collection, complete clinical records and neonatal medical history of each patient were reviewed. Results: The risk factors that were significantly associated with neonatal jaundice were maternal age over 35 years (OR 0.151 (CI95% 0.042-0.55); $p = 0.004$), blood incompatibility (OR 0.183 (CI95% 0.040-0.847); $p = 0.03$) and mixed feeding (OR 9.36 (CI95% 2.97-29.45); $p = 0.03$). Conclusions: although an association was found with some risk factors, these differ from those found in the literature, so it is advisable to continue with future studies including a greater number of patients, in order to increase the sample size and with this get more reliable results.

Introducción

La ictericia neonatal es uno de los signos clínicos más comunes en recién nacidos. Se presenta como una coloración amarilla de la piel y la esclerótica en los bebés, lo que indica un nivel elevado de bilirrubina sérica que conduce a la acumulación de bilirrubina en los tejidos, incluida la piel y las mucosas. Es visible a niveles de bilirrubina de alrededor de 90 mmol / litro. La inspección de los ojos es una parte crucial de la evaluación visual de la ictericia.

Alrededor del 60% de recién nacidos de término y el 80% de los prematuros desarrollan ictericia en la primera semana de vida y el 10% de los bebés alimentados exclusivamente al seno materno permanecen ictericos hasta 1 mes de edad.

La ictericia es la razón más común de ingresos desde el hogar a unidades neonatales en Inglaterra para recién nacidos a término a nivel mundial¹. En México no existe una estadística que nos dé un panorama nacional, sin embargo, existen estudios como el de la M.C. Doria, sobre morbilidad neonatal se reporta que durante los 5 años estudiados encontraron que la hiperbilirrubinemia fue el primer lugar de morbilidad, en 366 pacientes (27.4%) de los recién nacidos estudiados.²

La mayoría de los neonatos, desarrollan ictericia en la primera semana de vida y, en la mayoría de los casos, son leves e inofensivos. El punto clave es diferenciar a los pocos neonatos con una ictericia significativa que podría provocar encefalopatía por bilirrubina y kernicterus a la mayoría de los bebés en quienes la ictericia será inofensiva. También es esencial identificar a los recién nacidos con hiperbilirrubinemia conjugada que tengan atresia biliar lo más temprano posible para mejorar el pronóstico.

La guía nacional actual en el Reino Unido del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE)³ recomienda una revisión de todos los bebés con factores predisponentes de ictericia neonatal dentro de las primeras 48 horas de vida y evaluación del nivel de bilirrubina sérica en cualquier lactante con ictericia clínica. Los recién nacidos de término, per se, tienen factores propios de su fisiología que aumentan la susceptibilidad de desarrollar ictericia como alta concentración de hemoglobina, inmadurez del sistema hepático de captación, transporte y conjugación, menor promedio de vida de los eritrocitos neonatales en comparación con los del adulto, aumento del nivel de beta-glucuronidasa en el intestino, liberando más bilirrubina no conjugada para entrar en la circulación enterohepática.

Marco teórico

Metabolismo de la bilirrubina

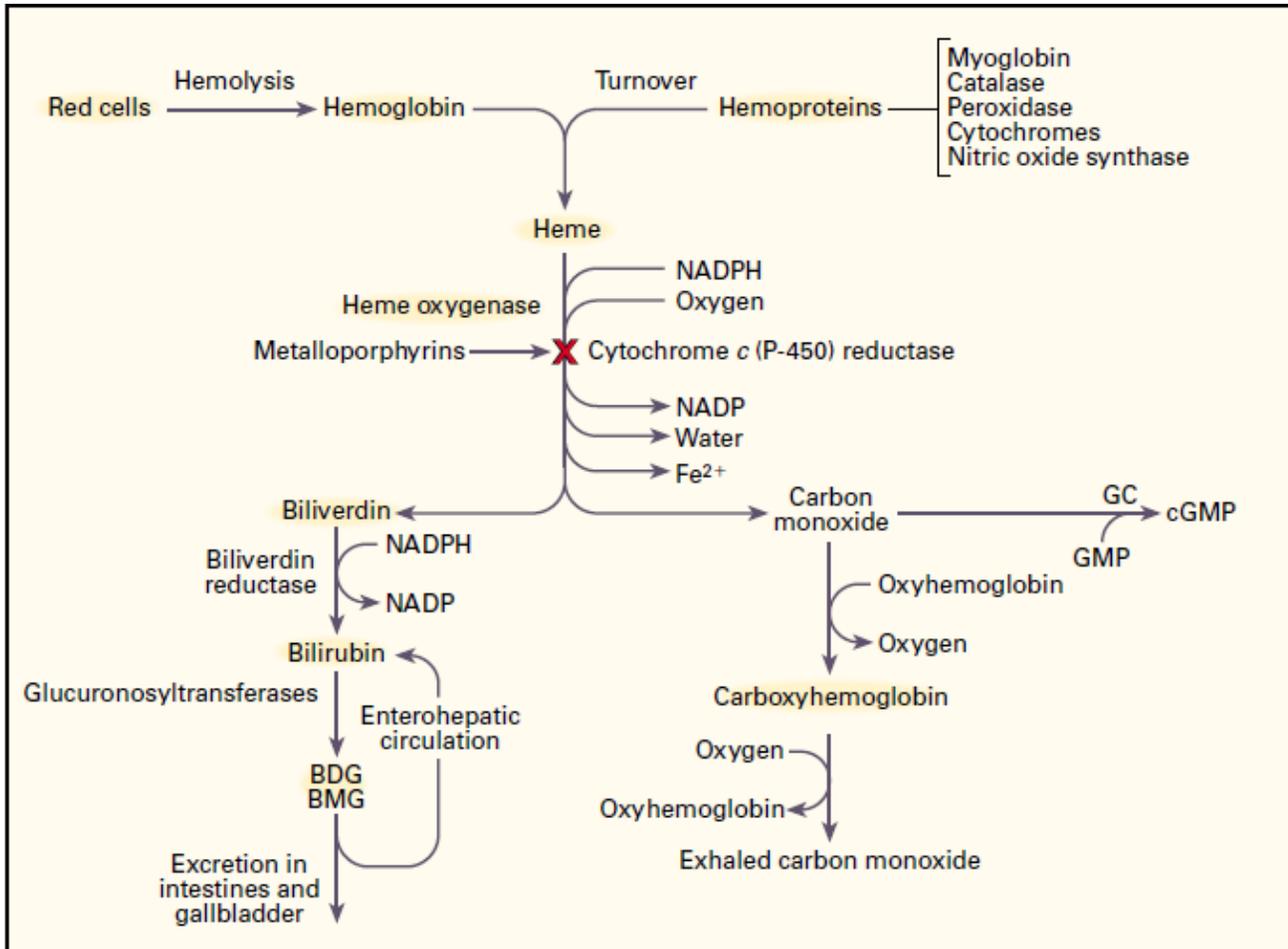


Figura 1. Metabolismo de la bilirrubina (Imagen tomada de Phyllis A. Dennery et al. Neonatal hyperbilirrubinemia. 2001)

En los recién nacidos, la bilirrubina se produce principalmente a partir de la destrucción de los eritrocitos. La hemoglobina, liberada de los glóbulos rojos descompuestos, se somete a un catabolismo en dos etapas dentro del sistema reticuloendotelial, el grupo hemo liberado de la hemoglobina de glóbulos rojos o de otras hemoproteínas se degrada mediante un proceso enzimático que implica hemo oxigenasa, esta es la primera enzima que limita la velocidad en una reacción de dos etapas que requiere de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y oxígeno, y que da como resultado la liberación de hierro y la formación de monóxido de carbono y biliverdina. La biliverdina se reduce a bilirrubina por la enzima biliverdina reductasa. Esta bilirrubina no conjugada o indirecta se transporta en la circulación unida a la albúmina sérica. El monóxido de carbono puede activar la guanilil ciclasa (GC) y conducir a la formación de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). También puede desplazar el oxígeno

de la oxihemoglobina o exhalarse. La bilirrubina que se forma es absorbida por el hígado y conjugada con glucurónidos para formar bilirrubina monoglucurónida o diglucurónida (BMG y BDG, respectivamente), en reacciones catalizadas por uridina difosfato y monofosfato glucuronosiltransferasa. La bilirrubina ahora conjugada es un componente de la bilis que ingresa al intestino a través del sistema biliar. Aunque una proporción de bilirrubina conjugada puede ser hidrolizada por beta-glucuronidasa a bilirrubina no conjugada en el intestino delgado, desde donde se reabsorbe (circulación enterohepática), la mayoría se excreta con las heces. El establecimiento de la motilidad intestinal y un patrón normal de defecación es un componente importante para reducir la carga de bilirrubina de la circulación enterohepática en los primeros días, que es parte de la razón por la cual el apoyo a la lactancia materna es un componente esencial del tratamiento de la ictericia neonatal ⁴.

Patrón normal de ictericia neonatal

La mayoría de los recién nacidos desarrollan ictericia en la primera semana de vida. En los recién nacidos a término, el nivel de bilirrubina sérica alcanza un nivel clínicamente detectable el día 3 o 4. Esto se reduce gradualmente en los próximos días antes de alcanzar el nivel normal de bilirrubina sérica, al final de la segunda semana de vida. Esto generalmente se conoce como ictericia fisiológica. Aunque la ictericia no conjugada prolongada se atribuyó antes principalmente a la llamada "ictericia de la leche materna", en la actualidad se reconoce que muchos de estos casos tienen una explicación genética subyacente⁵.

Encefalopatía por bilirrubina

Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la alteración de la función de la membrana celular, la disminución del potencial de acción, el metabolismo energético alterado y la alteración en la síntesis de neurotransmisores ⁶. La deposición de bilirrubina en el cerebro, notada durante la autopsia de bebés que habían muerto como resultado de toxicidad aguda por bilirrubina, se describió como "kernicterus". Se ha descrito la afectación del tronco encefálico, el hipocampo, el cerebelo, el globo pálido y los núcleos subtalámicos. Esta predisposición anatómica podría estar relacionada con el aumento de la actividad metabólica y el flujo sanguíneo cerebral regional.

La hipoxia, la acidosis, la hipercapnia, la sepsis, las convulsiones y las alteraciones de la barrera hematoencefálica son factores predisponentes coexistentes de toxicidad aguda por bilirrubina ⁷. Los medicamentos que interfieren con la unión de bilirrubina a la albúmina o inhiben la p-glicoproteína están implicados en el aumento del riesgo de encefalopatía aguda por bilirrubina ⁸. Se observó más apoptosis en astrocitos y neuronas menos diferenciadas, lo que indica la importancia de la etapa de desarrollo del cerebro en relación con la toxicidad de la bilirrubina ⁶.

Las características a largo plazo incluyen alteraciones extrapiramidales, pérdida auditiva neurosensorial, deterioro auditivo y parálisis de la mirada hacia arriba. La parálisis cerebral resultante normalmente incluye un grado de atetosis.

Es difícil correlacionar un nivel de bilirrubina sérica específico con el inicio de la neurotoxicidad de la bilirrubina. El informe piloto para el registro de Kernicterus en EU, sugirió que un nivel de bilirrubina > 598 mmol / litro puede tener un efecto profundamente perjudicial ⁹.

Etiología de la ictericia neonatal

En la actualidad, los factores predisponentes que se han asociado con desarrollo de ictericia significativa se pueden dividir por su fisiopatología ¹⁰:

- Producción aumentada de bilirrubina:
 - Enfermedad hemolítica: Isoanticuerpos (incompatibilidad ABO, Rh, anticuerpos menores)
 - Defectos enzimáticos: deficiencia de G6PDH, deficiencia de piruvatocinasa.
 - Defectos estructurales: esferocitosis, eliptocitosis
 - Lesiones asociadas a la vía del nacimiento: cefalohematoma, equimosis
 - Policitemia
- Conjugación inadecuada de bilirrubina
 - Síndrome de Gilbert
 - Síndrome de Crigler-Najjar tipo I y II
 - Ictericia de la leche materna
- Disminución en la excreción de bilirrubina
 - Obstrucción biliar: atresia de vías biliares, quiste de colédoco, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor.
- Misceláneos/mixtos
 - Asiáticos
 - Prematurez
 - Desórdenes metabólicos (hipotiroidismo, galactosemia)
 - Diabetes mellitus

- Infecciones (infecciones de vías urinarias, sepsis)
- Lactancia materna
- Medicamentos

Y también se pueden dividir en maternos, neonatales y perinatales ⁴:

➤ Factores maternos

- Raza o etnia: asiáticos, nativos americanos, griegos
- Comorbilidades durante el embarazo: diabetes mellitus, incompatibilidad ABO, incompatibilidad Rh, uso de oxitocina en soluciones hipotónicas durante el trabajo de parto
- Lactancia materna exclusiva (ictericia de la leche materna, de inicio tardío)

➤ Factores perinatales

- Lesiones asociadas a la vía del nacimiento: cefalohematoma, equimosis
- Infecciones: bacterianas, virales y/o protozoarios

➤ Factores neonatales

- Prematurez
- Factores genéticos: desordenes familiares de la conjugación (Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler–Najjar tipo I y II) otros desórdenes enzimáticos (deficiencia de G6PDH, deficiencia de piruvatocinasa) y defectos en la estructura eritrocitaria (esferocitosis, eliptocitosis)
- Policitemia
- Medicamentos (estreptomicina, cloranfenicol, benzil alcohol, sulfisoxazol)
- Baja ingesta de leche materna (ictericia de la leche materna, de inicio temprano)

Los recién nacidos que presenten algún factor de riesgo deben ser examinados antes del alta. La guía NICE (2016) recomienda que se realice un segundo examen clínico antes de las 48 horas de vida. ³

Una historia familiar detallada y el examen clínico son extremadamente importantes en todos los bebés con ictericia para comprender la posible fisiopatología. Las investigaciones apropiadas pueden identificar condiciones tratables de manera temprana (por ejemplo, isoimmunización, sepsis, atresia biliar) y mejorar el resultado.

Ictericia de la leche materna

Hasta un tercio de los neonatos amamantados exclusivamente, permanecen ictericos al final de las 2 semanas de vida; y este grupo constituye a la mayoría de las referencias al hospital.

Por lo general, se presenta después de los primeros 3 a 5 días de vida, con un máximo de 2 semanas después del nacimiento, y disminuye progresivamente a niveles normales durante 3 a 12 semanas ^{11,12}.

En la ictericia de la leche materna, los lactantes suelen tener niveles de bilirrubina total (BT) >5 mg / dL (86 micromol / L) durante varias semanas después del parto ¹².

Aunque la hiperbilirrubinemia es generalmente leve y puede que no requiera intervención, debe monitorearse para asegurarse de que no esté conjugada y no aumente.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar por qué los bebés alimentados con leche materna tienen más probabilidades de tener ictericia en los primeros 7 a 10 días que aquellos alimentados con fórmula. El primer mecanismo sugerido por Arias y Gartner ¹³, es la presencia de un esteroide progestacional, 3(α) 20(β) pregnandiol en la leche materna. Se demostró que este esteroide inhibe la conjugación de bilirrubina in vitro.

La beta-glucuronidasa está presente en la leche materna y puede causar niveles aumentados de bilirrubina no conjugada que ingresa a la circulación enterohepática desde el intestino ¹⁴. En el útero, esto facilita la eliminación de bilirrubina a través de la placenta. Sin embargo, después del nacimiento, la circulación enterohepática de la bilirrubina retrasa el aclaramiento de la bilirrubina ¹⁵. La flora intestinal alterada en lactantes amamantados también se ha visto implicada en la reducción de la conversión de glucurónidos de bilirrubina en urobilinoídes ¹⁶.

Otro mecanismo que se ha propuesto es la mutación polimórfica del gen UGT1A1. En un estudio japonés de 170 recién nacidos con ictericia por la leche materna, la mitad de los bebés eran homocigotos para el genotipo UGT1A1 * 6¹⁷. Estos bebés tenían BT más alta que los bebés con otros genotipos.

El diagnóstico de ictericia de la leche materna solo puede hacerse después de excluir otras causas posibles.

Ictericia por lactancia materna fallida o de inicio temprano

La ictericia por la leche materna debe distinguirse de la ictericia por lactancia materna fallida (ingesta subóptima o relacionada con la inanición), que se produce dentro de los primeros siete días de vida (inicio temprano). La falla de la lactancia conduce a una ingesta inadecuada con una pérdida significativa de peso y de líquidos que produce hipovolemia. Esto causa

hiperbilirrubinemia y, en algunos casos, hipernatremia definida como sodio sérico > 150 mEq / l. La disminución de la ingesta también causa una eliminación más lenta de la bilirrubina y un aumento de la circulación enterohepática que contribuye a un aumento de la BT.

La lactancia materna subóptima en comparación con la alimentación con fórmula se asocia con un mayor riesgo de ictericia y kernicterus.

En una revisión de casos del registro piloto de Kernicterus, 59 de 61 lactantes con kernicterus fueron amamantados exclusivamente ¹⁸.

El mecanismo principal para el aumento de la probabilidad de kernicterus e ictericia con la lactancia materna versus la alimentación con fórmula es el hecho de no iniciar con éxito la lactancia materna en lugar de un efecto directo de la leche materna. Bhutani et al, demostraron en un estudio que la BT solo era ligeramente superior en la lactancia materna con éxito en comparación con los lactantes alimentados con fórmula ¹⁹.

Un análisis realizado del registro estadounidense de kernicterus, identificó los siguientes factores predictores de fracaso de la lactancia en neonatos con kernicterus ²⁰.

- Educación inadecuada de médicos y consultores de lactancia.
- Inadecuada documentación del apego al seno materno
- Medición inadecuada de lactopoyesis.
- Registro inadecuado de la producción de orina y cambios en el patrón de las heces.

Además, las complicaciones maternas de la lactancia, como la ingurgitación, los pezones agrietados y la fatiga, y los factores neonatales, como la succión ineficaz, pueden no abordarse adecuadamente antes del alta hospitalaria y dar lugar a una lactancia materna ineficaz.

Ictericia asociada a la prematurez

Los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de ictericia grave con o sin neurotoxicidad inducida por bilirrubina que los recién nacidos a término, principalmente debido a la mayor producción de bilirrubina, inmadurez hepática en la captación y conjugación de bilirrubina y aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina debido a la inmadurez intestinal y al retraso en la alimentación enteral ^{21,22}.

Aunque este riesgo disminuye con el aumento de la edad gestacional, incluso los prematuros tardíos tienen un mayor riesgo de ictericia grave y neurotoxicidad, ya que es más probable que experimenten dificultades para establecer una lactancia exitosa. Pueden no vaciar completamente el seno debido al aumento de la somnolencia, fatiga y / o la dificultad para mantener un acoplamiento adecuado debido a que su coordinación y los mecanismos de la deglución no están completamente maduros ²³.

El reconocimiento de que los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de toxicidad por bilirrubina ha dado lugar a escalas que orientan a una intervención más temprana con base en su peso al nacer o una edad gestacional. La guía NICE del Reino Unido (24) sobre la ictericia neonatal recomienda umbrales de tratamiento que son específicos por semana de edad gestacional para bebés de menos de 38 semanas de gestación.

Proporciona un gráfico ajustable (Figura 2) con umbrales para fototerapia y exanguinotransfusión.

Ictericia relacionada con sepsis

La sepsis predispone a los individuos a una ictericia grave debido a una combinación de destrucción excesiva de glóbulos rojos y disfunción hepatocelular, incluida la estasis biliar intrahepática.²⁵ El mecanismo no se conoce exactamente; sin embargo, una teoría sugiere que el aumento del estrés oxidativo debido a la sepsis daña los glóbulos rojos neonatales que son susceptibles a lesiones celulares²⁶.

Ictericia asociada al trauma obstétrico

Los bebés con hematomas relacionados con traumatismo durante el parto, cefalohematoma y que nacen tras un pinzamiento tardío del cordón umbilical deben vigilarse cuidadosamente ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar ictericia, por secuestro de eritrocitos y hemólisis sucesiva o policitemia, respectivamente²⁷.

Baby's name _____ Date of birth _____
 Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____

28 weeks gestation

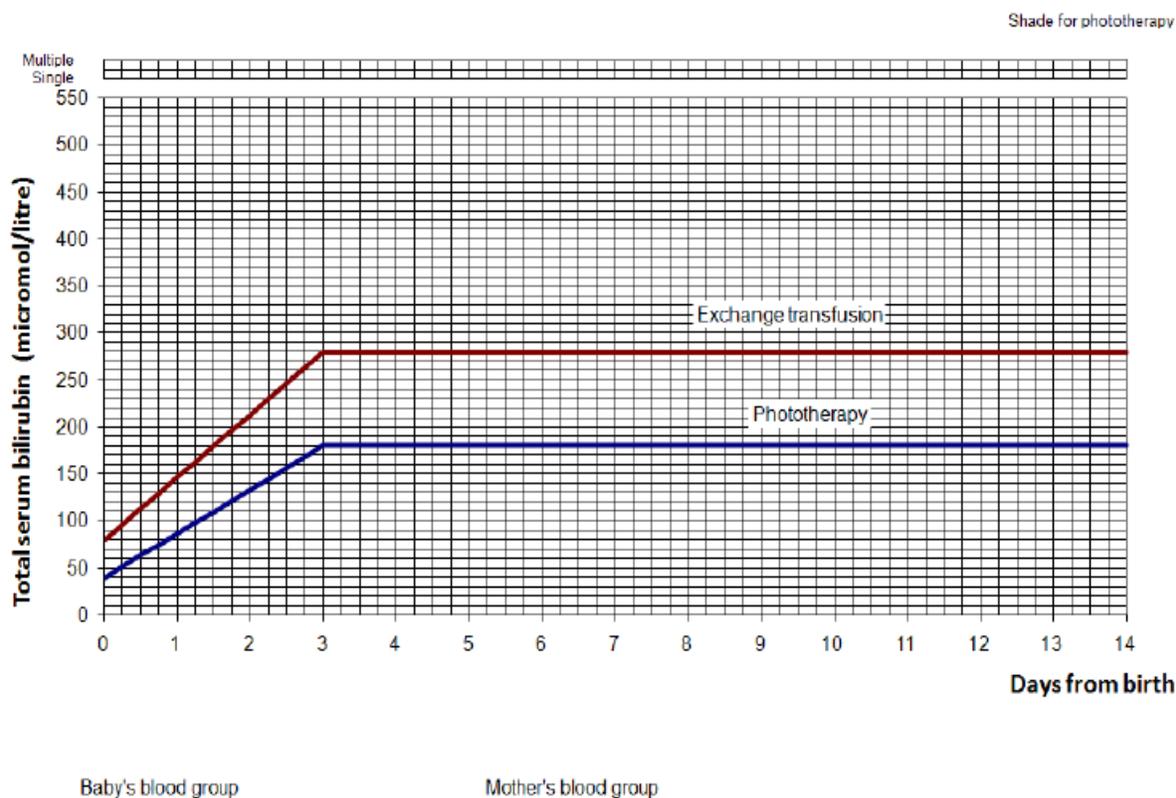


Figura 2. Gráfico con umbrales objetivo para orientar terapéutica de hiperbilirrubinemia en prematuros (Imagen tomada National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal Jaundice. Clinical guideline. 2010)

Ictericia temprana

La ictericia clínica dentro de las primeras 24 horas de vida es probable que sea patológica y comúnmente es el resultado de la isoimmunización (más comúnmente incompatibilidad ABO o Rhesus) u otras causas de hemólisis significativa. El grupo sanguíneo y el Rh de la madre y el bebé deben realizarse junto con una prueba de aglutinación directa (COOMBS directo). La profilaxis anti-D en madres Rh-negativas puede causar un resultado COOMBS débilmente positivo como resultado de la transferencia pasiva de anticuerpos. Una prueba de COOMBS positiva no siempre se correlaciona con la gravedad de la ictericia ²⁸.

La infección siempre debe excluirse en recién nacidos enfermos con ictericia temprana. Aunque la ictericia relacionada con la deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) se presenta después de 48 horas, debe ser parte de las investigaciones en los niños de ciertas etnias (padres de origen mediterráneo, asiático o africano). Si se descarta la hemólisis, se debe considerar el síndrome de Crigler-Najjar. Aunque es raro, puede desarrollar una ictericia no

conjugada no hemolítica que se deteriora rápidamente temprano en la vida. Los bebés con deficiencia de G6PD también pueden presentar ictericia no hemolítica en el período neonatal ^{5,29}.

Ictericia prolongada

La ictericia clínica persistente en recién nacidos a término a las 2 semanas y en neonatos prematuros a las 3 semanas de edad se denomina ictericia prolongada. Esta es una causa de referencia común y se presenta principalmente como ictericia no conjugada notada en bebés alimentados con lactancia materna exclusiva. Los antecedentes de alimentación, el color de las heces y la orina y el examen clínico pueden descartar en su mayoría causas patológicas. Se debe seguir un algoritmo paso a paso y avanzar en las investigaciones según los resultados de primera línea ³⁰.

Se debe investigar lo siguiente en bebés con ictericia prolongada:

- Verificar el color de las heces (ya sea amarillo o pálidas)
- Verificar el color de la orina (si está oscura y mancha el pañal fácilmente)
- Cuantificación de bilirrubina total sérica y diferencial
- Realizar biometría hemática completa, grupo sanguíneo y COOMBS
- Pruebas de función hepática
- Realizar urocultivo
- Realizar tamiz metabólico
- Pruebas de función tiroidea
- Realizar niveles de G6PD

Ictericia conjugada

El nivel sérico de bilirrubina conjugada de >25 mmol / litro generalmente se considera ictericia conjugada. Aunque en la práctica clínica se utiliza a veces un valor de corte del 20% para el nivel total de bilirrubina sérica, esto puede proporcionar una seguridad falsa en el caso de un nivel alto de bilirrubina total (≥ 250 mmol / litro). Las heces pálidas y la orina teñida de bilis oscura son los marcadores clínicos de la ictericia conjugada, pero pueden estar ausentes en las primeras semanas de las patologías hepáticas, incluida la atresia biliar. De manera similar, es una falacia suponer que todos los bebés con atresia biliar tienen un patrón inicial de crecimiento anormal ²⁹.

Algunas de las causas de la hiperbilirrubinemia conjugada son:

- Infecciones intrauterinas
- Asfixia perinatal
- Sepsis bacteriana
- Hemólisis severa
- Nutrición parenteral prolongada
- Deficiencia de alfa 1-antitripsina
- Fibrosis quística
- Atresia biliar
- Quiste de colédoco
- Perforación espontánea del conducto biliar
- Colestasis neonatal idiopática
- Hipoplasia biliar intrahepática (Síndrome de Alagille)
- Colestasis intrahepática familiar progresiva
- Galactosemia
- Tirosinemia
- Hipermetioninemia

Las investigaciones iniciales deben incluir las mismas que para ictericia temprana y prolongada y adicionalmente:

- Verificar si hay alguna anomalía en la coagulación
- Ultrasonido hepático (información adicional en casos con sospecha de ictericia obstructiva)
- Estudio de excreción hepatobiliar

La visualización de la vesícula biliar en la ecografía no descarta la atresia biliar. La importancia de hacer un diagnóstico precoz de la atresia biliar y su pronta derivación no debe subestimarse.

Investigaciones adicionales deben descartar infecciones congénitas, sepsis y errores innatos del metabolismo. Los recién nacidos prematuros con nutrición parenteral total a menudo tienen un marcado aumento en la fracción de bilirrubina conjugada que mejora gradualmente después de que se detiene la nutrición parenteral total. ²⁹

Evaluación de ictericia neonatal

Inspección visual

El examen del recién nacido para la evaluación visual de la ictericia clínica debe realizarse en una habitación bien iluminada. La evaluación visual no es confiable, particularmente bajo luz artificial y después haber iniciado fototerapia. También puede ser difícil en bebés de piel oscura, en quienes también es importante el examen de la esclerótica y las encías. En cualquier bebé con ictericia clínica, se debe medir el nivel de bilirrubina sérica para permitir la planificación del tratamiento. La ictericia clínica generalmente se vuelve visualmente evidente a un nivel de bilirrubina sérica de 80-90 mmol / litro en bebés con piel pálida. ¹⁰

Bilirrubinometría transcutánea

En los últimos años, el uso de un bilirrubinómetro transcutáneo ha aumentado en uso y aceptación. Los bilirrubinómetros transcutáneos miden la bilirrubina en la piel de la frente o sobre el esternón. Las mediciones de bilirrubina de estos instrumentos se correlacionan bien con el nivel de bilirrubina sérica y pueden evitar análisis de sangre innecesarios y / o derivación al hospital. Su utilidad no está bien demostrada para cuantificación de bilirrubina en paciente prematuros. Aunque la medición del bilirrubinómetro transcutáneo está altamente correlacionada con la medición de la bilirrubina sérica, la diferencia promedio entre estas mediciones es 12.7 ± 32.9 mmol / litro y esta discrepancia aumenta sí los niveles de BT son >250 mmol / litro, además de que no reporta valores de bilirrubina diferencial. (30) La guía de NICE recomienda verificar una muestra sérica cuando los registros de bilirrubinómetros transcutáneos indican un nivel de bilirrubina superior a 250 mmol / litro. ³

La fototerapia elimina la bilirrubina de la piel, lo que evita el uso de la bilirrubinometría transcutánea para controlar el progreso del tratamiento "bajo la luz", pero las pruebas pueden reanudarse con precisión unas 24 horas después de haber suspendido la fototerapia. ²⁴

Muestreo de sangre invasiva

En muchas unidades neonatales, se utiliza un bilirrubinómetro que emplea espectrometría directa. Dichos instrumentos reflejan el valor total de todas las especies de bilirrubina, conjugada y no conjugada, incluidos los fotoisómeros. La medición debe ser exacta dentro de $\pm 20-30$ mmol / litro, y las limitaciones de cualquier analizador deben conocerse cuando se miden valores muy altos.

Prevención primaria

La prevención de la ictericia neonatal consiste en identificar a niños con factores predisponentes para desarrollo de ictericia grave, y/o encefalopatía por bilirrubina. Diversas guías clínicas han realizado recomendaciones para la detección de neonatos en riesgo, así como prevención oportuna: ^{24,31,32}

1. Educación de las madres, las familias y proveedores de salud en:
 - La naturaleza transitoria de la ictericia neonatal y la probabilidad de que se vuelva muy pronunciada y potencialmente dañina en algunos bebés.
 - Evitar sustancias o medicamentos hemolíticos incluidos el alcanfor, el mentol y el eucalipto.
 - Los beneficios de la detección temprana y el tratamiento oportuno y adecuado en instalaciones de salud.
 - Desalentar la automedicación y el uso indiscriminado de ciertos medicamentos como ampicilina, cloxacilina.
 - Reconocimiento de encefalopatía aguda por bilirrubina y disfunción neurológica inducida por bilirrubina.
 - Minimizar el riesgo de infección perinatal
2. Referencia a centros de 2º y 3er nivel a los bebés prematuros y vigilancia de los recién nacidos a término con antecedentes de ictericia tratada médicamente en un hermano.
3. Promoción y apoyo para la lactancia exitosa.
4. Detección de madres embarazadas con riesgo de incompatibilidad a grupo sanguíneo y Rh. Así como asesoramiento sobre la importancia de la aplicación de la inmunoglobulina Rhesus y asegurar su disponibilidad cuando esté indicada.
5. Uso juicioso de oxitocina durante el parto.
6. Identificación de contusiones extensas, cefalohematomas, y fracturas, y bebés en riesgo de hematomas ocultos (por ejemplo, parto distócico).
7. Solicitar análisis de sangre para descartar deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en poblaciones de alto riesgo.
8. Fototerapia precoz en neonatos con enfermedades hemolíticas.

Planteamiento del problema

A nivel internacional la ictericia afecta al menos al 60% de los recién nacidos de término y al 80% de los recién nacidos prematuros,²⁴ lo que sugiere que aproximadamente 84 –112 millones de los 140 millones de bebés que nacen anualmente en todo el mundo³³ desarrollarán esta afección en las primeras 2 semanas de vida, dicho de otro modo, aproximadamente 8 de cada 10 recién nacidos desarrollarán ictericia, lo que requiere un seguimiento y tratamiento estrictos. Por lo que es necesario crear estrategias de prevención e identificación de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta condición; es así que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los factores predisponentes asociados a ictericia neonatal en pacientes que ingresaron al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlanepantla ISSEMYM, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018?

Justificación

A nivel internacional la ictericia afecta al menos al 60% de los recién nacidos término y al 80% de los recién nacidos prematuros,²⁴ lo que sugiere que aproximadamente 84 –112 millones de los 140 millones de bebés que nacen anualmente en todo el mundo³³ desarrollarán esta afección en las primeras 2 semanas de vida, lo que requiere un seguimiento y tratamiento estrictos. En una revisión sistemática,³⁴ la incidencia global de ictericia grave en todo el mundo se informó de 99 casos por 100 000 nacidos vivos (95% IC 28-356). Además, se ha demostrado que la ictericia grave es una de las principales causas de hospitalización en la primera semana de vida y representa hasta el 35% de los reingresos hospitalarios en el primer mes de vida.^{1,35,36}

A nivel nacional, en un estudio descriptivo, observacional que se realizó en un hospital de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, se encontró que la primera causa asociada a reingreso de recién nacidos con ictericia que requirieron tratamiento fue la incompatibilidad a grupo ABO en un 32.3% de los pacientes estudiados, seguida de sepsis neonatal en 11.3%³⁷.

En esta Unidad Hospitalaria, la frecuencia de consulta de pacientes en etapa neonatal, por ictericia, ha ido en aumento aproximadamente en 33%, por lo anterior es de vital importancia identificar de forma temprana, los factores asociados al desarrollo de hiperbilirrubinemia, para así poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollarla.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la existencia de asociación entre los factores predisponentes descritos y el desarrollo de ictericia neonatal en pacientes que ingresan al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlanepantla, ISSEMYM, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018.

Objetivos específicos

1. Establecer cuál es el factor que más predispone al desarrollo de ictericia en los recién nacidos que ingresan al servicio de pediatría, del Hospital Regional de Tlalnepantla.
2. Determinar que tipo de lactancia está asociada al desarrollo de ictericia.
3. Establecer estrategias para identificar a recién nacidos con mayor riesgo de desarrollar ictericia y poder evitar su ingreso hospitalario

Hipótesis

Hi

Si los recién nacidos que ingresan al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, presentan factores predisponentes, entonces presentarán ictericia neonatal.

H0

Si los recién nacidos que ingresan al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, presentan factores predisponentes, entonces no presentarán ictericia neonatal.

Ha

Si los recién nacidos que ingresan al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, no presentan factores predisponentes, entonces presentarán ictericia neonatal.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, transversal, retrospectivo, observacional y analítico.

Universo de trabajo

Se realizó una revisión de los expedientes de todos los recién nacidos que ingresaron al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMYM, con diagnóstico de ictericia neonatal, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018 y se seleccionó una muestra por conveniencia de pacientes sin diagnóstico de ictericia neonatal en el mismo periodo de tiempo.

Tamaño de la muestra

Para el grupo de quienes presentaron ictericia neonatal, no se realizó cálculo de la muestra, ya que se revisó el 100% de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de ictericia que ingresaron al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, en el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2018.

Se incluyó además un grupo de pacientes sin ictericia, como grupo control, con un tamaño de muestra por conveniencia y se seleccionaron de manera aleatoria la misma cantidad de recién nacidos, egresados del servicio de alojamiento conjunto, con seguimiento posterior en la consulta externa de pediatría y sin ictericia neonatal.

Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	CLASIFICACIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Ictericia neonatal	Coloración amarilla de la piel, resultado del incremento en la bilirrubina circulante.	Dependiente Cualitativa	Nominal	Si / No
Edad materna	Años cumplidos de la madre en el momento del nacimiento del sujeto de estudio	Independiente Cualitativa	Categórica	<19 20-24 25-29 30-35 >35
Sexo	Conjunto de características fenotípicas del individuo	Independiente Cualitativa	Nominal	Hombre / Mujer

Edad gestacional	Duración de la gestación medida a partir del primer día del último período menstrual, (sí la fecha es confiable) hasta el momento del nacimiento. Sí no es confiable o existe discrepancia > 2 semanas, es valorada por métodos como Capurro o Ballard	Independiente Cuantitativa	Continua	Semanas de gestación
Historia familiar de hiperbilirrubinemia	El padre o tutor refiere que algún familiar en primera línea del paciente tuvo hiperbilirrubinemia/Ictericia que requirió tratamiento	Independiente Cualitativa	Nominal	Si / No
Cefalohematoma	Formación serohemática en el tejido celular subcutáneo, por debajo de la piel cabelluda, confirmada al palpar una bolsa blanda que no deforma el hueso.	Independiente Cualitativa	Nominal	Si / No
Incompatibilidad sanguínea	Presencia de hiperbilirrubinemia neonatal asociada con el paso intrauterino de anticuerpos antieritrocitarios de origen materno contra los Antígenos ABO del neonato	Independiente Cualitativa	Nominal	Si / No
Tipo de alimentación	Alimentación recibida por el neonato, ya sea exclusiva al seno materno, con fórmula o mixta (seno materno más fórmula)	Independiente Cualitativa	Nominal	Exclusiva seno materno Con fórmula Mixta
Sepsis neonatal	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a la sospecha o evidencia de infección en un individuo de 0 a 28 días de vida	Independiente Cualitativa	Nominal	Si / No
Deshidratación	Déficit de agua corporal que puede estimarse mediante la pérdida de peso	Independiente Cualitativa	Nominal	Si / No

*No se incluyeron como variables los medicamentos ni los factores genéticos como causa de ictericia, ya que no se documentó en los expedientes la sospecha de los mismos como factores causales, ni se les dio seguimiento en la consulta externa como factores predisponentes.

Criterios de selección

Pacientes con ictericia neonatal (casos)

Criterios de inclusión

- Expedientes de recién nacidos procedentes de su domicilio
- Expedientes de recién nacidos que ingresaron con el diagnóstico de ictericia neonatal, al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla, en el período de enero de 2017 a diciembre de 2018.

Criterios de exclusión

- Expedientes de recién nacidos que tuvieron un internamiento previo.
- Expedientes de recién nacidos con diagnóstico de ictericia, que ingresaron al servicio de pediatría procedentes del servicio de alojamiento conjunto.

Criterios eliminación

- Expedientes que presenten datos incompletos.
- Pacientes de los cuales no se encuentre el expediente.
- Expedientes de pacientes fallecidos durante su internamiento.
- Pacientes trasladados a otra unidad para su atención.

Pacientes sin ictericia neonatal (grupo control)

Criterios de inclusión

- Expedientes de recién nacidos sin ictericia.
- Expedientes de recién nacidos egresados del servicio de alojamiento conjunto.
- Expedientes de recién nacidos con seguimiento posterior en consulta externa.

Criterios de exclusión

- Expedientes de recién nacidos que tuvieron un internamiento previo.
- Expedientes de recién nacidos con diagnóstico de ictericia.
- Expedientes de recién nacidos que no provengan del servicio de alojamiento conjunto.

Criterios eliminación

- Pacientes con expedientes que presenten datos incompletos.
- Pacientes de los cuales no se encuentre el expediente.

Metodología

Se realizó un estudio trasversal, observacional y analítico, donde se determinó la frecuencia de presentación de las variables clasificadas como factores predisponentes.

Para la recolección de datos se revisaron expedientes clínicos completos e historia clínica neonatal, de cada paciente con diagnóstico de ictericia neonatal, que ingresó al servicio de pediatría del Hospital Regional Tlalnepantla y de pacientes egresados del servicio de alojamiento conjunto que tuvieron seguimiento en consulta externa, del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre del 2018 y los datos obtenidos se capturaron en la hoja de recolección de datos (Anexo).

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos obtenidos en cuanto a variables cuantitativas primero se utilizó estadística descriptiva, para obtener tablas de frecuencia y medidas de tendencia central. Luego se utilizó la prueba de T de Student para determinar diferencias estadísticas entre los grupos. Para las variables cualitativas se utilizó primero la prueba de chi cuadrada para determinar correlación, y posteriormente a todas aquellas variables con una correlación estadísticamente significativa se les realizó una regresión lineal binaria para calcular razones de momios.

Recursos.

Recursos Humanos

- Investigador: Dr. Carlos Alberto Viruega Romero
- Director de tesis: Elizabeth Arizpe Amador
- Asesora: Dra. Elizabeth Arizpe Amador

Recursos Materiales

- Expedientes clínicos.
- Hojas de papel bond tamaño carta.
- Computadora (programas Word, Excel)
- Bolígrafos.

Implicaciones éticas

Con base en las normas internacionales de investigación, todas las identidades de los pacientes incluidos en el presente estudio se mantienen en el anonimato, el estudio no requiere consentimiento informado, ya que es un estudio retrospectivo, observacional, y es considerada una investigación sin riesgo para los pacientes neonatos involucrados, es decir un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

Este estudio se diseñó de acuerdo a los siguientes Reglamentos:

Reglamento de la Ley General de Salud

De acuerdo al reglamento de la ley General de salud en Materia de Investigación, para la salud, títulos del primero al sexto y noveno 1987.

Norma Técnica No.313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.

Reglamento Federal. Título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki de la Asociación Mundial Médica

Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Resultados

La muestra se compuso de 141 pacientes, el 32.6% (n=46) fueron femeninos y 67.4% (n=95) masculinos (Gráfico 1). La media de la edad materna fue de 28.1 ± 6.2 años (IC 95% [27 – 29.1]) (Gráfico 2). La media del test Capurro se calculó en 38.5 ± 0.95 IC 95% [38.3 – 38.6].

La muestra se dividió en dos grupos, pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictericia neonatal y pacientes sin ictericia, el primero se compuso de 73 pacientes, 38.4% (n=28) del sexo femenino y 61.6% (n=45) masculino (Gráfico 4), con una edad materna media de 27.4 ± 5.2 años (IC 95% [26.2 – 28.6]) (Gráfico 5) y una media para la edad gestacional de 38.4 ± 0.91 (IC 95% [38.2 – 38.7]) (Gráfico 6).

El grupo de pacientes sin ictericia se compuso de 68 pacientes, 26.5% (n=18) del sexo femenino y 73.5% masculino (n=50) (Gráfico 7), con una edad materna media de 28.8 ± 7.1 años (IC 95% [27 – 30.5]) (Gráfico 8) y una media para la edad gestacional de 38.5 ± 0.99 (IC 95% [38.3 – 38.8]) (Gráfico 9).

Se dividieron las madres por grupos de edad (Tabla1), encontrando que el grupo mayor de 35 años se asoció significativamente (OR 0.151 (IC95% [0.042- 0.55]); $p=0.004$) con la presencia de ictericia neonatal.

También se determinó si la edad gestacional tenía relación con la presencia de ictericia neonatal, encontrando que no existía relación estadísticamente significativa ($p=0.68$).

No se encontró correlación entre el sexo y la presencia de ictericia neonatal ($p=0.1$).

Referente a el cefalohematoma como posible factor de riesgo, se encontró presente en el 1.4% (n =1) del grupo de pacientes con ictericia y en el 1.5% (n=1) de quienes no presentaron ictericia (Tabla 2). Se realizó una prueba de Chi cuadrada para determinar si existía correlación entre la presencia de cefalohematoma e ictericia neonatal, sin encontrar una correlación estadísticamente significativa ($p=0.96$).

El 30.1% (n=22) (Tabla 2) de los pacientes con ictericia presentó deshidratación, sin embargo, no se encontró ningún caso en el grupo de pacientes sin ictericia.

En tanto a sepsis, se encontró que un 24.7% (n=18) (Tabla 4) de grupo con ictericia la presentó, sin embargo, al igual que en el caso de deshidratación tampoco se encontró ningún caso en el grupo sin ictericia.

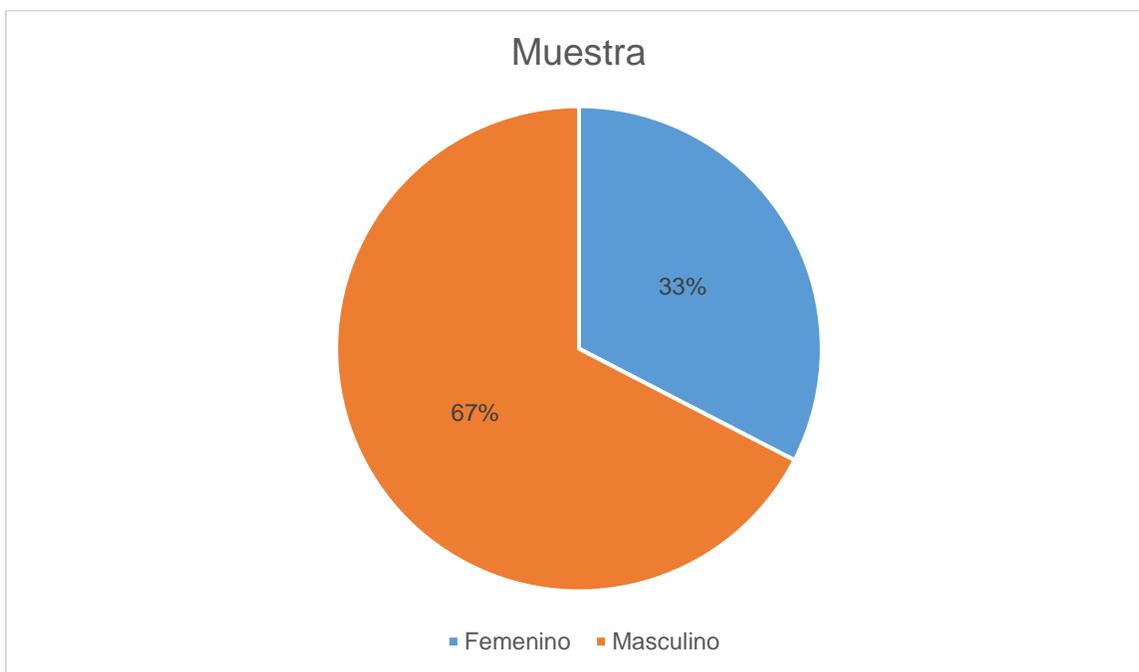
En cuanto a la incompatibilidad sanguínea, se presentó en el 21.4% (n=15) del grupo que presentó ictericia y en el 4.8% (n=2) de los pacientes sin ictericia (Tabla 5) y se asoció significativamente (OR 0.183 (IC95% [0.040-0.847]); p=0.03) con la ictericia neonatal.

Referente al tipo de alimentación, entre los pacientes con ictericia se encontró que el 56.3% (n=40) recibió lactancia materna, el 7% (n=5) fórmula y el 36.6% (n=26) alimentación mixta. Entre los pacientes sin ictericia el 38.2% (n=26) recibió lactancia materna, el 39.7% (n=27) fórmula y el 22.1% (n=15) alimentación mixta (Tabla 6). También se encontró una asociación estadísticamente significativa el presentar ictericia neonatal con la lactancia mixta (OR 9.36 (IC95% [2.97- 29.45]); p=0.03).

En cuanto a la historia familiar de hiperbilirrubinemia, no se encontró correlación con la ictericia neonatal (p=0.06).

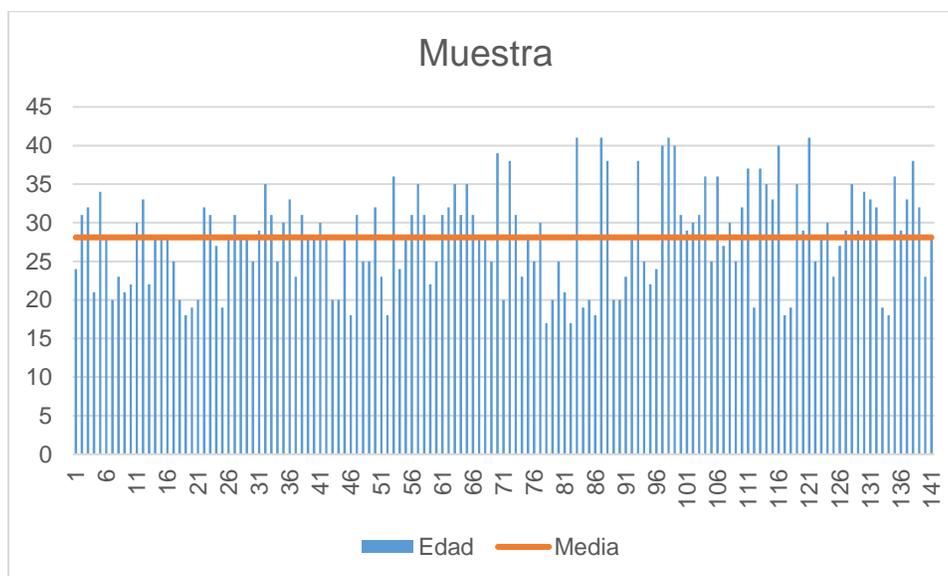
Tablas y graficas

Gráfico 1.- Distribución por sexo de la muestra.



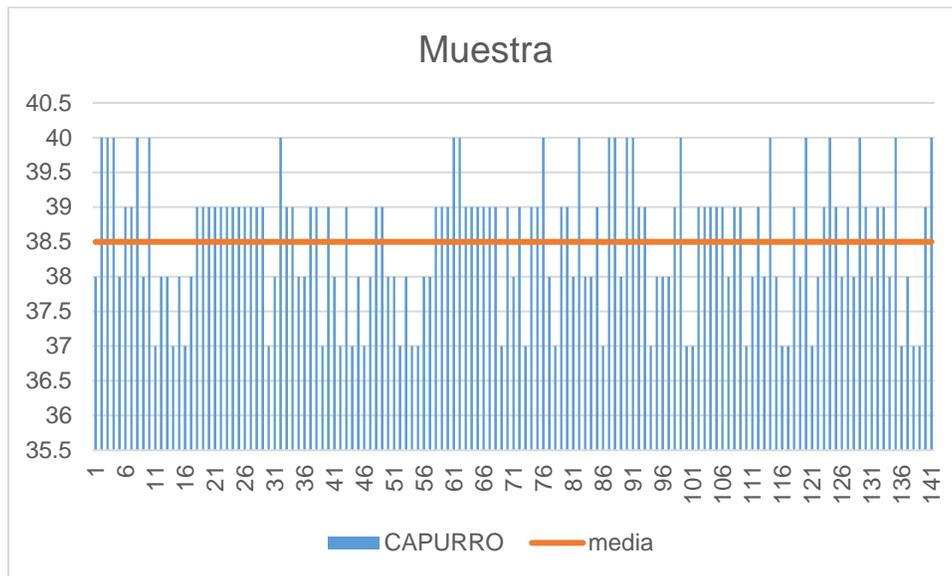
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 2.- Edades maternas y media de la muestra.



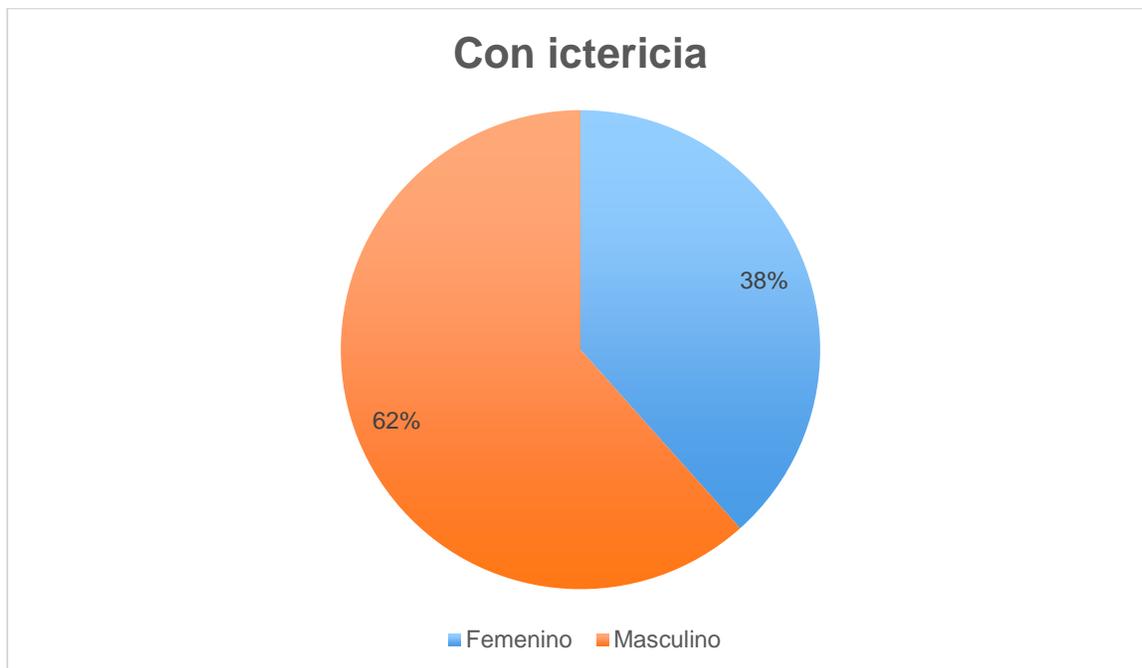
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 3.- Test de Capurro y media de la muestra.



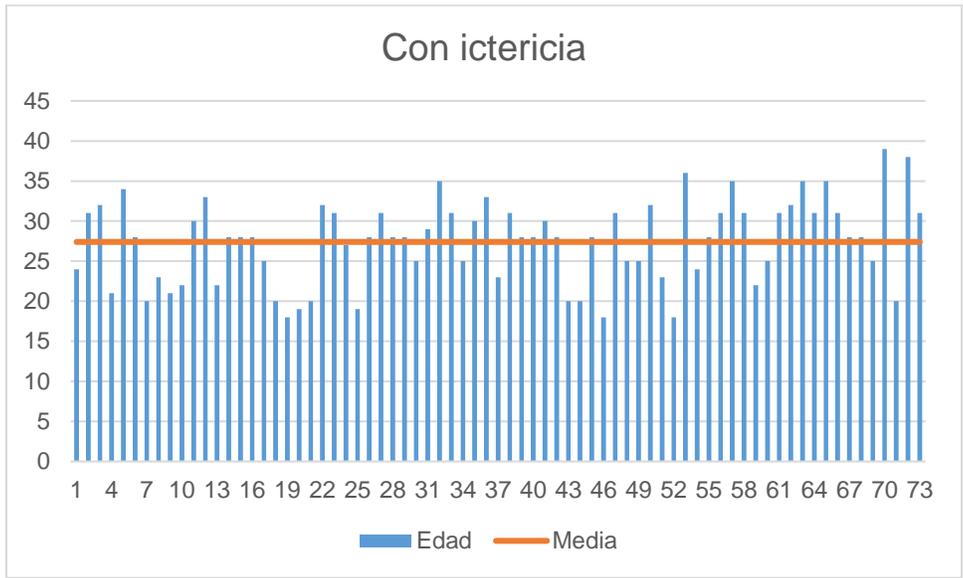
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 4.- Distribución por sexo del grupo con ictericia.



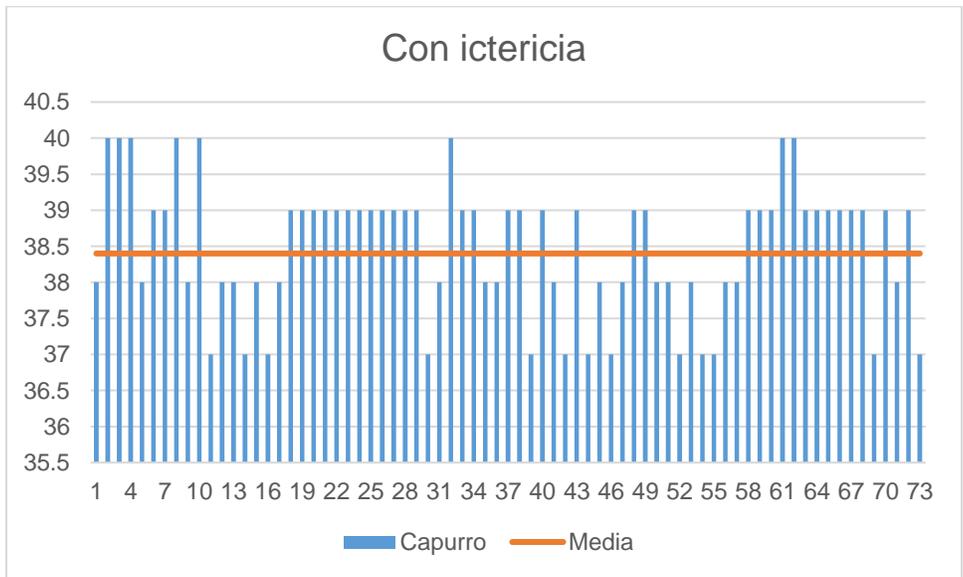
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 5.- Edades maternas y media del grupo con ictericia



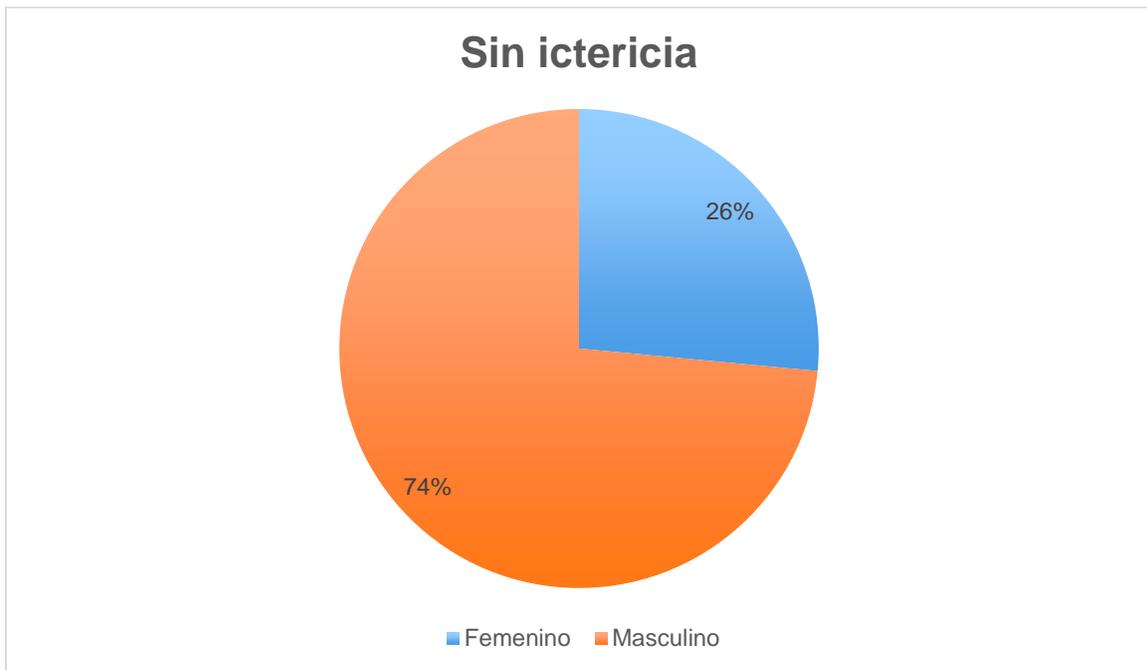
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 6.- Test de Capurro y media del grupo con ictericia.



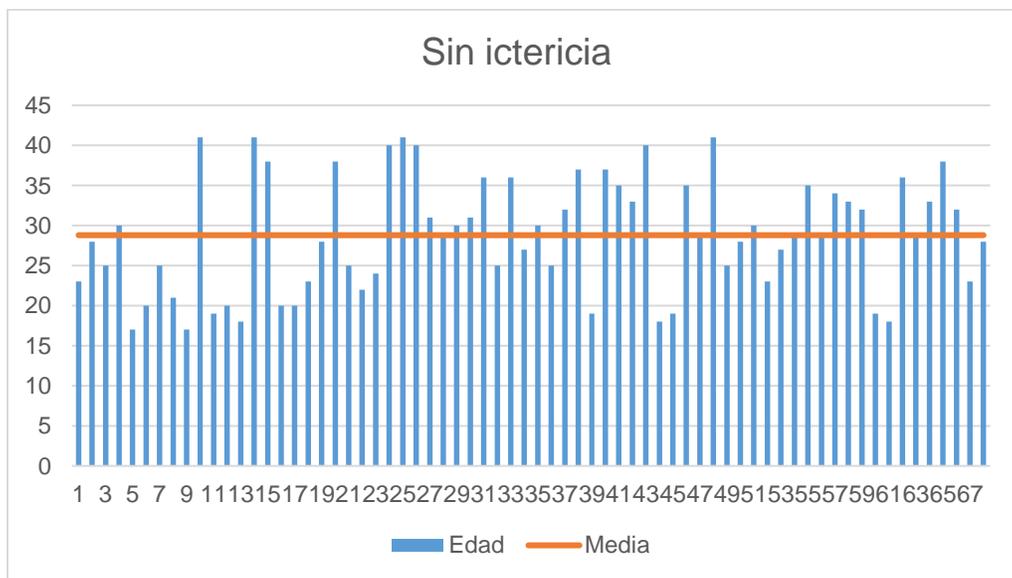
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 7.- Distribución por sexo del grupo sin ictericia (grupo control)



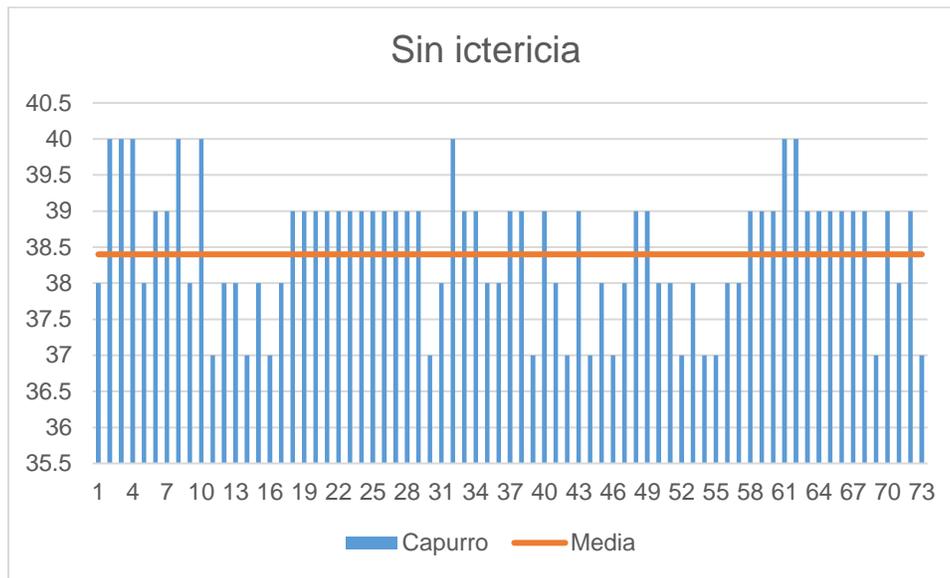
Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 8.- Edades maternas y media del grupo sin ictericia.



Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfico 9.- Test de Capurro y media del grupo sin ictericia.



Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla 1. Recuento y porcentaje de las edades maternas en ambos grupos.

Edad	Casos		Controles	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
<19	5	6.8%	9	13.2%
20-24	16	21.9%	11	16.2%
25-29	23	31.5%	17	25.0%
30-35	26	35.6%	16	23.5%
>35	3	4.1%	15	22.1%

Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla 2. Recuento y porcentaje de la presencia de céfalo hematoma en ambos grupos.

Céfalo hematoma	Casos		Controles	
	Conteo	Porcentaje	Conteo	Porcentaje
Presente	1	1.4	1	1.5
No presente	72	98.6	67	98.5

Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla 3. Recuento y porcentaje de la presencia de deshidratación en ambos grupos.

Deshidratación	Casos		Controles	
	Conteo	Porcentaje	Conteo	Porcentaje
Presente	22	30.1	0	0
No presente	51	69.9	68	100

Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla 4. Recuento y porcentaje de la presencia de sepsis en ambos grupos.

Sepsis	Casos		Controles	
	Conteo	Porcentaje	Conteo	Porcentaje
Presente	18	24.7	0	0
No presente	55	75.3	68	100

Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla 5. Recuento y porcentaje de la presencia de incompatibilidad a grupo ABO.

Incompatibilidad de grupo	Casos		Controles	
	Conteo	Porcentaje	Conteo	Porcentaje
Presente	15	21.4	2	4.8
No presente	55	78.6	40	95.2

Fuente: hoja de recolección de datos.

Tabla 6. Recuento y porcentaje del tipo de lactancia con asociación a ictericia

Tipo de lactancia	Casos		Controles	
	Conteo	Porcentaje	Conteo	Porcentaje
Materna	40	56.3	26	38.2
Formula	5	7	27	39.7
Mixta	26	36.6	15	22.1

Fuente: hoja de recolección de datos.

Discusión

La ictericia es un signo clínico común en los recién nacidos y también es una causa frecuente de reingreso a los hospitales, diferentes autores han estudiado múltiples factores de predisponentes a lo largo de la historia, en esta investigación también se han estudiado algunos factores predisponentes, encontrando similitudes con lo descrito previamente en la literatura revisada.

En un estudio realizado por Gale et al.³⁸ en la población de Jerusalén, se encontró que el grupo de edad materna que mayor asociación tenía con la presentación de ictericia neonatal era el de mayor a 35 años, similar a lo encontrado por este autor, en el estudio de Jerusalén se calculó un OR de 1.71 mientras que en este estudio se calculó en 0.151, aunque se puede observar una gran diferencia ambos son significativos ($p > 0.05$).

En numerosos estudios se ha asociado el sexo masculino como un factor de riesgo para presentar ictericia neonatal, como en el realizado por Aznaran en 2017³⁹ donde se calculó un OR de 5.38 o el de Atenori en 2016⁴⁰ donde también se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p > 0.05$), a diferencia de lo encontrado en este estudio donde no se pudo establecer una correlación significativa, sin embargo, esto pudo ser debido al tamaño de la muestra.

En relación con la edad gestacional Atenori⁴⁰ encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad menor a 37 semanas y la ictericia neonatal, sin embargo en este estudio no se encontró ninguna relación con la edad gestacional evaluada por Capurro, esto debido a que todos los pacientes tanto los del grupo de casos como los del grupo control son pacientes que eran aparentemente sanos previamente, es decir no se incluyó ningún prematuro o menor de 37 semanas.

En cuanto al cefalohematoma, Carrasco en el 2014⁴¹, calculó un OR de 4.10 para este factor de riesgo, encontrándolo presente en el 17.11% de sus casos, un porcentaje mucho más elevado que el encontrado durante este estudio: 1.4%, donde tampoco se encontró una correlación significativa. Esto es debido a que los pacientes controles, son recién nacidos sanos que egresaron sin comorbilidades y continúan sanos al momento del estudio.

Se encontró dentro del grupo con ictericia que un 30% presentó deshidratación, sin encontrar una relación significativa con la ictericia neonatal, este alto porcentaje también se ha descrito en la literatura, por ejemplo, Flores en el 2015⁴² describió un porcentaje elevado de casos con deshidratación, un 44.4%, en otro estudio publicado por Geiger en 2001⁴³ reportó haber encontrado deshidratación en el 24.2% de pacientes ingresados por ictericia durante su estudio.

Referente a sepsis, se encontró en este estudio que un 24.7% de los pacientes que desarrollaron ictericia la presentó, parecido a lo encontrado por Flores⁴², un 22.2% y también

a lo encontrado por Zabeen en el 2010 ⁴⁴, donde encontró que un 26.7% del total de sus casos presentaron sepsis. Igualmente debido a que los pacientes controles son neonatos sanos.

La incompatibilidad sanguínea ha sido reportada en la literatura como un factor asociado a la ictericia neonatal, en 2014 Carrasco ⁴¹ reportó que un 21.06% de los casos lo presentaron, Galíndez-Gonzalez ⁴⁵ reportó un porcentaje muy parecido, 21.22%, en este estudio se encontró también un porcentaje similar a lo reportado anteriormente, 21.4%. Este factor de riesgo fue asociado significativamente con la ictericia neonatal en esta investigación con un OR de 0.183, como también lo fue en la tesis presentada por Aznaran en 2017 ³⁹ con un OR de 14.41, que, aunque existe una diferencia grande entre los dos números, la cual pudo deberse a los diferentes tamaños de muestras, ambos son significativos.

La alimentación de tipo mixta fue asociada significativamente con la ictericia neonatal en este estudio con un OR de 9.36, lo cual difiere de lo descrito en otros estudios en la que se asoció a la lactancia materna exclusiva, como lo describe Flores en el 2015 ⁴², Scrafford en 2013 ⁴⁶ o Carrasco en el 2014 ⁴¹ quien calculo un OR de 0.36.

Conclusión

Durante esta investigación se concluyó lo siguiente:

1. El que la madre perteneciera al grupo de edad mayor a 35 años se asoció significativamente con la presencia de ictericia neonatal.
2. La lactancia mixta, es decir lactancia materna con la administración de formula láctea, se asoció significativamente al desarrollo de ictericia neonatal.
3. Se asoció significativamente la incompatibilidad sanguínea con la presentación de la ictericia neonatal.
4. No se encontró ninguna relación significativa entre los factores predisponentes sexo, edad gestacional, cefalohematoma, deshidratación y sepsis con la presentación de ictericia neonatal.
5. Es necesario continuar con futuros estudios incluyendo un mayor número de pacientes, con la finalidad de aumentar el tamaño de muestra, así como el tomar controles con alguna comorbilidad asociada al desarrollo de ictericia, y con esto obtener resultados más confiables.

Referencias

1. Battersby C, Michaelides S, Upton M, Rennie JM. Term admissions to neonatal units in England: a role for transitional care? A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7(5): e016050.
2. Medina AD. Morbi-mortalidad en pacientes del servicio de neonatología del Hospital para el Niño, IMIEM, de enero de 2006 a diciembre 2010. *UAEM* 2013.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. Clinical guideline. 2016
4. Dennery PA, et al. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*, 2001; Vol. 344, No. 8.
5. Bhutani VK. Jaundice Due to Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Neoreviews*. 2012;13: e166
6. Brites D, et al. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009 29 Suppl 1: S8–S13.
7. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*. 2006; 117(2): 474–485.
8. Watchko JF, Daood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics. *Semin Neonatol*. 2002; 7(2): 143–152.
9. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *J Perinatol*. 2009; 29: S20–S24.
10. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatrics in Review*. 2011; 32 (8): 341-349
11. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2014; 134:e340.
12. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96:F461.

13. Arias IM, Gartner LM, Seifter S et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast feeding and a steroid, Pregnane-3(Alpha), 20(beta)-diol, in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *Journal of Clinical Investigation* 1964; 43:2037–47.
14. Gourley GR, Arend RA. B-Glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet*. 1986;1:644–646.
15. Poland RL, Odell GB. Physiologic jaundice: the enterohepatic circulation of bilirubin. *N Engl J Med*. 1971;284:1–6
16. Billing BH. Intestinal and renal metabolism of bilirubin including enterohepatic circulation. En: Ostrow JD, ed. *Bile Pigments and Jaundice*. New York, NY: Marcel Dekker; 1986:255–269
17. Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine-diphosphateglucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr* 2014; 165:36.
18. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140:396.
19. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6.
20. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1:S25.
21. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 126–31.
22. Watchko JF. Bilirubin-induced neurotoxicity in the preterm neonate. *Clin Perinatol* 2016; 43: 297–311.
23. Amin SB, Wang H, Laroia N, Orlando M. Unbound bilirubin and auditory neuropathy spectrum disorder in late preterm and term infants with severe jaundice. *J Pediatr* 2016; 173: 84–89.

24. National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal jaundice: clinical guideline 98. May, 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>
25. Griffiths PD, Huntsman RG, Thomas CG. Neonatal jaundice from sepsis. *BMJ* 1964; 1: 7–8.
26. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011. Vol 2, p.1443.
27. Tan, K. L., & Lim, G. C. (1995). Phototherapy for neonatal jaundice in infants with cephalhematomas. *Clinical Pediatrics*, 34, 7–11.
28. Bakkeheim E. et al. Maternal IgG anti-A and anti-B titres predict outcome in ABO-incompatibility in the neonate. *Acta Pædiatrica*. 2009; 98, 1896–1901.
29. Ives NK. Management of neonatal jaundice. *Paediatrics and Child Health*. 2015; 1-6.
30. Campbell DM, et al. Transcutaneous bilirubin measurement at the time of hospital discharge in a multiethnic newborn population. *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3): 141–145
31. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
32. Olusanya BO, et al. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings. *BMC Pediatr* 2015; 15: 39.
33. UNICEF. The state of the world's children 2017. Children in a digital world. December, 2017.
34. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* 2017; 1: e000105.
35. The Young Infants Clinical Signs Study Group. Clinical signs that predict severe illness in children under age 2 months: a multicentre study. *Lancet* 2008; 371: 135–42.

36. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics* 2015; 135: 314–21.
37. Rebollar-Rangel JA, Escobedo-Torres P, Flores-Nava G. Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia. *Rev Mex Pediatr* 2017; 84(3):88-91.
38. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;10(1):82-86.
doi:10.1097/00005176-199001000-00016
39. Aznaran Bonilla KV. Factores de riesgo asociados a ictericia neonatal patológica en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón-Nuevo Chimbote, 2017.
40. Antinori Hidalgo MY. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ICTERICIA NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HERMILIO VALDIZÁN MEDRANO-HUÁNUCO 2016.
41. Carrasco Tejerina S. 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.
42. Flores VD. Factores maternos y neonatales asociados a la ictericia del recién nacido en el Hospital Regional Moquegua. 2014-2015. *REVISTA CIENCIA Y TECNOLOGÍA-Para el Desarrollo-UJCM.* 2017 Apr 3;2(4):28-31.
43. Geiger AM, Petitti DB, Yao JF. Rehospitalisation for neonatal jaundice: risk factors and outcomes. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2001 Oct;15(4):352-8.
44. Zabeen B, Nahar J, Nabi N, Baki A, Tayyeb S, Azad K, Nahar N. Risk factors and outcome of neonatal jaundice in a tertiary hospital. *Ibrahim Medical College Journal.* 2010;4(2):70-3.
45. Galíndez-González AL, Carrera-Benavides SR, Díaz-Jiménez AA, Martínez-Burbano MB. Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. *Universidad y Salud.* 2017 Dec;19(3):352-8.
46. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khatry SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Tropical Medicine & International Health.* 2013 Nov;18(11):1317-28.

Anexo

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CLAVE DEL PACIENTE: _____ SEXO: _____

FACTORES DE RIESGO

PRENATALES

EDAD MATERNA: _____ HISTORIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA: SI / NO

PERINATALES

CAPURRO:

CEFALOHEMATOMA/EQUIMOSIS: SI / NO

HEMOTIPO MATERNO:

HEMOTIPO DEL PACIENTE:

POSTNATALES

ALIMENTACION:

L.M.E.	Fórmula	Mixta
--------	---------	-------

SEPSIS: SI: _____ NO: _____

DESHIDRATACION: SI: _____ NO: _____