



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ENCEFALOPATÍA
HIPERBILIRRUBINÉMICA AGUDA EN PACIENTES CON ICTERICIA EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 1 DE SEPTIEMBRE 2009
AL 17 DE DICIEMBRE 2011.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ANAID DORDELLY HERNÁNDEZ

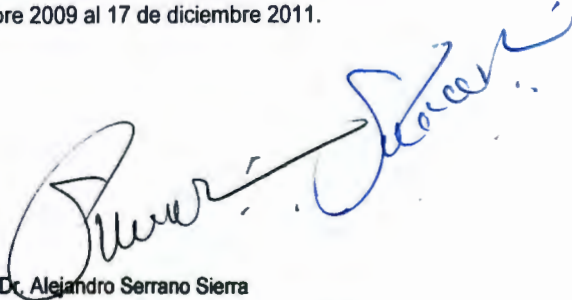
DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI

TUTOR DE TESIS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA


MÉXICO, D.F. 2014.

Factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda en pacientes con ictericia en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de septiembre 2009 al 17 de diciembre 2011.

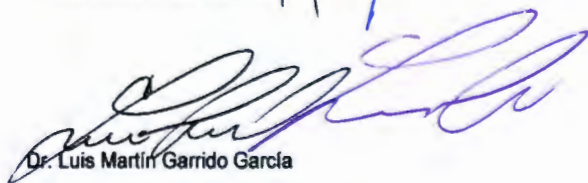


Dr. Alejandro Serrano Sierra

Profesor titular del Curso de Especialización en Pediatría



Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora en Enseñanza



Dr. Luis Martín Garrido García

Jefe del departamento de Pre y Posgrado



Dr. Carlos López Candiani

Tutor de Tesis

Índice

Resumen

Marco Teórico

Planteamiento del problema

Justificación

Objetivos

Materiales y Métodos

- Tipo de estudio.

- Criterios de inclusión.

- Criterios de exclusión.

- Método

- Definiciones operacionales.

- Variables.

- Análisis estadístico.

- Consideraciones éticas.

Resultados

Discusión

Conclusión

Bibliografía

Anexos.

Resumen

Niveles elevados de bilirrubina indirecta pueden resultar tóxicos para el sistema nervioso central. El daño neurológico a nivel de los ganglios basales y tallo cerebral de los neonatos es irreversible. Es importante reconocer los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de hiperbilirrubinemia para poder identificar a los recién nacidos que requieren de una monitorización más estrecha.

Objetivo. Identificar los factores de riesgo que presentan los recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta para el desarrollo de encefalopatía aguda.

Pacientes y métodos. Se trata de un estudio de casos y controles entre 173 neonatos con ictericia. Se revisaron los expedientes clínicos para obtener información sobre su edad gestacional, edad al ingreso, antecedentes perinatales, enfermedades asociadas, cifras de bilirrubinas y el desarrollo de encefalopatía hiperbilirrubinémica.

Resultados. La concentración de bilirrubina indirecta fue el único factor de riesgo significativo para el desarrollo de encefalopatía ($p: 0.00$). En el 51% de los pacientes no se pudo determinar la causa de hiperbilirrubinemia. En nuestro medio la deshidratación es una de las principales etiologías de ictericia; sin embargo ni el tipo de alimentación ni la tolerancia a la vía oral constituyeron factores de riesgo para la presencia de daño neurológico.

Conclusiones. Debemos monitorizar estrechamente a los pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia en busca de alteraciones neurológicas que nos

hagan sospechar de encefalopatía. Así mismo proporcionar el tratamiento oportuno a los pacientes que lo requieran para evitar el daño neurológico permanente.

Marco Teórico

Las secuelas neurológicas causadas por la hiperbilirrubinemia neonatal severa son una condición prevenible. La encefalopatía hiperbilirrubinémica es un síndrome neurológico que resulta del depósito de bilirrubina no conjugada en el sistema nervioso central, especialmente en los ganglios basales y en el tallo cerebral. ¹ Existen periodos en el neurodesarrollo que son susceptibles a lesionarse por hiperbilirrubinemia; y la edad de exposición puede determinar la localización donde se generará el daño. La toxicidad de la bilirrubina es mayor en los astrocitos y neuronas indiferenciadas que en aquellas células maduras. La cantidad y la duración de la exposición a la bilirrubina influyen en la gravedad y en el patrón de daño neurológico y sus secuelas. ²

Todos los recién nacidos tienen niveles de bilirrubina no conjugada mayores que en edades subsecuentes, este resultado es una combinación de varios factores que se presentan en la etapa neonatal. Existe un incremento en la producción del grupo Heme, debido al mayor número de eritrocitos cuyo promedio de vida es menor; además que el sistema enzimático del hígado es insuficiente para la captación y conjugación adecuadas. La ingesta oral está disminuida los primeros días, existe una disminución de la flora y de la motilidad intestinal con el consecuente incremento de la circulación entero-hepática.

Dependiendo de la bibliografía consultada se estima que entre un 60% de los neonatos de término presentaran hiperbilirrubinemia y hasta un 80% en los neonatos pretérmino. La ictericia es benigna en la mayoría de los casos, sin embargo debido al potencial tóxico de la bilirrubina debe ser monitorizada para identificar a los neonatos que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa y alteraciones neurológicas inducidas por la misma.

La Academia Americana de Pediatría enlista aquellos factores de riesgo que son clínicamente significativos y más frecuentemente asociados a hiperbilirrubinemia y relacionados a encefalopatía severa en neonatos mayores de 35 semanas:

- *Factores de mayor riesgo:* ictericia que se observa en las primeras 24 horas, niveles de bilirrubina total en la zona de alto riesgo previos a su egreso, edad gestacional entre 35 a 36 semanas, enfermedad hemolítica conocida o incompatibilidad a grupo con anticuerpos positivos, antecedente de hermanos tratados con fototerapia, cefalohematoma o hematomas significantes, alimentación exclusiva al seno materno en particular cuando no existe una buena técnica de lactancia y hay pérdida excesiva de peso del recién nacido y pacientes asiáticos.
- *Factores de menor riesgo:* niveles de bilirrubina total en la zona de riesgo intermedio previos a su egreso, edad gestacional de 37 a 38 semanas, ictericia que se presenta antes de su egreso, antecedente de hermano con ictericia, producto macrosómico o hijo de madre diabética, edad materna >25 años y sexo masculino.

- *Factores de bajo riesgo* (enlistados en orden descendente de importancia): niveles de bilirubina total en la zona de bajo riesgo, edad gestacional mayor de 41 semanas, alimentación exclusiva con fórmula, raza negra y egreso después de 72 horas del nacimiento.

Debido a que los factores de riesgo son comunes y el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia es bajo, los factores de riesgo de manera individual son de uso limitado como factores predictores de hiperbilirrubinemia. Sin embargo, si ningún factor de riesgo está presente el riesgo de hiperbilirrubinemia es extremadamente bajo y entre más factores de riesgo estén presentes mayor es el riesgo de presentar hiperbilirrubinemia severa. Los factores de mayor riesgo que se presentan con mayor frecuencia en hiperbilirrubinemia severa son la alimentación exclusiva al seno materno, edad gestacional por debajo de las 38 semanas, antecedente de hermanos con ictericia significativa e ictericia presente antes del egreso.¹

El mecanismo exacto por el cual la bilirubina es tóxica para las células es desconocido. Se asume que si la cantidad de bilirubina no conjugada liposoluble excede los sitios de unión a la albúmina, la bilirubina libre se encontrará disponible para entrar a las neuronas y ocasionar daño. La barrera hematoencefálica juega un papel importante en la protección individual de daño cerebral, pero su integridad es clínicamente imposible de medir.³

Las tablas de referencia para valorar el tratamiento requerido según la edad del paciente, los niveles de bilirubina total y comorbilidades asociadas;

recomendadas por la Asociación Americana de Pediatría, se encuentran en el Anexo 1, al final del documento.

En las etapas tempranas de encefalopatía hiperbilirubinémica (etapa 1) los neonatos severamente ictericos se encuentran hipotónicos, letárgicos y con pobre succión. La etapa intermedia (etapa 2) se caracteriza por estupor, irritabilidad e hipertonia. El recién nacido puede desarrollar un llanto agudo y fiebre. La hipertonia se manifiesta por un arqueado del cuello (retrocollis) y de la espalda (opistótonos). Hay evidencia anecdótica de que una exanguinotrasfusión de emergencia en esta etapa, puede revertir en algunos casos el daño al sistema nervioso central. En la etapa avanzada (etapa 3) el daño al sistema nervioso central es probablemente irreversible y caracterizado por una posición de retrocollis-opistótonos pronunciada, apnea, convulsiones, estupor profundo al coma y la muerte.⁴

En el kernicterus, la etapa crónica de encefalopatía hiperbilirubinémica, los infantes sobrevivientes, pueden desarrollar una forma severa de parálisis cerebral atetoide, alteraciones auditivas, displasia del esmalte dental, retraso mental y otras discapacidades.⁴ La mayoría de los niños que desarrollan kernicterus pasaron por todas las etapas que se describieron para encefalopatía hiperbilirubinémica aguda. De cualquier forma, algunos infantes que desarrollaron niveles muy altos de bilirubinas y de manera subsecuente las manifestaciones clínicas de kernicterus, exhibieron pocos o ningún síntoma clínico de encefalopatía hiperbilirubinémica aguda.¹

Se desconocen los niveles de bilirubina sobre los cuales hay siempre daño neurológico aún en neonatos sanos. Existen diversos estudios que demuestran cambios medibles transitorios en los potenciales evocados de tallo, cambios conductuales y del llanto asociados a niveles de bilirubina total de 15 a 25 mg/dL (257-428 mol/L). En estos estudios, las anomalías identificadas fueron transitorias y desaparecieron cuando los niveles de bilirubinas regresaron a valores normales con o sin tratamiento. Estudios de cohorte han encontrado una asociación entre hiperbilirubinemia y resultados adversos en el neurodesarrollo a largo plazo que son más sutiles que el kernicterus. Estudios actuales sugieren que a pesar de que el tratamiento con fototerapia disminuya los niveles totales de bilirubina, no tienen ningún efecto sobre el desenlace en el desarrollo neurológico.

5,6,7,8.

Pregunta de investigación

¿Qué factores de riesgo tienen los niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con hiperbilirubinemia indirecta para desarrollar encefalopatía?

Justificación

La ictericia ocurre en la mayoría de los recién nacidos. En la gran parte de los casos se trata de un padecimiento benigno, sin embargo la bilirubina indirecta es nociva para el desarrollo del sistema nervioso central, especialmente cuando la concentración de la misma es alta. Con la finalidad de reducir las secuelas neurológicas que ocasiona la hiperbilirubinemia, es importante reconocer los factores de riesgo de la población que es atendida en el Instituto Nacional de

Pediatría para el desarrollo de encefalopatía. El sistema de salud mexicano debe implementar estrategias adecuadas para la recolección de datos fidedignos que identifiquen el número de infantes con niveles elevados de bilirubina indirecta y aquéllos que desarrollan encefalopatía aguda hiperbilirrubinémica y kernicterus. Esta información servirá para conocer la magnitud del problema; el número de neonatos que deben ser evaluados en busca de factores de riesgo para prevenir un caso de kernicterus, los riesgos y costos, así como los beneficios de las distintas estrategias para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia.

Objetivos.

Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía en pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia en el Instituto Nacional de Pediatría.

Metodología.

Tipo de estudio: Se diseñó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo; de casos y controles.

Población: Pacientes que egresaron del servicio de neonatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hiperbilirrubinemia, entre septiembre 1 del 2009 al 17 de diciembre del 2011.

Criterios de Inclusión: Todo aquél con edad menor a 28 días con diagnóstico al egreso de hiperbilirrubinemia indirecta sin importar la causa que la originó.

Criterios de exclusión: Pacientes de los que no se tenía información suficiente respecto a valores de bilirubinas, aquéllos con diagnóstico de ictericia fisiológica, así como aquéllos cuya hiperbilirrubinemia fuese a expensas de la bilirrubina directa.

Se consideraron como casos a los pacientes con diagnóstico de hiperbilirrubinemia al egreso que desarrollaron encefalopatía hiperbilirrubinémica, sin importar el grado. Los controles fueron los neonatos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia al egreso sin alteraciones neurológicas.

Definiciones operacionales:

- **Encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda:** Alteraciones neurológicas que pueden manifestarse como rechazo al alimento, somnolencia, hipo o hipertonía, estupor, convulsiones, apneas, coma o la muerte. La etapa de encefalopatía y sus características clínicas se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Etapas de encefalopatía.

Etapas	Características clínicas
0	Ninguno
1	Rechazo al alimento, somnolencia, hipotonía.
2	Hipertonía, fiebre, estupor, llanto agudo.
3	Convulsiones, coma, apneas, muerte.

- ***Kernicterus***: Secuelas neurológicas y daño neurológico permanente caracterizado por parálisis cerebral atetoide, alteraciones auditivas y retraso mental.
- ***De término***: paciente con edad gestacional de 37 semanas o más.
- ***Pretérmino***: paciente con edad gestacional inferior a 37 semanas.

Variables: Se obtuvo información acerca de la edad gestacional y de ingreso al instituto, el peso al nacimiento y al ingreso, sexo, condiciones del nacimiento (parto, cesárea), antecedentes de alimentación del recién nacido, situaciones clínicas adicionales a la presencia de ictericia (deshidratación, sepsis, trauma obstétrico, hipotiroidismo, asfixia perinatal, enterocolitis, cardiopatía, pacientes con Síndrome de Down, íleo meconial, Hirshprung, hemorragia intraventricular, dificultad respiratoria y hemólisis documentada); la concentración de bilirrubina total al ingreso y concentración máxima de bilirrubina indirecta, hemoglobina al diagnóstico, grupo sanguíneo materno y del recién nacido, estudios de Coombs y Eluido y tratamiento. Los tipos de variables utilizadas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Tipos de variables.

Variable	Respuesta	Tipo de Variable	Subtipo
Edad Gestacional	Semanas completas	Cuantitativa	Discreta
Inicio de ictericia	Días de vida completos	Cuantitativa	Discreta
Edad al ingreso	Días de vida completos	Cuantitativa	Discreta
Peso al nacer	Gramos	Cuantitativa	Discreta
Peso al ingreso	Gramos	Cuantitativa	Discreta
% de pérdida de peso al ingreso	%	Cuantitativa	Continua
Sodio al ingreso	mEq/L	Cuantitativa	Continua
Género	Femenino, masculino, o ambigüedad de genitales	Cualitativa	Nominal no dicotómica
Vía de nacimiento	Vaginal o abdominal	Cualitativa	Nominal dicotómica
Motivo principal de ingreso	Ictericia u otro motivo	Cualitativa	Nominal dicotómica
Alimentación previa a ictericia	Ayuno, humana, fórmula, o mixta.	Cualitativa	Nominal no dicotómica
Nutrición parenteral previa a ictericia	Si o No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Ingesta oral (volumen)	Ayuno, normal, rechazo, o desconocida	Cualitativa	Nominal no dicotómica
Diabetes mellitus materna	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica.
Preeclampsia	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Antecedente de ictericia en la familia	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Cefalohematoma	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Íleo o tapón meconial	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Hirschprung	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Hemólisis documentada	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica

Hemorragia intraventricular	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Sepsis concomitante	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Hipotiroidismo	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Asfixia perinatal	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Encefalopatía hipóxica	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Dificultad respiratoria	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Enterocolitis	Si o No.	Cualitativa	Nominal dicotómica
Cardiopatía	Sin cardiopatía, acianógena ó cianógena	Cualitativa	Nominal no dicotómica
Síndrome de Down	Sí o No	Cualitativa	Nominal dicotómica
Encefalopatía por bilirrubina	Sin encefalopatía, grado 1, grado 2, o grado 3	Cualitativa	Nominal no dicotómica
Hemoglobina	mg/dL	Cuantitativa	Continua
Bilirrubina total al ingreso	mg/dL	Cuantitativa	Continua
Bilirrubina indirecta máxima	mg/dL	Cualitativa	Continua
Incompatibilidad sanguínea	No tiene, grupo A, grupo B, Rh	Cualitativa	Nominal no dicotómica.
Coombs directo	Positivo o Negativo	Cualitativa	Nominal dicotómica
Eluido	Positivo, negativo o no se realizó	Cualitativa	Nominal no dicotómica
Tratamiento	Fototerapia o fototerapia y exanguinotrasfusión	Cualitativa	Nominal dicotómica.

Análisis estadístico: La información fue registrada en un formato diseñado para este estudio. Se realizó estadística descriptiva, las variables cualitativas se expresan en porcentajes, las variables cuantitativas en promedio y cuando la distribución no fue normal con valores mínimo y máximo. Se subdividió la muestra en niños de término y pretérmino. En la población de niños nacidos a término se buscó la comparación de distintas variables independientes entre los dos grupos con la prueba t de Student en variables continuas y con χ^2 (Chi cuadrada) en variables categóricas. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

Consideraciones éticas: Los datos personales contenidos en los expedientes clínicos no se utilizaron, aplicando así el principio de confidencialidad de los pacientes. La información recopilada de los expedientes fue manejada conforme lo dispone la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

Resultados

Se analizaron 187 expedientes de neonatos con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia que ingresaron al servicio de neonatología entre el 1 de septiembre del 2009 al 17 de diciembre 2011, sólo 173 cumplieron los criterios de inclusión. Se encontraron 84 mujeres, 88 hombres y un recién nacido con ambigüedad de genitales. La edad gestacional promedio fue de 37 semanas de gestación, con una edad al ingreso de 6.6 días y un peso promedio al nacimiento de 2638 gramos. De los pacientes con diagnóstico final de hiperbilirrubinemia indirecta; el motivo principal de ingreso al servicio de neonatología fue la ictericia

en 101 y otra causa distinta en 72. La alimentación previa a la ictericia se comenta en la gráfica 1. En 9 pacientes se encontró el antecedente de ictericia en la familia. El 95% de los pacientes tuvieron comorbilidades asociadas y sus porcentajes se resumen en la tabla 3.

La bilirrubina sérica indirecta promedio al ingreso fue de 19.38 mg/dL con un mínimo de 5.28 mg/dL y una bilirrubina indirecta máxima de 40.2 mg/dL. De los 173 neonatos: 12 fueron diagnosticados con encefalopatía hiperbilirrubinémica grado 3, en 2 se documentó encefalopatía grado 2, en 8 pacientes se encontraron datos clínicos de encefalopatía grado 1 y el resto de los pacientes (151) no tuvieron manifestaciones neurológicas. En la gráfica 2 aparecen las distintas etiologías de la hiperbilirrubinemia. En el 51% de los pacientes no se pudo determinar la causa de la hiperbilirrubinemia. De las causas más comunes de ictericia se encontró la deshidratación y la multifactorial en un 19% respectivamente. Todos los pacientes recibieron fototerapia con un promedio de 2.5 días (entre 1 a 9 días), sólo en 43 se realizó exanguinotrasfusión. Hubo 9 defunciones que no se relacionaron con la hiperbilirrubinemia.

Gráfica 1. Alimentación previa a la ictericia.

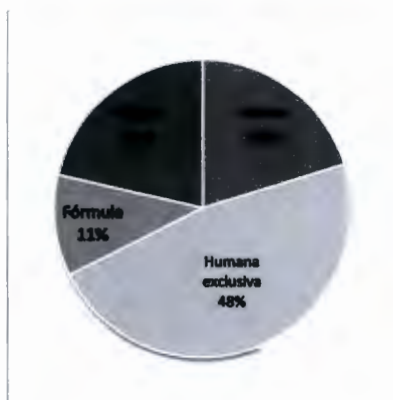
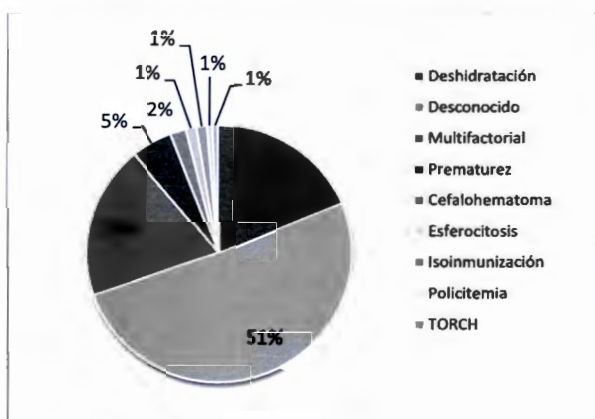


Tabla 3. Comorbilidades asociadas a la aparición de ictericia.

Comorbilidades asociadas	Número de pacientes
Cefalohematoma	6
Íleo Meconial	2
Hirschprung	1
Hemolisis documentada	17
Hemorragia intraventricular	14
Sepsis concomitante	40
Hipotiroidismo	2
Asfixia perinatal	24
Encefalopatía hipóxica	7
Dificultad respiratoria	31
Enterocolitis	4
Cardiopatías	12
Síndrome de Down	5

Gráfica 2. Etiología de la hiperbilirrubinemia.



Se realizó el análisis estadístico a los pacientes de término que fueron 116. Se efectuó una tabla de contingencia y se aplicó la prueba de Chi cuadrada para buscar asociación entre distintas variables independientes y la encefalopatía. En la tabla 4 se muestran los promedios de algunas variables cualitativas, como se observa ninguna de las variables mostró diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos. En la tabla 5 aparecen los porcentajes de las variables cuantitativas, sólo hubo una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de bilirrubina, encontrando que los pacientes que desarrollaron encefalopatía tienen niveles más altos de bilirrubina indirecta. La anova para el tipo de alimentación y la tolerancia a la vía oral mostró un valor de p de 0.16 y 0.83 respectivamente.

Tabla 4. Porcentaje de algunas variables asociada a encefalopatía hiperbilirrubinémica y pacientes que no desarrollaron alteraciones neurológicas.

Variable	% de casos	% de controles	P <
Femenino	11.3	88.7	0.9
Masculino	12.9	87.1	
Hipertensión asociada al embarazo	20	80	0.57
Sin Hipertensión asociada al embarazo	11.7	88.3	
Diabetes gestacional	0	100	0.516
Sin diabetes gestacional	12.4	87.6	
Antecedente de ictericia en la familia	16.7	83.3	0.7
Sin antecedente familiar de ictericia	11.8	88.2	
Cefalohematoma	0	100	0.39
Sin cefalohematoma	12.6	87.4	
Incompatibilidad a grupo	8.8	91.2	0.49
Sin incompatibilidad a grupo	13.4	86.6	
Isoinmunización	12.5	87	0.9
Sin isoinmunización	12	88	
Ileo meconial	0	100	0.59
Sin ileo meconial	12.3	86.7	
Hemólisis documentada	23.5	76.5	0.11
Sin hemólisis	10.1	89.9	
Hemorragia intracraneal	0	100	0.7
Sin hemorragia intracraneal	12.2	87.8	
Sepsis	22.2	77.8	0.33
Sin sepsis	11.2	88.8	
Asfixia	0	100	0.35
Sin asfixia	12.7	87.3	
Dificultad respiratoria	0	100	0.5
Sin dificultad respiratoria	12.4	87.6	

Tabla 5. Variables en neonatos de término con encefalopatía y sin encefalopatía hiperbilirrubinémica.

Variable	Controles	Casos	P
Edad gestacional (semanas de edad gestacional)	39	38	0.06
Edad al ingreso (días)	6.8	6.7	0.9
Peso al Nacimiento (gramos)	3000	2826	0.17
Pérdida de peso respecto a peso de nacimiento (%)	7.5	10.6	0.23
Sodio al ingreso (mEq/L)	144	144	0.8
Bilirubina indirecta al ingreso (mg/dL)	20.1	26.9	0.00

Discusión.

A pesar de que se tienen identificados ciertos factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hiperbilirrubinémica aún encontramos pacientes con el diagnóstico de kernicterus a nivel mundial. La incidencia de esta patología varía dependiendo de ciertos aspectos tanto étnicos, como clínicos y socioeconómicos en los diversos países. En Dinamarca no hubo casos registrados de kernicterus en 20 años, si no hasta 1994 comenzó a diagnosticarse de nueva cuenta. Dentro de las causas que se atribuyeron a esta reaparición de la enfermedad fue que el personal médico ya no estaba sensibilizado a las características clínicas de la patología al no haber tenido casos en mucho tiempo. Otras posibles causas que se consideraron fueron la vigilancia insuficiente de los factores de riesgo de encefalopatía hiperbilirrubinémica en los hospitales donde se trataron a los niños, así como el egreso temprano (primeras 24 a 36 horas) posteriores al nacimiento.⁹ Otro estudio realizado en Canadá también concluyó que los recién nacidos al ser dados de alta tan pronto y la dificultad de los servicios de salud para evaluar a los

niños de nueva cuenta en las siguientes 48 a 72 horas los situaba en riesgo para reingresarlos al hospital y más aún de presentar las consecuencias de encefalopatía.¹⁰ La misma Asociación Americana de Pediatría consciente de esta situación recomienda la evaluación de los factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa, de particular importancia en los niños que se egresan antes de las 72 horas de vida. Sin embargo no todos los estudios encuentran significativo el riesgo de rehospitalización por ictericia en aquellos que fueron dados de alta antes de la primeras 24 horas que en los neonatos egresados entre las 24 y 48 horas.¹¹ Geiger Ann y colaboradores no encontraron asociación entre el alta temprana y el reingreso hospitalario por ictericia; sin embargo identificaron otros factores de riesgo como lo fueron la raza asiática, la prematurez, la alimentación exclusiva al seno materno, la ruptura prolongada de membranas y ser madre primigesta.¹¹ Estos factores están bien establecidos como factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia. En nuestro estudio tampoco se encontró una relación entre la edad de ingreso del paciente y el desarrollo de encefalopatía como tampoco hubo relación si la causa de reingreso hospitalario fuese la ictericia o algún otro motivo con el desenlace neurológico. Por otra parte en Iraq un país en vías de desarrollo y con conflictos bélicos latentes se hallaron datos alarmantes: de los pacientes que ingresaban a la terapia intensiva neonatal de un hospital escuela por ictericia; el 54% tenían datos compatibles con encefalopatía y cerca del 21% en etapas avanzadas. Las causas más importantes identificadas fueron las hemolisis, la incompatibilidad a Rh y a grupo ABO. De los pacientes que desarrollaron encefalopatía aguda el 60% tuvieron daño neurológico compatible con kernicterus o murieron. A pesar de que las causas hemolíticas de

ictericia son prevenibles y relativamente fáciles de identificar; el pronóstico de estos niños fue malo, muy probablemente debido a la búsqueda de atención retrasada por parte de los padres.¹²

En nuestro medio encontramos como única relación significativa los niveles de bilirrubina indirecta con el desarrollo de encefalopatía aguda. Debemos tomar en cuenta que en poco más de la mitad de los pacientes la etiología de la hiperbilirrubinemia no se identificó. Una de las causas principales de concentraciones elevadas de bilirrubina indirecta fue la deshidratación (19%) que traduce de manera indirecta una mala técnica de alimentación; que en el 48% de los pacientes fue seno materno exclusivo. A pesar de que el tipo de alimentación juega un papel importante en el desarrollo de ictericia; nuestro trabajo no demostró que fuera significativo ni el tipo de alimentación, ni la ingesta adecuada o rechazo a la misma para presentar encefalopatía hiperbilirrubinémica. Sin embargo es nuestro deber como médicos generales y pediatras de proporcionar de manera clara y suficiente la información necesaria acerca de la técnica de lactancia materna para evitar la hiperbilirrubinemia por esta causa. Al no encontrar ningún factor asociado al desenlace de encefalopatía en los pacientes de término distinto de los niveles de bilirrubina, consideramos que es pertinente tratar de las mismas formas aquéllos que tienen comorbilidades asociadas de los que su único problema es la ictericia. No demorar los tratamientos de aplicación de fototerapia o realización de exanguinotrasfusión si los niveles de bilirrubina lo ameritan a pesar de que la evaluación inicial del paciente sea favorable.

Conclusión

El daño neurológico secundario a hiperbilirrubinemia es prevenible. La prevención primaria consiste en hacer consiente al personal médico de los factores de riesgo que un recién nacido determinado tiene para desarrollar hiperbilirrubinemia y en base a ello llevar a cabo una monitorización. Existen diversos factores de riesgo identificados para el desarrollo de hiperbilirrubinemia, sin embargo sólo la minoría de los pacientes afectados presenta encefalopatía y/o kernicterus. En nuestra población la incidencia de encefalopatía aguda fue del 12.7%, encontrando que la única causa significativa de ésta fueron los niveles de bilirubina indirecta al ingreso. Los pacientes que presentaron encefalopatía aguda tuvieron cifras mayores de bilirubina indirecta que sus controles. Sin embargo, debemos tomar en cuenta que el análisis estadístico se efectuó únicamente a los neonatos de término. A pesar de ello, la encefalopatía aguda continúa siendo un problema de salud pública en nuestro medio, con alto costo tanto económico como emocional para los padres de los pacientes que la desarrollan. Debemos continuar realizando estudios para determinar las secuelas neurológicas de los pacientes que se presentaron al servicio de neonatología con encefalopatía aguda y valorar los factores de riesgo en la población de los recién nacidos de pretérmino. Al encontrar como único factor de riesgo los niveles séricos de bilirubina indirecta con significancia estadística para el desarrollo de encefalopatía en los pacientes de término recomendamos que la monitorización de los niveles séricos de bilirubinas sea en las primeras 4 a 6 horas de iniciada la fototerapia intensiva, periodo en el cual se produce el mayor descenso en los niveles de bilirubina,

según las recomendaciones la Academia Americana de Pediatría, esperando un descenso entre 0.5 a 1 mg/dL por hora.

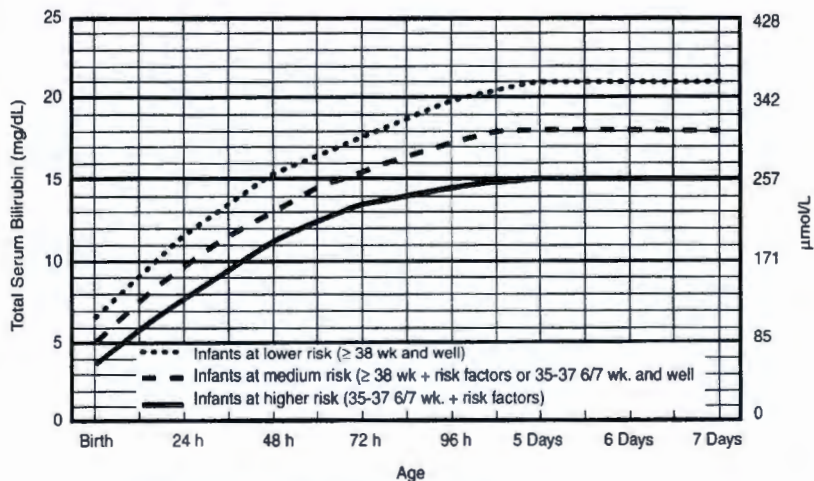
Referencias

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
2. Shapiro Steven M. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2010; 15: 157–163.
3. Daood MJ, McDonagh AF and Watchko JF. Calculated free bilirubin levels and neurotoxicity. *Journal of Perinatology* 2009; 29: S14–S19.
4. Hansen Thor W.R. Prevention of Neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53 (Suppl. 4): 24–28.
5. Vohr BR. New approaches to assessing the risks of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990; 17: 293–306
6. Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamari H, Wax Y, Pevsmer B. Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 1983; 72: 658–664.
7. Nwaesei CG, Van Aerde J, Boyden M, Perlman M. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics* 1984; 74: 800–803

8. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, McMurtry CA, Shetter JL. Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvement with exchange transfusion. *J Pediatr* 1982; 100: 624–626.
9. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213-1217.
10. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 2006; 175(6): 587-590.
11. Geiger Ann M., Petitti Diana B. y Yao Janis. Rehospitalisation for neonatal jaundice: risk factors and outcomes. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2001; 15: 352–358.
12. Numan Nafie Hameed, Alaa' Muhamed Na' ma a Rohan Vilms y Vinod K. Bhutani. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia and Adverse Short-Term Consequences in Baghdad, Iraq. *Neonatology* 2011;100: 57–63.

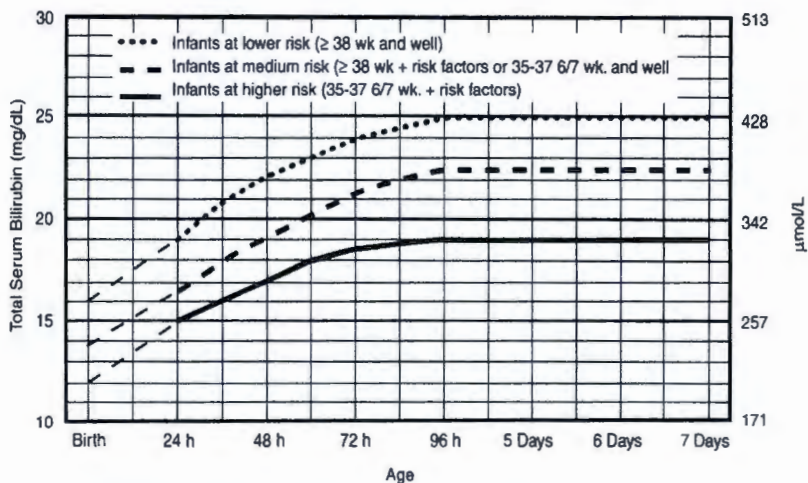
Anexo 1.

Guía de fototerapia en pacientes hospitalizadas de 35 semanas de gestación y más.



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50µmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

Guía de exanguinotransfusión en pacientes de 35 semanas de gestación y más.



- The dashed lines for the first 24 hours indicate uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy.
- Immediate exchange transfusion is recommended if infant shows signs of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonos, fever, high pitched cry) or if TSB is ≥ 5 mg/dL (85 μ mol/L) above these lines.
- Risk factors - isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis.
- Measure serum albumin and calculate B/A ratio (See legend)
- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin
- If infant is well and 35-37 6/7 wk (median risk) can individualize TSB levels for exchange based on actual gestational age.