



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

TITULO DE TESIS:

“HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL”

TESIS:

**PARA OBTENER EL TITULO DE LICENCIATURA EN QUIMICO
FARMACOBIOLOGIA**

PRESENTA:

p. Q.F.B. LORENA CARINA GARCÍA BAEZA



Morelia, Michoacán Junio 2010

REALIZACION:

La realización de este trabajo de tesis fue llevado a cabo en el Laboratorio de Análisis Clínico del Hospital Infantil de Morelia ``Eva Sámano de López Mateo``

ASESOR: Q.F.B. Nancy García Ayala

CO-ASESOR: Q.F.B. Rosa Isela Cota Vega

COMITÉ REVISOR: Q.F.B. Virginia Campos Cabrera

DR. José Luis Martínez Toledo

M.C Karla Liliana García Chávez

Suplente: Q.F.B. Ma. Del Carmen Magaña Ochoa

AGRADECIMIENTOS:

- Primeramente agradezco a Dios por darme la vida y ponerme en el sendero que me guió a la oportunidad de ser hoy lo que hace años atrás soñé.
- A la **Q.F.B Rosa Isela Cota Vega** por el apoyo y la oportunidad de poder desarrollar este proyecto en el laboratorio, por su siempre interés, optimismo y dedicación que siempre mostro para conmigo.
- A la **Q.F.B. Nancy García Ayala** por aceptar guiarme en el desarrollo de este trabajo y por ser un gran apoyo.
- A la **Q.F.B. Virginia Campos Cabrera** por la disposición y el interés que siempre demostró en apoyarme.
- **Dr. José Luis Martínez Toledo** por su importante y gran colaboración que siempre me brindo para el proyecto.
- A la **M.C Karla Liliana García Chávez** por la disposición y apoya mostrado, y el tiempo aportado para mi trabajo realizado.
- A la **Q.F.B. Ma del Carmen Magaña Ochoa** por siempre tener un buen consejo y el gran apoyo hasta el último momento.

Sinceramente les agradezco a todos y cada uno de ellos la amistad que desde un inicio mostraron para mí y la confianza brindada en cada momento que estuve ahí.

- A todo el personal que se encuentra en el área de Archivo del hospital por su apoyo y disposición.
- En general a todos las Q.F.B. del laboratorio por darme el espacio y permitirme continuar con el desarrollo del proyecto.

DEDICATORIAS:

A mis padres: Enrique y Socorro ya que mis estudios y esta tesis es el resultado del enorme esfuerzo, confianza y el gran apoyo económico y moral, sus palabras de aliento que siempre me brindaron desde el inicio de mis estudios y en todo momento de mi vida y por estar siempre presentes.

A mis hermanos: Luis Alberto, Enrique y Juan Carlos. Gracias por siempre mostrarse interesados en mis estudios y apoyarme en todo y en cada momento.

A mis sobrinos: Ximena, Enrique, Alejandra y Andrés, aunque aun son pequeños, pero también participaron motivándome a terminar esto que un buen día inicio.

A todos los buenos amigos que encontré y con los cuales compartí tantas cosas buenas que aun recordamos y que siempre estuvieron ahí apoyándome hasta el final.

Y en general a todas las personas que me rodearon en este largo caminar y de las cuales aprendí.

CONTENIDOS	PÁGINA
REALIZACION.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
DEDICATORIA.....	4
TABLAS DE RESULTADOS.....	6
LISTA DE RESULTADOS GRAFICADOS.....	7
TABLAS COMPLEMENTARIAS.....	8
LISTA DE FIGURAS.....	8

Capítulo

1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 Metabolismo de la Bilirrubina.....	12
1.2 Ictericia Neonatal.....	18
1.3 Hiperbilirrubinemia Neonatal NO Conjugada.....	22
1.4 Hiperbilirrubinemia Neonatal Conjugada.....	23
1.5 Causa de Hiperbilirrubinemia.....	25
1.6 Diagnostico de la ictericia.....	27
1.7 Tratamiento.....	33
1.8 Toxicidad de la Bilirrubina.....	43
1.9 Secuelas.....	45
1.10 Determinación de bilirrubina.....	49
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	50
3. JUSTIFICACIÓN.....	50
4. OBJETIVOS.....	51
5. HIPÓTESIS.....	51
6. METODOLOGIA.....	52
7. TÉCNICA EMPLEADA EN EL LABORATORIO.....	53
8. RESULTADOS.....	58
9. ANALISIS DE RESULTADOS.....	80

10. CONCLUSIONES.....	84
11. RECOMENDACIONES.....	85
12. REFERENCIAS.....	86

TABLAS DE RESULTADOS OBTENIDOS

TABLA 1. Variaciones y frecuencia en los niveles de bilirrubina total reportados en estudiados.....	58
TABLA 2. Frecuencia de Hiperbilirrubinemia por Sexo.....	59
TABLA 3. Bilirrubina elevada por sexo.....	60
TABLA 4. Distribución de hiperbilirrubinemia por edad.....	61
TABLA 5. Bilirrubina elevada por edad.....	62
TABLA 6. Distribución de Hiperbilirrubinemia por peso del Recién Nacido.....	63
TABLA 7. Bilirrubina elevada según el peso.....	64
TABLA 8. Distribución de Hiperbilirrubinemia por nivel socio-económico.....	65
TABLA 9. Bilirrubina elevada por nivel socio-económico.....	66
TABLA 10. Correlación de Hiperbilirrubinemia y prematurez.....	67
TABLA 11. Bilirrubina total elevada según prematurez	68
TABLA 12.-Incidencia de Hiperbilirrubinemia por alimentación.....	69
TABLA 13.-Bilirrubina total elevada según alimentación al seno materno.....	70
TABLA 14.-Correlación grupo sanguíneo y factor madre-hijo Con Bilirrubina total.....	71
TABLA 15. Incompatibilidad a grupo sanguíneo y Rh madre-hijo.....	72
TABLA 16. Correlación Hiperbilirrubinemia con incompatibilidad Al grupo sanguíneo y Rh.....	74
TABLA 17. Distribución y frecuencia de Hiperbilirrubinemia por Lugar de residencia.....	75

LISTA DE RESULTADOS GRÁFICADOS

GRAFICA 1. Variaciones y frecuencia en los niveles de bilirrubina total reportados en estudiados.....	58
GRAFICA 2. Frecuencia de Hiperbilirrubinemia por Sexo.....	59
GRAFICA 3. Bilirrubina elevada por sexo.....	60
GRAFICA 4. Distribución de hiperbilirrubinemia por edad.....	61
GRAFICA 5. Bilirrubina elevada por edad.....	62
GRAFICA 6. Distribución de Hiperbilirrubinemia por peso del Recién Nacido.....	63
GRAFICA 7. Bilirrubina elevada según el peso.....	64
GRAFICA 8. Distribución de Hiperbilirrubinemia por nivel socio-económico.....	65
GRAFICA 9. Bilirrubina elevada por nivel socio-económico.....	66
GRAFICA 10. Correlación de Hiperbilirrubinemia y prematurez.....	67
GRAFICA 11. Bilirrubina total elevada según prematurez.....	68
GRAFICA 12.-Incidencia de Hiperbilirrubinemia por alimentación.....	69
GRAFICA 13.-Bilirrubina total elevada según alimentación al seno materno.....	71
GRAFICA 14.-Incompatibilidad a grupo sanguíneo y Rh madre hijo.....	72
GRAFICA 15. Correlación Hiperbilirrubinemia con compatibilidad Al grupo sanguíneo y Rh.....	73
GRAFICA 16. Correlación Hiperbilirrubinemia con incompatibilidad Al grupo sanguíneo y Rh.....	74
GRAFICA 17. Municipios con mayor numero de casos.....	76
GRAFICA 18. Municipios con 2 casos de bilirrubina elevada.....	77
GRAFICA 19. Municipios con 2 casos de bilirrubina normal.....	77
GRAFICA 20. Municipios con 50% de incidencia de hiperbilirrubinemia.....	78
GRAFICA 21. Municipios con 1 caso de bilirrubina aumentada.....	78

GRAFICA 22. Municipios con 1 caso de bilirrubina normal.....	79
GRAFICA 23. Municipios de Guanajuato y Jalisco incluidos en estudio.....	79

TABLAS COMPLEMENTARIAS

TABLA 1. Valores séricos normales de bilirrubina.....	18
TABLA 2. Comparación de las propiedades de la bilirrubina conjugada Y no conjugada.....	24
TABLA 3. Perfil Hepático.....	29
TABLA 4. Niveles de la bilirrubina sérica total mg/dl.....	42
TABLA 5. Indicaciones para el uso de fototerapia y exsanguinotransfusión en prematuros según niveles séricos de bilirrubina y peso del prematuro.....	42

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Estructura de la bilirrubina.....	9
FIGURA 2. Fuentes y precursores de bilirrubina y etapas del metabolismo.....	12
FIGURA 3. Captación y conjugación de la bilirrubina en el hepatocito.....	14
FIGURA 4. Fase intestinal en el metabolismo de la bilirrubina.....	16
FIGURA 5. Zonas de Kramer.....	20
FIGURA 6. Manejo para la hiperbilirrubinemia en el Recién Nacido.....	30
FIGURA 7. Diagnostico diferencial de ictericia I.....	31
FIGURA 8. Diagnostico diferencia de la ictericia II.....	32
FIGURA 9. Esquema de fototerapia.....	35

1. INTRODUCCIÓN

La bilirrubina es un anión orgánico no polar unido fuertemente a la proteína plasmática albumina (1), da un pigmento amarillo-rojizo, no tóxico producto del desecho del catabolismo de la hemoglobina. En el ser humano, diariamente la producción de bilirrubina a partir de todas las fuentes oscila entre 250 y 300 miligramos. Estas reacciones tienen lugar en el sistema reticuloendotelial, predominantemente en el hígado, el bazo y la médula ósea. (2).

La estructura química de la bilirrubina fue aislada de la bilis por Stadler en 1864, pero fue hasta 1942 cuando Fischer y Plieninger demostraron que este pigmento consistía en una cadena abierta formada por 4 anillos pirrólicos unidos por 3 puentes de carbono (1)

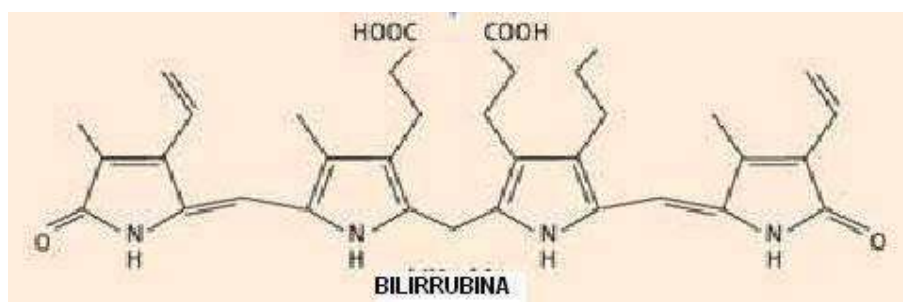


FIGURA 1.- Estructura de la bilirrubina (3)

Cerca del 80% de la bilirrubina circulante procede de la degradación del hemo de los eritrocitos senescentes, y el otro 15-20% procede de las fuentes como:

- 1) La eritropoyesis ineficaz que aparece como consecuencia de la destrucción de las células eritroides en la fase de maduración en la médula ósea.
- 2) El metabolismo de otras proteínas que contienen el grupo hem, fundamentalmente los citocromos hepáticos, la mioglobina muscular y enzimas distribuidas por todo el organismo como la catalasa y las peroxidasas (2,4)

La bilirrubina está presente en los líquidos corporales (derrames articulares, ascitis, derrames pleurales, quistes, líquido cefalorraquídeo, etc.) en relación directa con su contenido en albúmina. La elevación de la concentración en el plasma conduce a ictericia y puede detectarse cuando la concentración plasmática supera 3mg/dl, también puede detectarse con concentraciones inferiores en pacientes de piel clara o con anemia grave (4).

La ictericia es el resultado de la acumulación de bilirrubina en los tejidos corporales (5) es un signo clínico caracterizado por la pigmentación amarilla, que puede ir de una situación trivial a una situación grave, se caracteriza por la acumulación de bilirrubina en la sangre y se difunde dentro de los tejidos adquiriendo color amarillento-verdoso principalmente en la piel y el tejido esclerótico y fluidos corporales. Como consecuencia de la oxidación de parte de la bilirrubina circulante en biliverdina. (4).

Una vez producida la bilirrubina, la mayor parte viaja por la sangre unida a albúmina de una manera reversible (bilirrubina indirecta o no conjugada). Otra pequeña parte se transporta como monoglucurónido o diglucurónido de bilirrubina (bilirrubina directa o conjugada) y, por último la parte mas pequeña viaja como bilirrubina libre en el plasma (6).

La hiperbilirrubinemia puede deberse a anormalidades en la formación, transporte, metabolismo y excreción de la bilirrubina. La hiperbilirrubinemia no conjugada o indirecta puede ser el resultado de la producción excesiva de bilirrubina debida a hemolisis, deterioro en la captación hepática de bilirrubina a causa de ciertos fármacos o deterioro en la conjugación de la bilirrubina por ácido glucurónico.

La hiperbilirrubinemia conjugada o directa puede originarse por deterioro en la excreción de bilirrubina del hígado a causa de enfermedad hepato-celular, fármacos, sepsis virales, bacterianas, parasitarias, trastornos hereditarios u obstrucción biliar extrahepática (5).

La hiperbilirrubinemia también puede deberse a la producción de más bilirrubina de la que el hígado normalmente puede excretar o a la insuficiencia de un hígado dañado para excretar la bilirrubina producida en cantidades normales.

Dependiendo del tipo de bilirrubina presente en el plasma no conjugada o conjugada la hiperbilirrubinemia puede clasificarse como de retención, debida a la sobreproducción, y de regurgitación, debida al reflujo al torrente sanguíneo causado por la obstrucción biliar (7).

1.1 METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

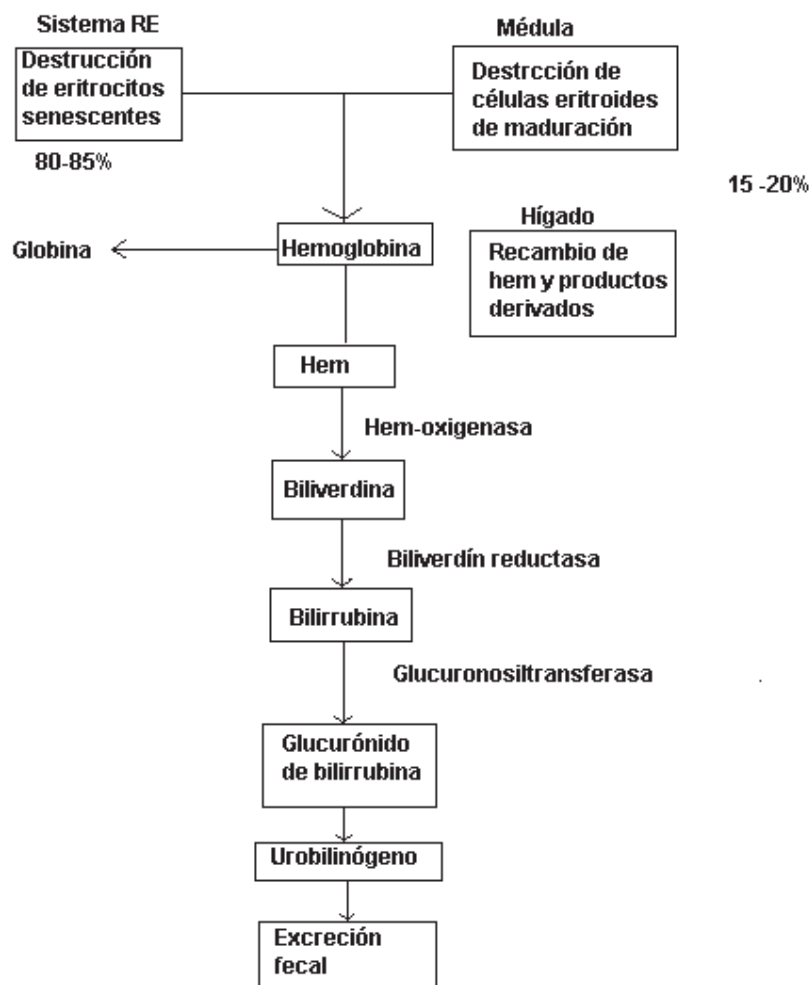


FIGURA 2.- Fuentes y precursores de bilirrubina y etapas del metabolismo (4)

La bilirrubina se transporta a través de la sangre hacia el hígado y se une de forma estrecha a la albúmina y no es hidrosoluble se conoce como bilirrubina no conjugada o libre; la mayor parte de la bilirrubina normal plasmática está en esta forma. El hígado desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los pigmentos (4, 8,9).

Este proceso puede dividirse en tres fases:

1. Captación hepática.
2. Conjugación.
3. Excreción en la bilis.

CAPTACIÓN

La bilirrubina no conjugada unida a albúmina llega al hepatocito, en un proceso de transporte activo a través de la membrana sinusoidal donde el complejo se disocia y la bilirrubina penetra en la célula hepática, su captación y consiguiente almacenamiento implica la unión de la bilirrubina a proteínas citoplasmáticas captadoras de aniones, la ligandina y la proteína Z en especial la ligandina (glutación-S-transferasa-B), que representa aproximadamente el 5% de las proteínas totales del citosol hepático; a la ligandina también se unen varios compuestos (esteroides, verde de indocianina y algunos carcinógenos, esta proteína evita el retorno de la bilirrubina hacia el plasma (2,4).

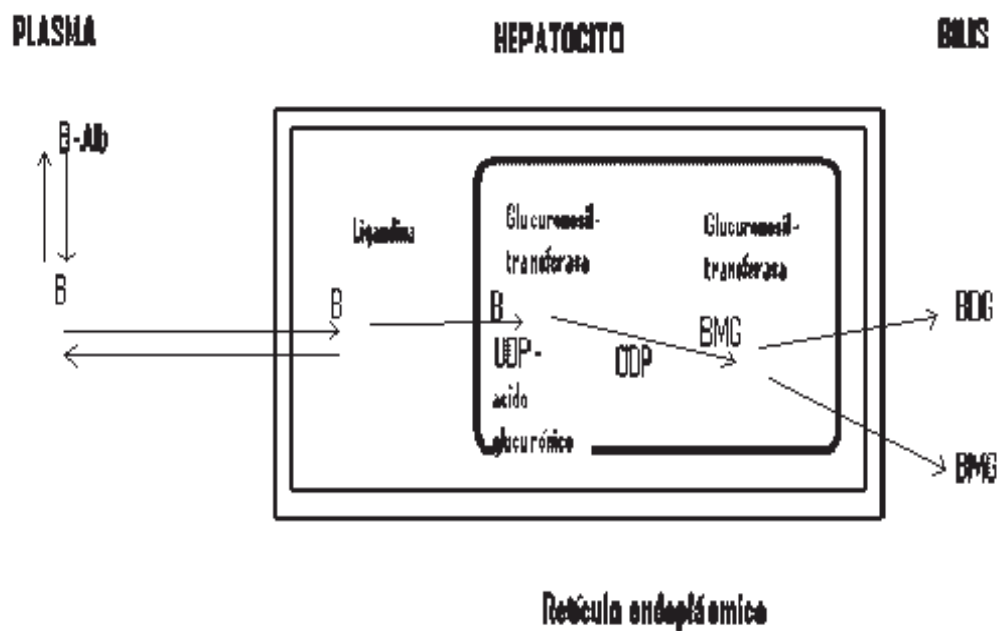


FIGURA 3.- Captación y conjugación de la bilirrubina en el hepatocito. (4)

B: bilirrubina

BMG: bilirrubina monoglucurónido

BDG: bilirrubina diglucurónido

UDP: uridindifosfato

CONJUGACIÓN

Una vez en el interior de los hepatocitos y disociada de la albúmina la bilirrubina indirecta es liposoluble y debe transformarse en un derivado hidrosoluble antes de su excreción biliar, se realiza una conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico, para producir monoglucurónido y diglucurónido y luego se excreta en la bilis.

Esta reacción tiene lugar en el retículo endoplásmico de los hepatocitos y es catalizada por una UDP-glucuroniltransferasa de bilirrubina, es probable un proceso activo que requiere energía y parece precisar la existencia de un metabolismo normal de las sales biliares. La bilirrubina se transforma en bilirrubina conjugada o directa, hidrosoluble y desprovista de neurotoxicidad (2,4,9,10)

EXCRECIÓN

Una vez realizada la conjugación, la bilirrubina es excretada al canalículo biliar probablemente por medio de un sistema de acarreadores que requieren consumo de energía. Es la etapa limitadora del ritmo en el metabolismo hepático de la bilirrubina, una alteración en la excreción da lugar a un descenso en la concentración de la bilirrubina en la bilis, con el consiguiente eflujo de bilirrubina conjugada a través de la membrana sinusoidal del hepatocito hacia el torrente sanguíneo (1,4).

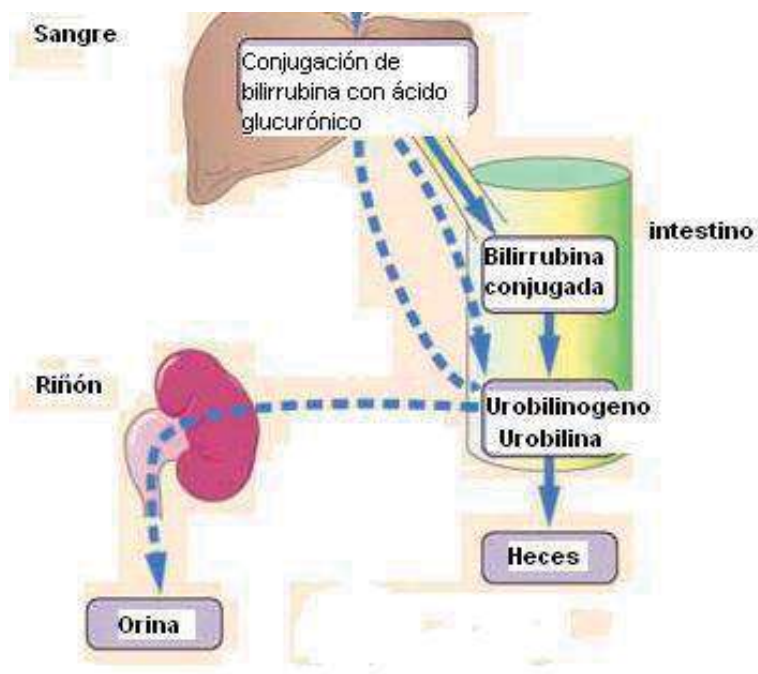


FIGURA 4. Fase intestinal en el metabolismo de la bilirrubina (3)

Fase intestinal en el metabolismo de la bilirrubina

La bilirrubina conjugada no se reabsorbe se transporta a través de los conductos biliares hasta el duodeno se excreta en la heces o se transforma en urobilinógeno y derivados asociados por acción de las bacterias del íleon y el colon. Hasta un 20% del urobilinógeno producido cada día se reabsorben en el intestino y entran en la circulación enterohepática, la mayoría son captados en el hígado y se vuelven a excretar en la bilis; sólo entre el 2-5% entran en la circulación general y aparecen en la orina, en condiciones normales la excreción diaria de urobilinógeno en la orina no supera los 4 mg (2,4).

El monoglucurónido como el diglucurónido de bilirrubina por ser relativamente inestable son fácilmente hidrolizados a bilirrubina no conjugada, tanto por lo alcalino del medio como por la acción de la beta-glucuronidasa, enzima presente a muy grandes concentraciones en los recién nacidos de pre-término.

La bilirrubina no conjugada se absorbe y llega al hígado por el sistema porta. En el neonato, además de la gran actividad de la beta-glucuronidasa, la relativa ausencia de flora intestinal, que reduce la bilirrubina a urobilinógeno, permite que la absorción enterohepática sea mayor (6).

En el recién nacido, el metabolismo de la bilirrubina está en una situación de transición entre la fase fetal, en la que la placenta es la vía principal para la eliminación de la bilirrubina no conjugada, y la fase adulta, durante la cual la forma conjugada es excretada por los hepatocitos al sistema biliar y posteriormente al tubo digestivo (11).

1.2 ICTERICIA NEONATAL

La ictericia en el recién nacido es un fenómeno fisiológico, pero en ocasiones constituye la expresión de un estado patológico. Puede estar presente en el momento de nacer o puede aparecer en cualquier momento del periodo neonatal (11,12).

En el recién nacido a término se presenta una frecuencia del 60-70% y en niños prematuros hasta un 80% lo que constituye una incidencia elevada (10). Las concentraciones de bilirrubina en los neonatos son mucho más altas que en los adultos y se debe fundamentalmente a una disminución de la vida media del eritrocito en el recién nacido (70 a 90 días) y a una degradación acelerada del hem, por la enorme poza de tejido hematopoyético que deja de funcionar al nacimiento. Si a esto se le añade el incremento de la absorción enterohepática de bilirrubina, se explica de modo suficiente la enorme frecuencia de ictericia en el recién nacido en comparación con otras edades (6).

Los neonatos a término pueden presentar ictericia desde el 2º al 8º día de vida y los prematuros desde el 2º hasta el 10º e incluso hasta el 14º día (2).

En términos generales los valores séricos normales de bilirrubinas totales en los neonatos en los primeros días.

Neonatos Prematuros		Neonatos No Prematuros	
0-1 día	<8 mg/dl	0-1 día	2-6 mg/dl
1-2 días	<12 mg/dl	1-2 días	6-10 mg/dl
3-5 días	<14 mg/dl	3-5 días	4-8 mg/dl

Tabla 1. Valores séricos normales de bilirrubina

ICTERICIA FISIOLÓGICA

La ictericia neonatal es un fenómeno biológico que ocurre comúnmente en los recién nacidos, como resultado de un desbalance entre la producción y la eliminación de la bilirrubina (13).

La ictericia comienza en el segundo o tercer día y desaparece al cabo de 7 a 10 días de vida pero puede presentarse una forma mas grave, son raros los casos en los que la ictericia fisiológica puede prolongarse durante varias semanas. Los niveles de bilirrubina indirecta no exceden de 12 mg/dl en niños a término y 15 mg/dl en niños prematuros (11, 12).

Se considera que se debe a un retraso en la maduración del sistema glucuroniltransferasa para conjugar bilirrubina en hígado (10).

Hay que hacer hincapié que la ictericia neonatal fisiológica no esta presente en el momento del parto, y si hay ictericia al nacer hay que considerar otras causas. El diagnostico de la ictericia fisiológica, tanto en los nacidos a término como los prematuros, sólo se puede establecer una vez que se han descartado otras causas conocidas (11).

Factores de riesgo (14,16)

Existen factores cuya presencia incrementa el riesgo de hiperbilirrubinemia:

- ❖ Alimentación al seno materno.
- ❖ Mayor perdida de peso (mas del 5%)
- ❖ Sexo masculino
- ❖ Edad gestacional <35 semanas
- ❖ Diabetes materna
- ❖ Hematomas
- ❖ Raza oriental

En los recién nacidos la ictericia se detecta haciendo palidecer la piel mediante presión digital, lo cual revela de este modo el color subyacente de la piel y el tejido subcutáneo (15).

Suele comenzar en la cara y a medida que los niveles de que los niveles plasmáticos aumentan, progresa hacia el abdomen y después hacia los pies. La ictericia por depósito de bilirrubina indirecta en la piel suele tener una coloración amarilla brillante o anaranjada, la bilirrubina directa suele dar un tono verdoso o amarillo pardusco (11).

La presencia de la coloración icterica de la piel puede ser el único signo clínico. Su aparición sigue, en general, una distribución céfalo-caudal.

En el cuadro se aprecia la relación entre la progresión de la ictericia dérmica y los niveles de Bilirrubina sérica determinados por Kramer.

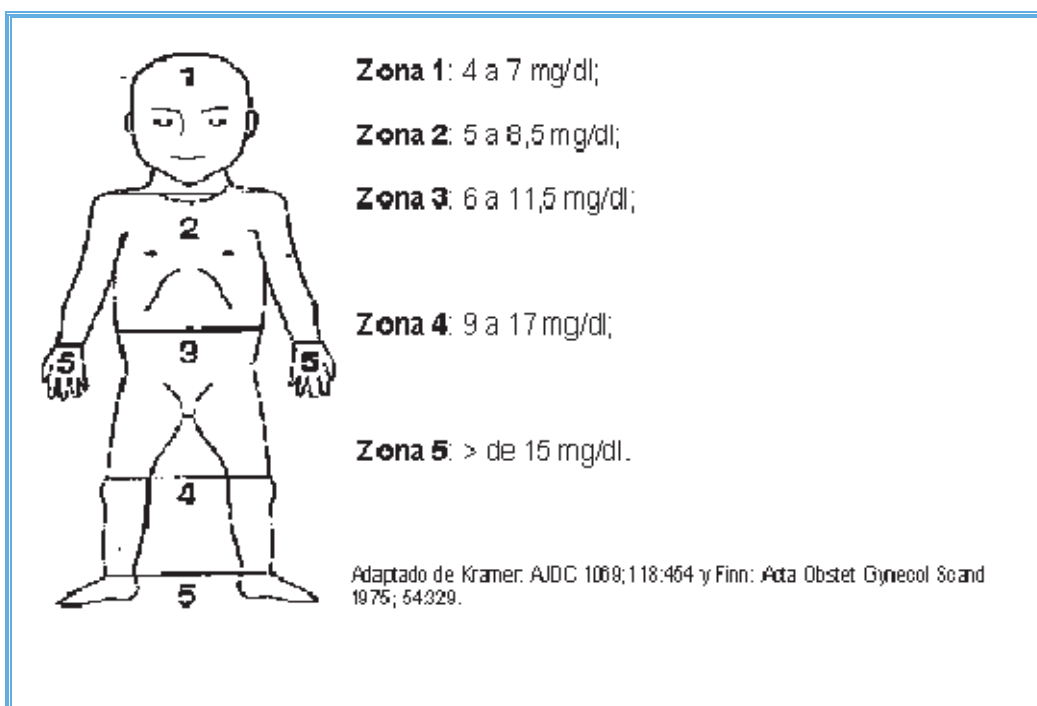


FIGURA 5. Zonas de Kramer (20)

ICTERICIA PATOLÓGICA

Se considera que la ictericia es patológica cuando su momento de aparición, su duración o el patrón de determinaciones seriadas de las concentraciones séricas de bilirrubina difieren notablemente de lo observado en la ictericia fisiológica y que se sospecha de un riesgo de neurotoxicidad (11).

Los siguientes signos y síntomas sugieren una hiperbilirrubinemia no fisiológica:

- a) ictericia en las primeras 36 horas de vida;
- b) bilirrubina sérica total mayor de 12 mg/dl;
- c) ictericia que persiste después del octavo día;
- d) bilirrubina directa superior a 1,5 mg/dl;
- e) incremento de la bilirrubina sérica mayor de 5 mg/día (17).

En raras ocasiones, la ictericia es muy grave y puede producir un riesgo de daño; en la ictericia fisiológica, la bilirrubina raramente excede los 6 mg/dl y se encuentra en forma no conjugada a causa de una destrucción aumentada de eritrocitos, deterioro en la captación hepática de bilirrubina a causa de ciertos fármacos, una reabsorción disminuida desde el intestino, o deterioro en la conjugación de la bilirrubina con ácido glucurónico (5,7).

El problema ha sido motivo de preocupación dado que cifras altas de hiperbilirrubinemia se han asociado a daño grave del sistema nervioso central; cuando la concentración es muy elevada, mayor de 17 mg/dl puede atravesar la barrera hematoencefálica y originar Kernícterus (es un tipo de daño cerebral causado por niveles elevados de bilirrubina) (7).

Las células del cerebro neonatal, sobre todo las de los ganglios basales, poseen una afinidad por la bilirrubina no conjugada que facilita su retención en el cerebro (4).

En el recién nacido la ictericia se puede manifestar tanto en el periodo neonatal inmediato como el en tardío existiendo causas originadas por una sobreproducción de bilirrubina, una sub-secreción y mixtas. Por sobreproducción, la eliminación de la bilirrubina es normal solo que, ante una producción exagerada, ésta se acumula. Por sub-secreción, la producción es normal solo que en este caso la eliminación es inadecuada, en las mixtas existe una producción exagerada con una eliminación deficiente (10).

1.3 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL NO CONJUGADA

Hay una ictericia leve, el color de las evacuaciones y orina es normal. Puede producirse debilidad o dolor abdominal o de espalda con crisis hemolíticas agudas. Puede ser el resultado de la producción excesiva de bilirrubina, disminución leve, moderada o ausencia de la enzima glucoronil transferasa (5)

Aumento de la destrucción de los hematíes: (18)

- Isoinmunización (incompatibilidad de Rh y grupo sanguíneo)
- Defectos bioquímicos de los hematíes (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, déficit de piruvato o de hexocinasa, Porfiria eritropoyética congénita y talasemia alfa y gamma)
- Defectos estructurales de los hematíes

- Infecciones víricas, bacterianas y protozoarias.
- Sangre extravascular
- Eritrocitosis

Aumento de la circulación enterohepática

- Cualquier causa de retraso de la motilidad intestinal.
 - Hijos de madre diabéticas.
 - Fármacos y hormonas (ictericia por leche materna).
 - Galactosemia.
 - Déficit hereditario de glucuroniltransferasa.
 - Prematuridad.
 - Hiperbilirrubinemia neonatal.
- Ictericia fisiológica neonatal (resulta de una hemólisis acelerada y de un sistema hepático inmaduro para la captación, conjugación y excreción de la bilirrubina, esta reducida la actividad de la UDP-glucuroniltransferasa, también esta reducida la síntesis del sustrato para dicha enzima, el ácido UDP-glucurónico (7,18).

1.4 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL CONJUGADA

Alteración en la excreción de bilirrubina por los hepatocitos ocasionando hiperbilirrubinemia (4).

Los recién nacidos con estos procesos presentarán una hiperbilirrubinemia más grave que los recién nacidos a término (18).

Puede originarse por deterioro en la excreción de la bilirrubina del hígado a causa de enfermedad hepatocelular como hepatitis neonatal, fármacos, sepsis, enfermedades hereditarias u obstrucción biliar extrahepática (5,18).

La bilirrubina se conjuga con un compuesto polar fundamentalmente ácido glucurónico que la convierte en hidrosoluble, de manera que se puede filtrar y excretar por el riñón (4).

Comparación de las propiedades de la bilirrubina conjugada y no conjugada		
	Conjugada (directa)	No Conjugada (indirecta)
Estructura	Diglucurónico de bilirrubina	Bilirrubina
Tipo de compuesto	Polar	No Polar
Solubilidad		
Agua	Positiva	Negativo
Alcohol	Positiva	Positivo
Reacción de Van den Bergh	Directa	Indirecta
Afinidad por el tejido cerebral	Baja	Elevada
Presencia en orina	Positivo	Negativo

Tabla 2. Comparación de las propiedades de la bilirrubina (8)

1.5 CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL (10,19)

Clasificación general	SOBREPRODUCCIÓN	SUBSECRECIÓN
Hiperbilirrubinemia Trastorno de la maduración (fisiológico)	• Circulación enterohepática exagerada (obstrucción mecánica, peristaltismo reducido, ayuno o subalimentación) • Alimentación materna (enzimas hepáticas inmaduras)	• Galactosemia • Hipotiroidismo • Tirosinosis • Hipermetioninemia • Obstrucción toxica (alimentación)
Hiperbilirrubinemia Trastorno hematológico (adquirido)	• Incompatibilidad de grupo sanguíneo feto-materna ABO, Rh, otras. • Transfusión materno-fetal o feto-fetal. • Galactosemia • Hemólisis inducido por drogas y vitamina k	•
Hiperbilirrubinemia Trastorno hematológico (congénito)	• Esferocitosis hereditaria • Hemoglobinopatías, α-talasemia, β, δ-talasemia • Sangre extravascular, petequias, hematoma, hemorragias • Policitemia	•
Hiperbilirrubinemia Trastorno hepático (congénito)	•	• Daño hepatocelular secundario a trastornos metabólicos • Disminución de la capacidad hepática

		(fármacos) • Disminución de la conjugación de bilirrubina (reducción de la actividad de la glucuroniltransferasa, inhibidores enzimáticos por drogas y hormonas) • Alteración del transporte de bilirrubina conjugada hacia a fuera del hepatocito
--	--	---

Causas mixtas (10)**Infecciones prenatal**

- ❖ Toxoplasmosis
- ❖ Rubéola
- ❖ Citomegalovirus (CMV)
- ❖ Herpes virus hominis
- ❖ Sífilis
- ❖ Hepatitis

Infecciones postnatales (sepsis)**Trastornos multisistémicos**

- ❖ Prematurez
- ❖ Hijos de madres diabéticas
- ❖ Eritroblastosis severa
- ❖ Hipopituitarismo

1.6 DIAGNÓSTICO DE LA ICTERICIA

EL diagnóstico de la ictericia tanto en los neonatos nacidos a término como los prematuros, sólo se puede establecer una vez que se ha descartado otras causas conocidas de ictericia (11).

El plan de estudios del RN icterico se basa en 3 pasos:

- Interrogatorio
- Exploración física
- Laboratorio

Interrogatorio

Investigar sobre Antecedentes de: ictericia y anemia crónica familiar, drogas tomadas durante el embarazo. Antecedentes Perinatales: buscar datos correspondientes al Embarazo y el Parto (parto traumático, fórceps, ginecorragia del 3er. trimestre, inducción con oxitocina, etc.).

Exploración física

La exploración también es importante para orientar la valoración, la presencia de coloración icterica, fiebre. Figura 3 se aprecia la relación entre la progresión de ictericia dérmica y los niveles de bilirrubina sérica determinados por Kramer (20).

Exámenes de laboratorio (12,21)

Las pruebas de laboratorio en la ictericia de causa no determinada son:

- 1.-Bilirrubina total y fracciones.
- 2.-Biometria Hemática con plaquetas.
- 3.-Prueba de Coombs directa e indirecta.
- 4.-Sistemas sanguíneos ABO y Rh completos en el niño y los padres.
- 5.-Frotis de sangre periférica.
- 6.-Mediciones de glucosa sanguínea.
- 7.-Electrolitos séricos.
- 8.-Proteínas totales y fracciones.
- 9.-Determinación de anticuerpos en sangre materna.

10.-Ante la sospecha de infección debe practicarse:

- Hemocultivo
- Líquido Cefalorraquídeo
- Urocultivo
- Coprocultivo
- Exudado faríngeo

11.- Perfil hepático completo.

12.-Recuentos de Reticulocitos.

13.-Tiempo de Protrombina.

PERFIL HEPÁTICO

El perfil hepático es necesario para poder hacer el diagnóstico diferencial, establecer la severidad de la enfermedad, determinar el pronóstico y finalmente evaluar la respuesta al tratamiento.

Tabla 3. PERFIL HEPATICO

Test	Valores normales	Significado
Bilirrubina total	0,3-1 mg%	Diagnostico ictericia
B. no conjugada	0,7 mg%	Evaluación de severidad
B. conjugada		Hemólisis, S gilbert y colestasis en conjugada
AST	5-10 UI	Seguimiento hepatitis crónica, patrón típica hepatitis alcohólica.
ALT	5-30 UI	Diagnostico enfermedad hepatocelular (hepatitis viral)
Fosfatasa alcalina	1,5-4 U Bodansky	Colestasis, lesiones focales infiltrativas.
Tiempo de protrombina	10-14 seg.	Daño hepatocelular severo.
		Colestasis si corrige con vitamina K.
Albúmina	3.5-5 gr%	Severidad de la enfermedad.

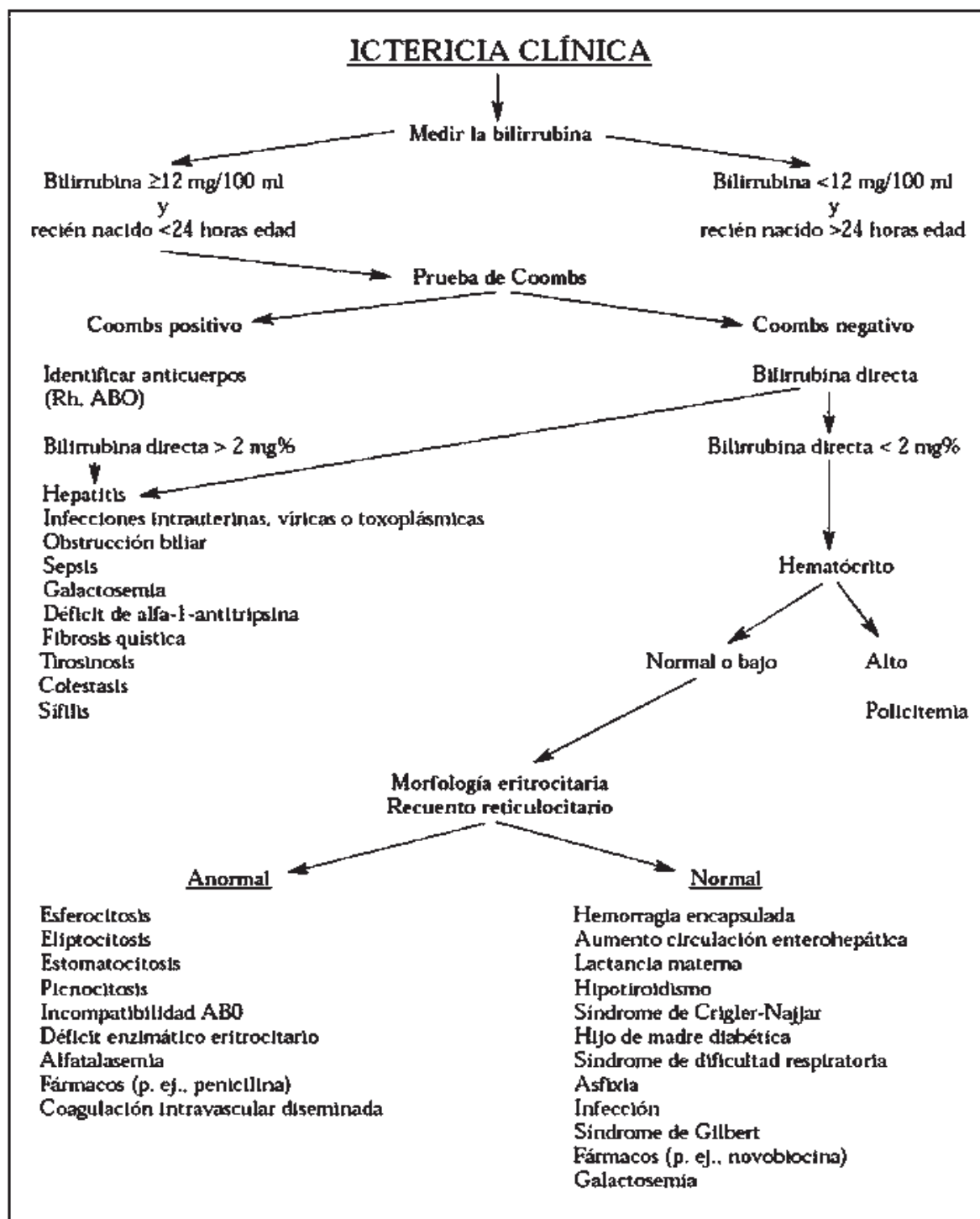


FIGURA 6. Manejo para la hiperbilirrubinemia en el recién nacido (20)

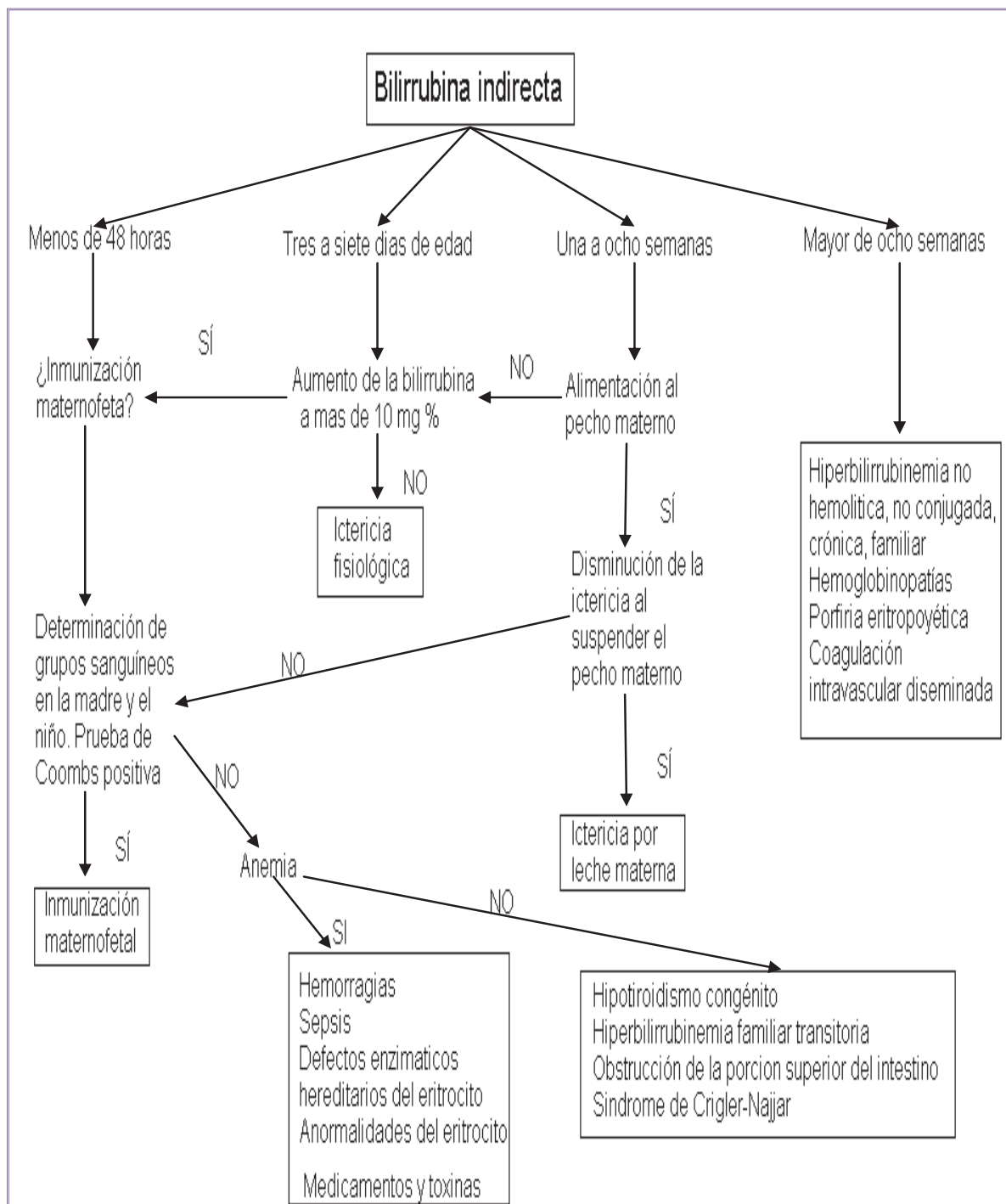


FIGURA 7. Diagnóstico diferencial de ictericia neonatal I (12)

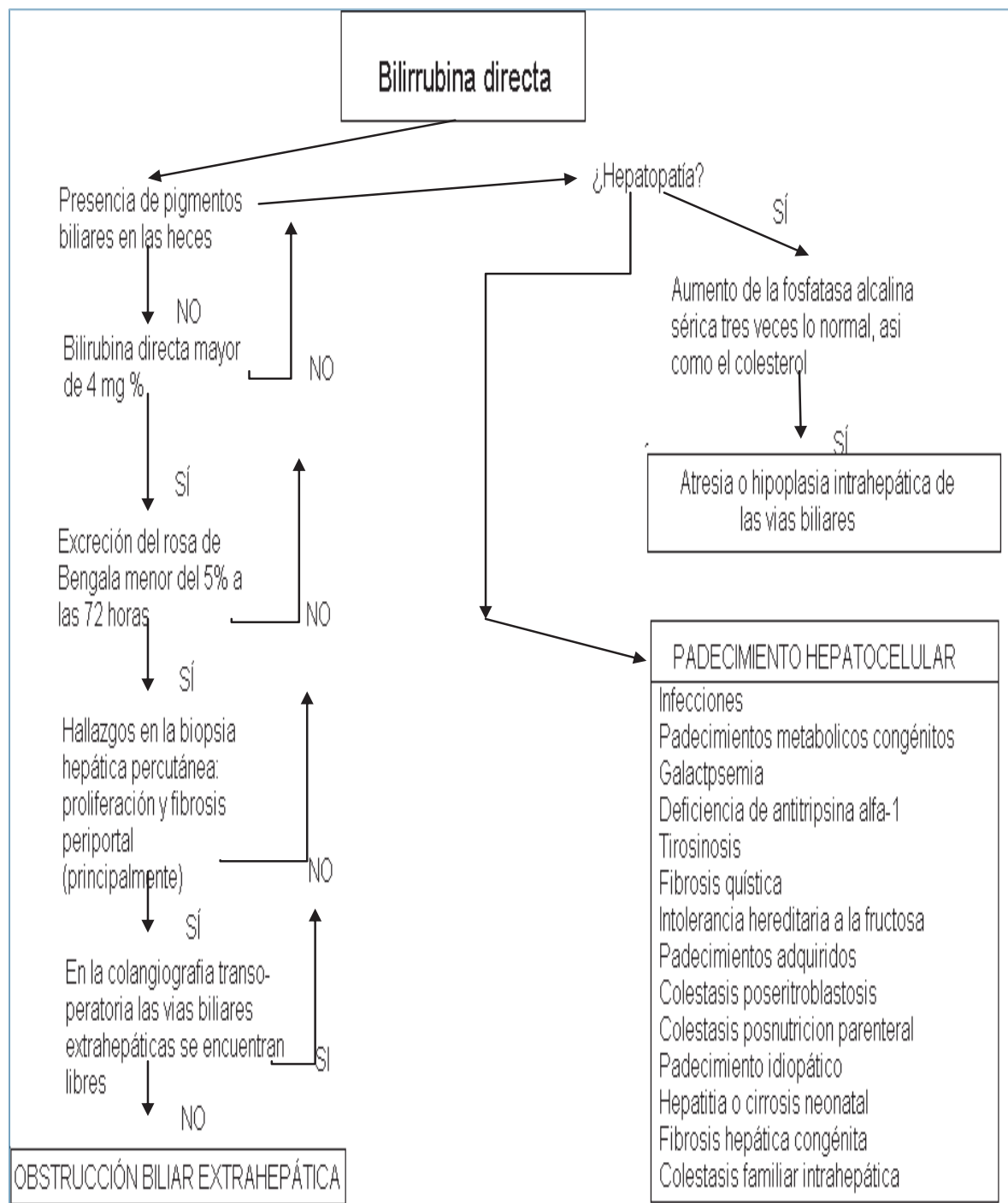


FIGURA 8. Diagnóstico diferencial de ictericia neonatal II (12)

1.7 TRATAMIENTO ⁽¹⁰⁾

En el tratamiento general, se dispone de tres métodos que son:

1. Fototerapia, método para la excreción de bilirrubina que son alternativos y que en estado normal desempeñan un papel secundario.
2. Exsanguinotransfusión, vía mecánica para la excreción de la bilirrubina.
3. Terapia farmacológica, incrementa la función de los caminos metabólicos normales para la excreción de bilirrubina.

Medidas Generales ⁽¹²⁾

Antes de prescribir cualquier tratamiento es necesario tomar en cuenta:

1. Control de los signos vitales y de la temperatura.
2. Determinación del estado de deshidratación.
3. Si el estado clínico o los exámenes de laboratorio sugieren acidosis, Corregir.
4. Si hay signos de infección, han de tomarse muestras para cultivos y administrar antibióticos, considerando las patologías más comunes a esta edad.
5. Si el recién nacido sufre hidropesía fetal y no tolera la transfusión ni la exsanguinotransfusión ya que éstas solo agravarían sus problema.

❖ Fototerapia (4,10)

Es un método efectivo ya que disminuye el trabajo al sistema de conjugación hepático, proporcionando una vía metabólica renal para la eliminación del pigmento. Su administración redujo en gran medida el uso de la exsanguinotransfusión y no se demostraron efectos adversos en la evolución alejada de los niños tratados. Estos fotoisómeros son captados y excretados por el hígado y el riñón

Mecanismo de acción: (4,6,20)

Foto oxidación: destrucción física de la bilirrubina la luz provoca cambios de conformación en la bilirrubina no conjugada, de manera que se vuelven productos mas pequeños, polares e hidrosolubles para se excretados.

Fotoisomerización: es la vía principal de excreción, en la que la bilirrubina permanece igual pero con distinta conformación espacial.

Isomerización estructural: Constituye la reacción mas eficaz para la excreción de bilirrubina, aunque la reacción es lenta, el producto (la lumirrubina) es excretado fácilmente (la lumirrubina es la predominante en estudios efectuados en orina).

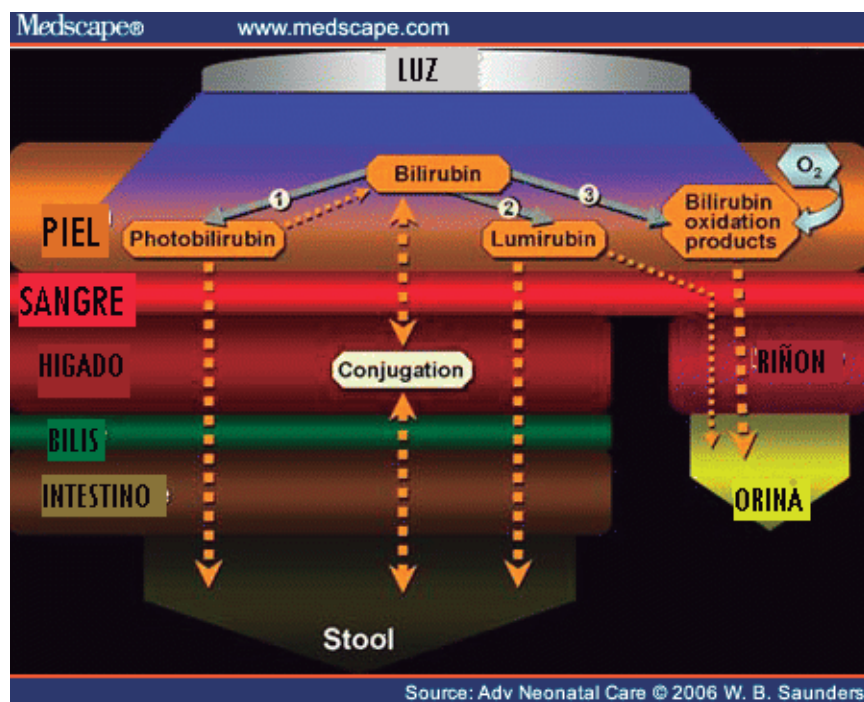


FIGURA 9. Esquema de la fototerapia (22)

La dosis es determinada por la longitud de onda de la luz, la intensidad de la luz (la irradiación), la distancia entre la luz y niño, y el área de la superficie de cuerpo expuesta a la luz.

Recomendaciones: (20)

- ✱ El Recién Nacido debe estar desnudo, exponiendo toda su piel a la luz.
- ✱ No se debe interrumpir la lactancia. Se recomienda poner al pecho al RN cada 2 horas para compensar el aumento de la pérdida insensible de agua, que se produce al estar expuesto a la fototerapia.
- ✱ Cubrir los Ojos, la luz continua puede tener efectos deletéreos sobre el niño.
- ✱ Control térmico cada 6 horas, ya que es común que los niños hagan sobrecalentamiento.

Modo de Administración:

Tanto la administración en forma continua como intermitente demostraron tener la misma eficacia terapéutica.

En la actualidad existe la fototerapia de fibra óptica, es una nueva manera de fototerapia la cual tiene lugar en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal. Probablemente sea una alternativa segura a la fototerapia convencional en niños a término con ictericia fisiológica.

Sistemas de fototerapia disponibles (6)

En el comercio incluyen aquellos que entregan luz vía bulbos fluorescentes, lámparas de cuarzo de halógeno, diodos electro-luminescentes, y colchones de fibra óptica.

Recientemente se comenzó a usar mantas de fibra óptica que proporciona luz de alta intensidad y sin irradiación infrarroja o ultravioleta. La manta no se calienta, por lo que puede usarse pegada a la piel del paciente.

Se ha realizado investigación sobre el uso de cortinas blancas reflectantes alrededor de la zona de fototerapia teniendo como resultado que el uso de estas cortinas incrementa significativamente la eficacia de ésta en tratamiento de la ictericia y es un método seguro (23)

Espectro de luz (6,11)

Las fuentes luminosas más eficaces para degradar la bilirrubina son aquellas que emiten luz en una gama de longitud de onda relativamente estrecha (400 a 520 nanómetros [nm]) con un peak de 460 ± 10 nm, En estas longitudes de onda, la luz penetra la piel bien y es absorbida al máximo por la bilirrubina.

La luz blanca es la más ampliamente usada. El color es importante ya que solo la luz de ciertos colores puede ser absorbida por la bilirrubina.

La luz Azul, verde, y turquesa (el espectro azul verde) es considerada la más eficaz. Aunque la luz azul tiene las longitudes de onda más adecuadas para la fotoactivación de la bilirrubina libre, la luz verde puede conseguir la fotorreacción de la bilirrubina ligada a la albúmina. Los sistemas de fototerapia actualmente usados para el RN no emiten cantidades significativas de radiación ultravioleta.

Irradiación

La irradiación es la intensidad de luz, o el número de fotones, entregados por centímetro cuadrado de superficie al cuerpo expuesto. La irradiación entregada determina la eficacia de la fototerapia; más alta irradiación, más rápido la disminución del nivel de bilirrubina en el suero. La fototerapia intensiva requiere una irradiación espectral de $30 \mu \text{ W/cm}^2/\text{nm}$, entregada a tanta superficie del cuerpo como sea posible.

Complicaciones (24)

- * Inducción de síntesis de melanina y/o dispersión por luz ultravioleta: tinción.
- * Reducción de excreción hepática del fotoproducto de bilirrubina: bebé bronceado.
- * Secreción intestinal inducida por la bilirrubina: diarrea.
- * Lesión mucosa del epitelio vellosa: intolerancia a la lactosa.
- * Lesión fotosensibilizada de los eritrocitos circulantes: hemólisis.
- * Exposición excesiva a emisiones de onda corta de lámparas fluorescentes: quemaduras.
- * Aumentos de pérdidas insensibles de agua por la energía fotónica absorbida: deshidratación.
- * Lesión fotosensibilizada de los mastocitos cutáneos con liberación de histamina: erupciones cutáneas.
- * Otras complicaciones:

Efecto adverso sobre el crecimiento celular.

Daño de las membranas celulares.

Rotura de las cadenas de ADN.

Oxidación de ácidos grasos y vitaminas.

❖ **Exsanguinotransfusión (10)**

En muchos casos puede salvar la vida del paciente y/o evitar secuelas permanentes, sin embargo existen riesgos importantes y se requiere de material y personal capacitado para que resulte útil y no agrave la situación del paciente.

Aproximadamente de un 20 a 25% de los pacientes ameritan exsanguinotransfusión, con una mortalidad global debida al procedimiento del 8 al 10%.

Mecanismo de acción: se basa en la remoción mecánica de sangre del RN por sangre de un dador. (20)

Principales efectos: (20,24)

- ✱ Remover Anticuerpos.
- ✱ Corregir la Anemia en las Enfermedades Hemolíticas (especialmente en la Incompatibilidad Rh).
- ✱ Sustraer Bilirrubina del compartimiento intravascular.
- ✱ Retirar los hematíes sensibilizados.
- ✱ Aportar albúmina no saturada.

Indicaciones: (20)

Se reserva en especial para el tratamiento de las Enfermedades Hemolíticas Severas, cuando la administración intensiva de la Fototerapia no ha resultado eficaz para evitar que la bilirrubina sérica ascienda a valores que actualmente se consideran de riesgo de encefalopatía bilirrubínica.

Complicaciones (24)

- ✱ Vasculares: embolización con aire o coágulos. Trombosis
- ✱ Cardíacas: arritmias, sobrecarga volumétrica, paro.
- ✱ Electrolíticas: hiperkalemia, hipernatremia, hipocalcemia, acidosis.
- ✱ Coagulación: sobre-heparinización, trombocitopenia
- ✱ Infecciones: bacteriemia (sepsis), hepatitis sérica
- ✱ Varias: lesión mecánica de los eritrocitos dadores, enterocolitis necrotizante, hipotermia, hipoglucemia.

❖ Terapia farmacológica

- **Mesoporfirina:** inhibe el catabolismo del hemo, y por lo tanto, la producción de bilirrubina, disminuyendo así sus niveles plasmáticos.

Es esencialmente inocua, ya que puede por un lado, moderar los índices de incremento de bilirrubina, y por el otro, disminuir significativamente los requerimientos de Fototerapia en los RN prematuros.

También, cuando se administra en un tiempo apropiado después del nacimiento puede: suplantar enteramente la necesidad de Fototerapia en los RN de términos y cercanos al término ictericos, y en consecuencia, disminuir su tiempo de internación.
(20)

- ***Estaño-protoporfirina:*** es una protoporfirina sintética, consiste en reducir los niveles de bilirrubina, por inhibir la conversión de la biliverdina en bilirrubina por mediación de la hem oxigenasa. (11)

- ***Fenobarbital:*** es un inductor enzimático, que estimula las etapas de captación, conjugación y excreción de la bilirrubina. La dosis recomendada es de 5 a 8 mg/kg/día en tres a cuatro dosis por vía oral.

El mecanismo por el cual actúa es múltiple: 1 aumenta la síntesis de la glucuroniltransferasa por estimulación de la producción del tejido reticuloendoplásmico de la célula hepática, esto incrementa la actividad enzimática y 2. Aumenta la captación y excreción de ciertos compuestos y del flujo biliar.

El medicamento puede tener varias desventajas, ya que al aumentar la actividad enzimática en la celdilla hepática, puede acelerar el metabolismo de algunos fármacos y reducir su efecto.

En algunos pacientes se ha observado depleción de los factores dependientes de vitamina K, lo cual da hemorragias. Produce además sedación, disminución de reflejos de succión, crisis de apnea y puede enmascarar Kernícterus. (12) Por estar asociado ha un: potencial desarrollo de adicción, sedación excesiva y efectos metabólicos adversos, han limitado su aplicación a los RN con déficit de G-6-PD.

La administración a la madre durante el embarazo en el último trimestre se asoció con una disminución: en los niveles de bilirrubina sérica en el RN, y el riesgo de Kernícterus.

- ***Administración Oral de sustancias No absorbibles:*** estos al captar bilirrubina en la luz intestinal, reducen la absorción enteral de ésta y, así se puede disminuir los niveles de bilirrubina sérica. Deben ser administrados en las primeras 24 horas de vida. Ejemplo: de ellos son: Agar, Carbón, Colestiramina.

Clofibrato: se han realizado estudios con Clofibrato, sobre todo en Europa, su acción como inductor enzimático a nivel hepático es parecida al del fenobarbital, solo que tiene una acción más rápida y su eficacia es tres veces mayor al del fenobarbital. El Clofibrato es también un poderosos inductor de la actividad de la enzima bilirrubin-glucuronil-transferasa y de la síntesis de una de las dos proteínas transportadoras intrahepáticas (Z).

El Clofibrato puede evitar el desarrollo de hiperbilirrubinemia en neonatos a riesgo, sobre todo en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, disminuye los días de fototerapia en los niños, así como el lapso de hospitalización y la necesidad de exsanguinotransfusión (25)

❖ Tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada (17)

En la enfermedad por Rh se inicia inmediatamente fototerapia continua. Si se predice que el nivel de bilirrubina alcanzará concentración mayor de 20 mg/dl, se realizará una exsanguinotransfusión.

En la enfermedad hemolítica ABO se inicia fototerapia si el nivel de bilirrubina supera los 10 mg/dl a las 12 horas, 12 mg/dl a las 18 horas, 14 mg/dl a las 24 horas o 15 mg/dl en cualquier momento. Si la bilirrubina alcanza 20 mg/dl se realiza una exsanguinotransfusión.

Recién nacidos a término sanos

Los recién nacidos que están clínicamente ictericos en las primeras 24 horas no son considerados sanos y requieren una valoración clínica.

Neonatos prematuros

En las tablas 4 y 5 se representan las indicaciones para el uso de fototerapia y exsanguinotransfusión en prematuros, según niveles séricos de bilirrubina y peso del prematuro.

TABLA 4. Nivel de la bilirrubina sérica total (mg/dl) (17)				
Edad (horas)	Considerar fototerapia	Fototerapia	Exsanguinotransfusión Si fracasa la Fototerapia intensiva	Exsanguinotransfusión Y fototerapia intensiva
25-48	≥12	≥15	≥20	≥25
49-72	≥15	≥18	≥25	≥30
≥72	≥17	≥20	≥25	≥30

TABLA 5. Indicaciones para el uso de fototerapia y exsanguinotransfusión en prematuros según niveles séricos de bilirrubina y peso del prematuro (17)		
Peso al nacer (gramos)	Fototerapia	Exsanguinotransfusión
< 1.500	5-8	13-16
1.500 – 1.999	8-12	16-18
2.000 – 2.499	11-14	18-20

1.8 TOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA (2, 4,8,17,18)

Si bien no se conoce el mecanismo interno por el cual la bilirrubina es tóxica para el organismo humano, sí se sabe que es tóxica tanto in-vivo como in-Vitro y que su toxicidad no solo se reduce al Sistema Nervioso Central (SNC).

Hay dos fases en la Neurotoxicidad de la bilirrubina, una Temprana y Aguda que es reversible si el pigmento es removido, y una Lenta y Tardía cuyos efectos son irreversibles. (21)

Los datos disponibles apoyan la hipótesis de que la bilirrubina interfiere con la utilización del oxígeno por parte del tejido cerebral, posiblemente por lesión de la membrana celular, las lesiones hipóxicas previas aumentan la susceptibilidad al daño neurológico. (6)

Para producir el efecto neurotóxico, la bilirrubina debe atravesar la barrera Hematoencefálica (BHE). Tanto estudios *in vitro*, como los más recientes *in vivo* han demostrado que la bilirrubina directa libre puede atravesar la barrera Hematoencefálica por dos vías:

- 1) En el caso de una BHE intacta: por su posibilidad de liposolubilidad que es mayor *in vivo* que *in-vitro*. Wennberg planteó la hipótesis de que es la consecuencia de las propiedades de detergente del monoanión de bilirrubina libre.
- 2) En el caso de una BHE lesionada: por el efecto de la bilirrubina unida a albúmina

Las dos vías de entrada coexisten en algunas circunstancias. Las lesiones neurotóxicas producidas en el SNC pueden deberse a la acción de la bilirrubina potenciada por otros factores metabólicos patológicos (acidosis, hipoxia, hipercapnia, hiperosmolaridad, etc.)⁸⁻¹⁰ o ser una suma del efecto de todos ellos. (27)

Estudios *in-vitro* de tejido neural han demostrado que la bilirrubina puede alterar muchas funciones celulares:

- ✚ Modificación del metabolismo energético.
- ✚ Lesión morfológica y funcional de la membrana celular.
- ✚ Alteración de la función de enzimas intracelulares: Na⁺, K⁺ ATPasa, glutamato descarboxilasa, lactato deshidrogenasas, proteinquinasas, etc.
- ✚ Inhibición de la síntesis de ADN y proteínas.
- ✚ Modificación del metabolismo de los carbohidratos.
- ✚ Alteración de la síntesis de neurotransmisores.

Factores importantes en la aparición de estos efectos son probablemente el flujo de entrada y de salida de la bilirrubina, capacidad de clearance de la bilirrubin-oxidasa mitocondrial la precipitación de ácido bilirrubínico en las organelos celulares y su fijación en las membranas y factores adicionales locales como por ejemplo el pH.

1.9 SECUELAS DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA

KERNICTERUS o ictericia nuclear

Kernícterus, del griego Kern =núcleo e Icterus = amarillo

Constituye la complicación mas grave de la ictericia neonatal. Es un síndrome neurológico secundario a la acumulación de bilirrubina no conjugada en las células cerebrales (26)

Ocurre cuando los niveles de bilirrubina pasan de 20 mg/dl en el suero sanguíneo, produciendo alteraciones en las células nerviosas que acaban de sufrir grave deterioro en los días siguientes, además de la coloración amarillenta intensa. (10)

Es necesario anotar que se desconocen en forma exacta el tiempo de exposición y la concentración sanguínea de bilirrubina indirecta o libre tóxica para el SNC. Siempre se habían aceptado valores de 20 mg % o más para RN a término y sanos. Pero revisiones recientes han sugerido que 25 mg % y aún unos puntos más serían los dañinos en este grupo de pacientes. Estos valores pueden ser sustancialmente inferiores en RN prematuros y/o enfermos. (21)

Este síndrome rara vez aparece en los niños a término sanos, pero cuanto mas inmaduro es el neonato, mayor es la susceptibilidad (6).

- *Manifestaciones clínicas:*

El Kernícterus puede ser asintomático en prematuros pequeños. En la forma clásica de presentación se reconocen tres estadios:

- Primera fase: caracterizada por inicio con vómitos, letárgica, hipotonía, rechazo al alimento, succión débil y llanto agudo.

- Segunda fase: se caracteriza por irritabilidad, hipertonia y opistótonos.

- Tercera fase: observada en sobrevivientes de las dos anteriores y caracterizada por la triada de hipertonia, atetosis u otros movimientos extrapiramidales y retardo psicomotor (20)

Cuando el paciente llega a sobrevivir las secuelas neurológicas son muy severas, atetosis, sordera, espasticidad, retraso mental y acaban por comprometer pronto su vida (10).

Los casos avanzados presentan espasmos y convulsiones. Muchos de los niños que progresan hasta presentar graves signos neurológicos fallecen, los supervivientes suelen quedar pocas anomalías durante 2 o 3 meses.

Durante el primer año de vida suele reaparecer el opistótonos, la rigidez muscular, los movimientos irregulares y las convulsiones. Durante el segundo año disminuyen el opistótonos y las convulsiones, pero la rigidez muscular, los movimientos irregulares aumentan paulatinamente. Hacia el tercer año se suele manifestar el síndrome neurológico completo.

En los casos leves el síndrome puede caracterizarse únicamente por una incoordinación muscular leve o moderada, sordera parcial, o disfunción mínima. (6)

- *Factores de riesgo (20,26)*

Hay varias situaciones que alteran la Barrera Hematoencefálica y facilitan la entrada de bilirrubina al SNC, aumentando notablemente el riesgo de Kernícterus, como ser:

- Bajo peso al nacimiento
- Hipoglucemia
- Asfixia perinatal
- Acidosis metabólica
- Infecciones
- Hemólisis
- Hipotermia - Frío
- Hipoalbúminemia
- Drogas que compiten por la unión a albúmina.

- *Anatomía patológica*

En el corte, algunas regiones están típicamente teñidas de amarillo por la bilirrubina no conjugada, especialmente el cuerpo subtalámico, el hipocampo y las áreas olfativas adyacentes, los cuerpos estriados, el tálamo, el globo pálido, el putamen, el clivus inferior, los núcleos cerebelosos y los núcleos de los pares craneales, pero también pueden estar afectadas las zonas no pigmentadas. En fases avanzadas se observan pérdidas de neuronas, gliosis reactiva y atrofia de los sistemas de fibras afectados.

- *Incidencia*

Un tercio de los niños con enfermedad hemolítica no tratada y niveles de bilirrubina superior a 20 mg/dl presentaran ictericia nuclear. En los prematuros con hiperbilirrubinemia la incidencia es de 2-16%.

Los signos neurológicos manifiestos tienen un pronóstico sombrío, el 75% o más de los niños mueren, el 80% de los supervivientes afectados presentan coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios (6).

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL BILATERAL DEL PREMATURO

Corresponde a un déficit auditivo igual o mayor a 35- 40 decibeles HL, determinado por examen de potenciales auditivos evocados de tronco cerebral, que afecta al paciente en forma bilateral. El prematuro de menos de 1500 g. y/o 32 semanas de Edad Gestacional está más expuesto a daño de la vía auditiva debido fundamentalmente a Infecciones congénitas (TORCH), ventilación mecánica por más de 48 horas, uso de medicamentos ototóxicos, Hiperbilirrubinemia y asfixia neonatal.

1.10 DETERMINACIÓN DE BILIRRUBINA

Las pruebas mas usadas para detectar la presencia de pigmentos biliares en el plasma es la reacción de van den Bergh.

Los pigmentos de bilirrubina se exponen a la reacción del acido sulfanílico para formar diazoconjugados, y los productos cromogénicos se miden por colorimetría.

Esta reacción es capaz de diferenciar la bilirrubina conjugada de la no conjugada debido a la diferente solubilidad de dicho pigmento (1)

En 1916, Van den Bergh y Muller aplican esta reacción para la cuantificación de bilirrubina en suero y establecen que el alcohol acelera la reacción de diazotación de la bilirrubina no conjugada (3)

Cuando la reacción se lleva a cabo con metanol, se rompen los enlaces de hidrogeno intramoleculares de la bilirrubina no conjugada, así reacciona tanto el pigmento conjugado como el no conjugado, lo que proporciona una medida de bilirrubina total (1)

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los niveles y variaciones de bilirrubinas en neonatos?

¿Cuál es la frecuencia y distribución de la hiperbilirrubinemia en neonatos por: sexo, edad, peso y nivel socio económico?

¿Qué factores están asociados a hiperbilirrubinemia.

3.-JUSTIFICACION

La hiperbilirrubinemia neonatal es un problema frecuente se presenta principalmente en los primeros días de vida, se denomina ictericia cuando los niveles de bilirrubina total sérica están aumentados por influencia de diversos factores como el sexo, gestación, alimentación.

Es una de las primeras 10 causas de morbilidad en la terapia intermedia, que puede producir complicaciones tan severas como encefalopatía nuclear dejando como secuelas retraso mental y en casos mas severos parálisis cerebral infantil (30).

La ictericia neonatal varía ampliamente entre diversas instituciones debido a diferencias raciales, condiciones hemolíticas o las prácticas de amamantamiento. Un estudio multinacional reporta cifras de incidencia neonatal tan variadas como 5% en Hong Kong (China) a 40% en Kobe (Japón). Un estudio danés de dos años constata una incidencia de

Hiperbilirrubinemia extrema (definida como un nivel de Bilirrubina Sérica > 22 mg/l) de 25 por 100.000 lo que equivale a un 0,3 % de los RN a término o cercanos al término (31),

Para evitar el aumento progresivo de la bilirrubina total es necesario el empleo de tratamientos oportuno que frene el aumento de bilirrubina tal como la fototerapia, medicamentos o la exsanguinotransfusión.

4.-OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la frecuencia y distribución de la Hiperbilirrubinemia en neonatos atendidos en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar los niveles y variaciones de bilirrubinas en neonatos.
2. Conocer la frecuencia y distribución de la hiperbilirrubinemia en neonatos por: sexo, edad, peso, lugar de residencia y nivel socio económico.
3. Identificar los factores que se encuentran asociados a hiperbilirrubinemia

5.-HIPOTESIS

Neonatos nacidos pre-término y alimentación al seno materno presentan mayor frecuencia de hiperbilirrubinemia.

6.-METODOLOGIA

CLASIFICACION DEL ESTUDIO: estudio retrospectivo, descriptivo de carácter exploratorio.

LUGAR: Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos"

POBLACIÓN: Neonatos con determinaciones de bilirrubina registrados en la bitácoras del laboratorio dentro de un lapso de tiempo de 26 de mayo 2008 al 19 de noviembre del 2008.

CRITERIOS DE INCLUSION: Neonatos con niveles de bilirrubina registrados en las bitácoras del laboratorio

CRITERIOS DE EXCLUSION: neonatos mayores de 37 días, neonatos sin información requerida.

7.-TECNICA DE LABORATORIO

Técnica empleada en el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Infantil

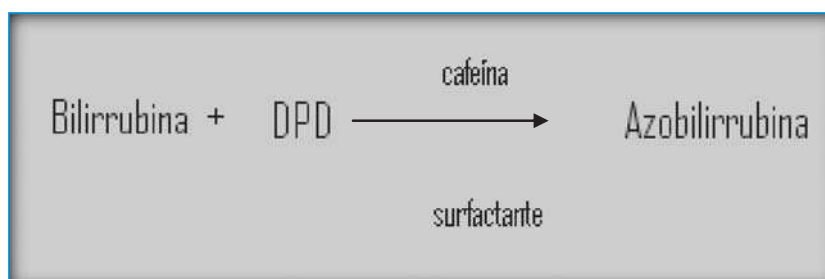
 EQUIPO OLYMPUS

BILIRRUBINA TOTAL

Metodología:

La bilirrubina total en suero se compone por la bilirrubina directa (conjugada) y la bilirrubina indirecta (no conjugada). Desde que Ehrlich en 1883 introdujo el método diazo para la determinación de la bilirrubina, varias modificaciones se han propuesto para mejorar la reacción. La reacción principal de estas modificaciones se debe a que mientras la bilirrubina conjugada se enlaza directamente con el compuesto diazotizado para producir un producto colorido, la porción no conjugada de la bilirrubina requiere de un agente solubilizante, tal como un surfactante.

Este reactivo para Bilirrubina Total Olympus es una variación del método clásico. Una sal de diazonio estabilizada, 3,5-diclorofenildiazonil tetrafluoroborato (DPD) reacciona con la bilirrubina para formar azobilirrubina cuya absorbancia máxima se mide a 540/660 nm. Como acelerador de la reacción se usa la cafeína y un surfactante.



Reactivos:

Cafeína: 2.1 mmol/L

3,5-Diclorofenildiazonio Tetrafluoroborato: 0.31 mmol/L

También contiene conservadores

Obtención de la muestra y preparación:

Las muestras recomendadas son suero, plasma heparinizado o con EDTA libre de hemolisis. Las muestras deben de preservarse de la luz.

Estabilidad de la muestra:

Se ha reportado que la exposición a la luz solar puede disminuir la bilirrubina en las muestras en un 50% en un lapso de 1 hora. Cuando se esta bien protegida de la luz solar, la bilirrubina es estable por 3 días si la conservan a 275-281 K (2-8 °C) o 3 meses si se guarda a 253K (-20 °C)

Sustancias que interfieren

Los resultados de los estudios conducidos tanto en el AU600 como en el AU1000 muestran que las siguientes sustancias interfieren con esta prueba:

AU600: Lipemia: interferencia menor al 6% hasta 900 mg/dl de intralípido

Hemolisis: interferencia menor al 10% hasta 25 mg/dl de hemolizado

AU1000: Lipemia: interferencia menor al 4% hasta 1000 mg/dl de intralípido.

Hemolisis: interferencia menor al 10% hasta 25 mg/dl de hemolizado.

Restricciones del procedimiento:

El procedimiento para bilirrubina total del OLYMPUS es lineal desde 0 hasta 30 mg/dl. Las muestras que exceden el límite superior de linealidad deben diluirse y repetirse. Las muestras se diluyen, se repiten y se multiplican por el factor de dilución.

Valores esperados:

Adultos: 0.2-1.2 mg/dl

Los valores esperados pueden variar con la edad, sexo, dieta y situación geográfica.

BILIRRUBINA DIRECTA

Método

El reactivo para bilirrubina directa de Olympus utiliza una variación del método clásico desarrollado por Van den Bergh y Muller. La bilirrubina directa (conjugada) se une directamente a una sal de diazonio del 3,5-dicloroanilina (DPD), en medio ácido, para formar la azobilirrubina.

La bilirrubina directa es directamente proporcional al color desarrollado por la azobilirrubina el cual se mide bicromáticamente a 570/660 nm.

Reactivo:

3,5 Diclorofenildiazonio Tetrafluoroborato: 0.07 mmol/L

Acido Clorhídrico: 150 mmol/L

También contienen conservadores

Obtención de la muestra y preparación

Las muestras recomendadas son suero plasma heparinizado, libre de hemolisis. Las muestras deben de preservarse de la luz y analizarse tan pronto como sea posible

Estabilidad de la muestra:

Se ha reportado que la exposición a la luz solar puede disminuir la bilirrubina en las muestras en un 50% en un lapso de 1 hora. Cuando están bien protegidas de la luz solar, la bilirrubina en suero es estable hasta por 3 días si se conserva a 275-281 K (2-8°C) y por aproximadamente 3 meses cuando se guarda a 253 K (-20 °C)

Sustancias que interfieren

Los resultados de los estudios conocidos tanto en el AU600 como en el AU1000 muestran que las siguientes sustancias interfieren en la determinación de bilirrubina.

AU600: Lipemia: Interferencia menor al 10% hasta 900 mg/dl de intralípido.

Hemólisis: Interferencia menor al 10% hasta 20 mg/dl de hemolizado.

AU1000: Lipemia: Interferencia menor al 10% hasta 200 mg/dl de intralípido.

Hemólisis: Interferencia menor al 10% hasta 20 mg/dl de hemolizado

Restricciones del procedimiento:

El procedimiento para bilirrubina directa del OLYMPUS es lineal desde 0 hasta 10 mg/dl. Las muestras que exceden el límite superior de linealidad deben diluirse y repetirse. Las muestras se diluyen, se repiten y se multiplican por el factor de dilución.

Valores esperados:

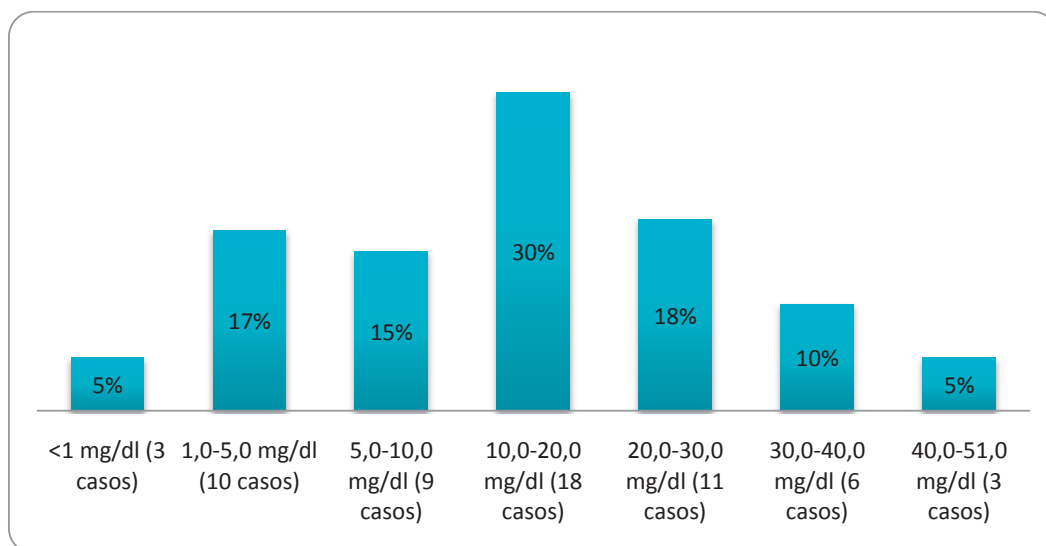
0-0.2 mg/dl

Los valores esperados pueden variar con la edad, sexo, dieta y situación geográfica. Cada laboratorio debe determinar sus propios valores esperados como se establece en las buenas prácticas de laboratorio.

8.- RESULTADOS

Tabla1.- Variaciones y frecuencia en los niveles de bilirrubina total reportados en estudio		
Concentración mg/dl	Número de casos	Porcentaje
<1 mg/dl	3	5%
1.0 – 5.0 mg/dl	10	17%
5.0 – 10.0 mg/dl	9	15%
10.0 – 20.0 mg/dl	18	30%
20.0 – 30.0 mg/dl	11	18%
30.0 – 40.0 mg/dl	6	10%
40.0 – 51.0 mg/dl	3	5%
TOTAL	60 casos	100%

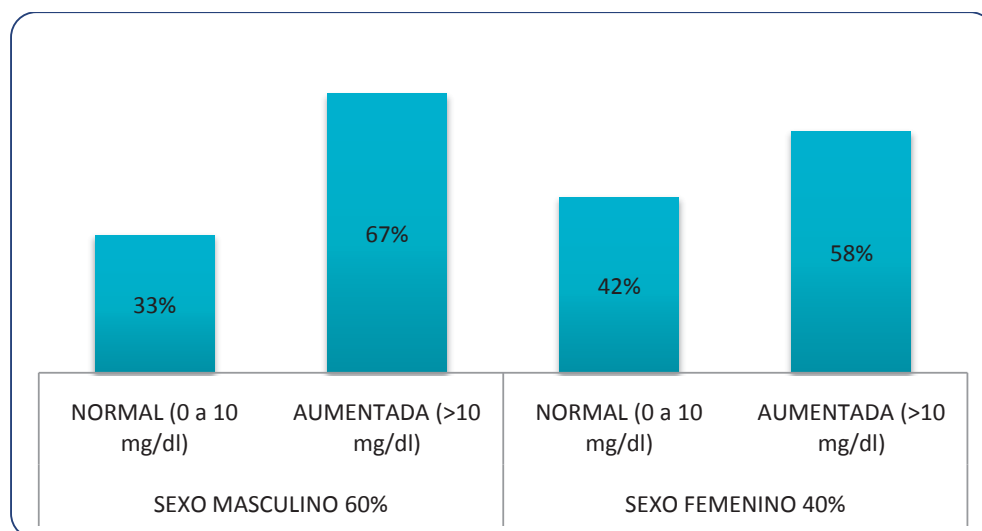
GRAFICA 1.-Variaciones y frecuencia de la concentración de bilirrubina total de RN estudiados.



- Las concentraciones de bilirrubina total que fueron reportadas son muy variable se encuentran casos desde <1 mg/dl hasta 51 mg/dl, la mayor frecuencia incidió de 10 a 20 mg/dl.

Tabla 2.- FRECUENCIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR SEXO			
SEXO	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	AUMENTADA	
MASCULINO	12 casos (33%)	24 casos (67%)	36 casos (60%)
FEMENINO	10 casos (42%)	14 casos (58%)	24 casos (40%)
TOTAL	22 casos (37%)	38 casos (63%)	60 casos (100%)

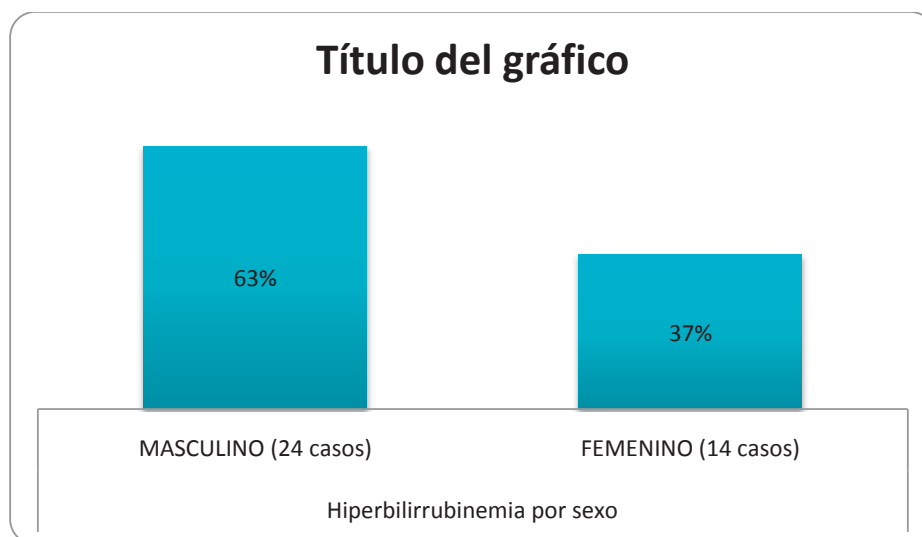
GRAFICA 2.- FRECUENCIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR SEXO



- Hiperbilirrubinemia conforme al sexo: tenemos que el sexo masculino presento 60% de frecuencia, y de estos un 67% presento hiperbilirrubinemia.
- Sexo femenino tienen el 40% (24 casos) de frecuencia y un 58% presento hiperbilirrubinemia.

Tabla 3.- Bilirrubina elevada por sexo		
SEXO	No. CASOS	%
MASCULINO	24	63%
FEMENINO	14	37%
TOTAL	38 casos	100%

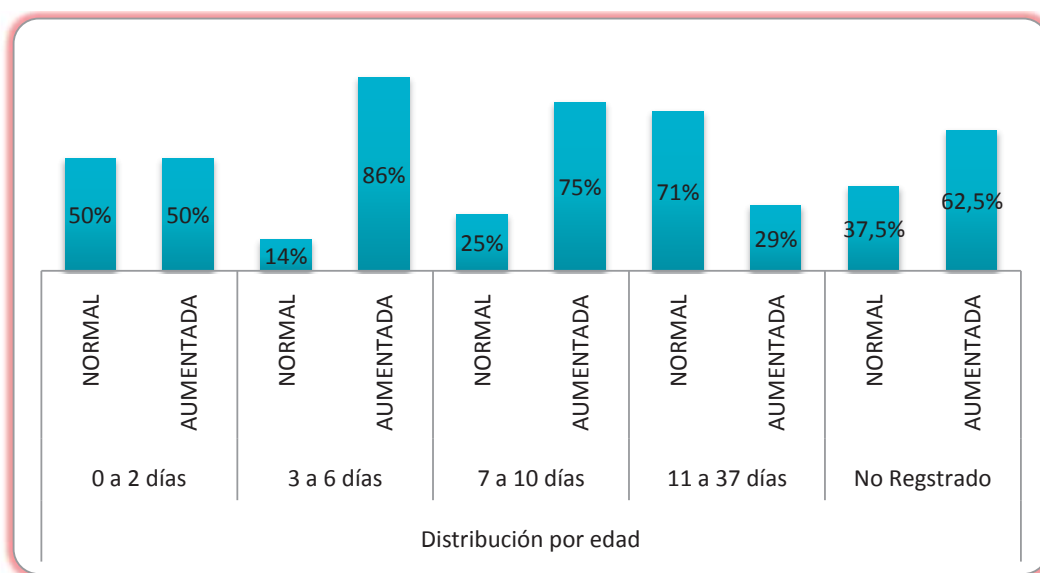
GRAFICA 3.- Bilirrubina elevada por sexo



- De ambos sexos 38 casos reporto hiperbilirrubinemia; tomándolos como el 100% entonces:
- Sexo masculino presento 63% de hiperbilirrubinemia
- Sexo femenino 37% de hiperbilirrubinemia conforme a los resultados obtenidos.

Tabla 4.- DISTRIBUCIÓN DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR EDAD (días)			
EDAD	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	AUMENTADA	
0 a 2 días	10 casos (50%)	10 casos (50%)	20 casos (33%)
3 a 6 días	3 casos (14%)	18 casos (86%)	21 casos (35%)
7 a 10 días	1 casos (25%)	3 casos (75%)	4 casos (7%)
11 a 37 días	5 casos (71%)	2 casos (29%)	7 casos (12%)
No Registrados	3 casos (37.5%)	5 casos (62.5%)	8 casos (13%)
TOTAL	22 casos (37%)	38 casos (63%)	60 casos (100%)

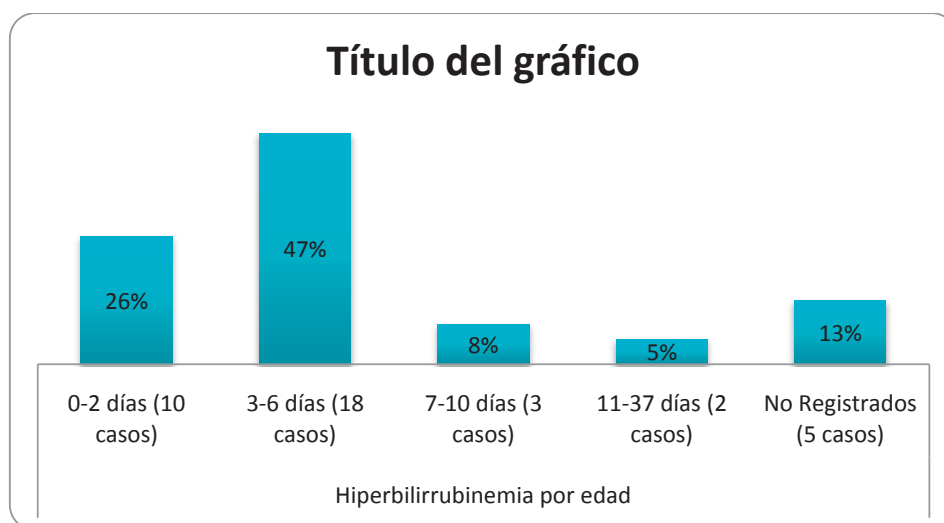
GRAFICA 4.- DISTRIBUCIÓN DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR EDAD



- Conforme a la edad tenemos que:
- 3 a 6 días reporto una frecuencia del 35% (21 casos)
- 0 a 2 días de edad frecuencia de 33% (20 casos)

Tabla 5.- Bilirrubina elevada por edad		
EDAD	Número de casos	Porcentaje
0-2 días	10	26%
3-6 días	18	47%
7-10 días	3	8%
11-37 días	2	5%
No Registrados	5	13%
TOTAL	38 casos	99%

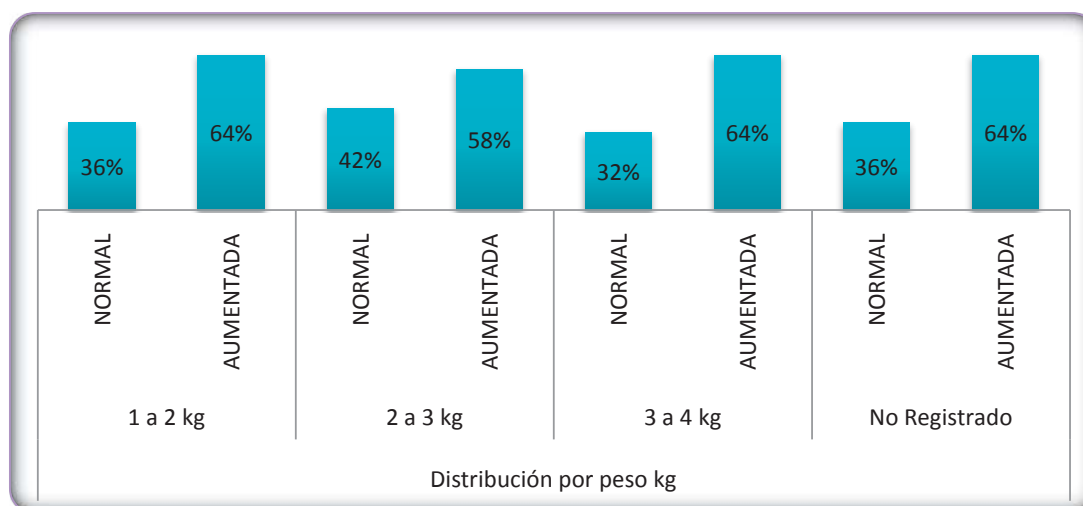
GRAFICA 5.-HIPERBILIRRUBINEMIA POR EDAD



- En la edad se reporto un total 38 casos con hiperbilirrubinemia (>10 mg/dl),
- el grupo de edad de 3 a 6 días presento una incidencia de 47% (18 casos) de hiperbilirrubinemia
- 0 a 2 días una incidencia de 26% (10 casos) de hiperbilirrubinemia; siendo estos los dos grupos mas representativos.

Tabla 6.- DISTRIBUCIÓN POR PESO DEL RECIEN NACIDO			
PESO	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	ELEVADA	
1 a 2 kg	4 casos (36%)	7 casos (64%)	11 casos (18%)
2 a 3 kg	8 casos (42%)	11 casos (58%)	19 casos (32%)
3 a 4 kg	6 casos (32%)	13 casos (68%)	19 casos (32%)
No Registrados	4 casos (36%)	7 casos (64%)	11 casos (18%)
TOTAL	22 casos (37%)	38 casos (63%)	60 casos (100%)

GRAFICA 6.- DISTRIBUCIÓN DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR GRUPO DE PESO DEL RN

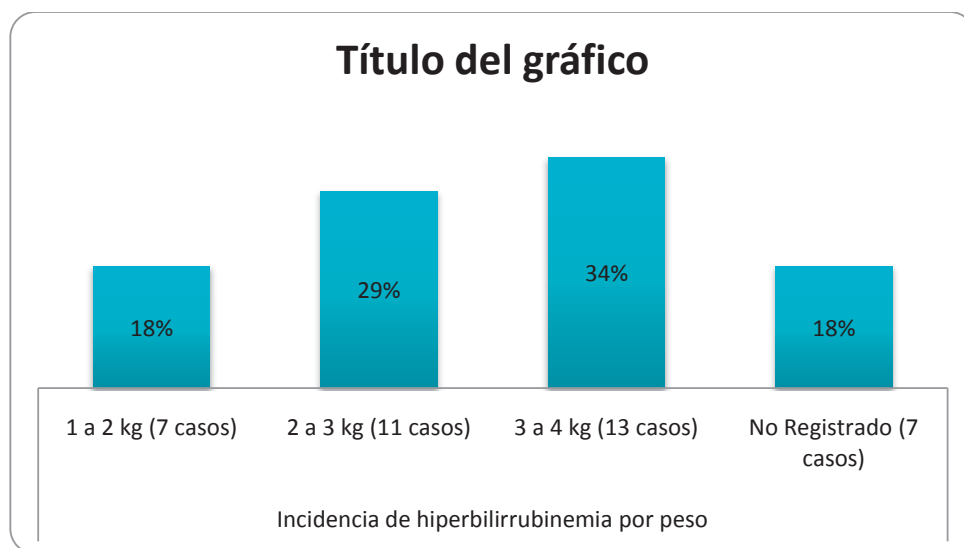


El peso presento una distribución de 1 kg hasta 4 kg de peso:

- 2-3 kg de peso una frecuencia de 32% (19 casos) al igual que los de 3-4 kg de peso, con diferencia que de 3-4 kg de peso existe mayor porcentaje de hiperbilirrubinemia.
- 1-2 kg y los no registrados de peso presentaron una frecuencia de 18% (11 casos)

Tabla 7.-Bilirrubia elevada según el peso		
PESO	Número de casos	Porcentaje
1-2 kg	7	18%
2-3 kg	11	29%
3-4 kg	13	34%
No Registrados	7	18%
TOTAL	38 casos	99%

GRAFICA 7.-Bilirrubina elevada según el peso

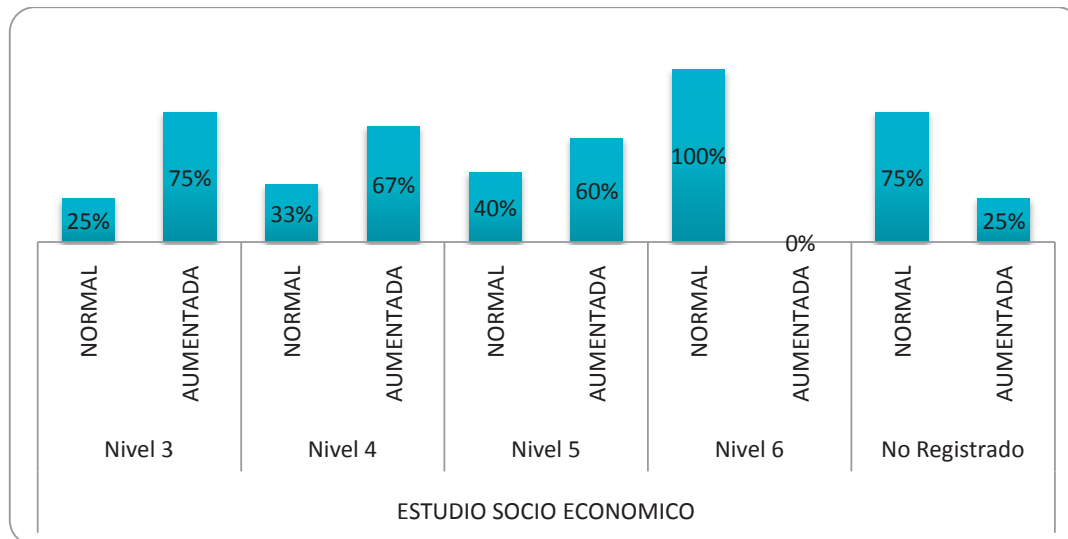


La distribución de los que presentaron hiperbilirrubinemia que fue un total de 38 casos:

- La mayor incidencia con 34% (13 casos) corresponde a los 3-4 kg de peso
- Con una incidencia de 29% (11 casos) los de 2-3 kg de peso.

Tabla 8.- DISTRIBUCIÓN DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR NIVEL SOCIO ECONÓMICO			
Nivel socio-económico	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	AUMENTADA	
NIVEL 3	2 casos (25%)	6 casos (75%)	8 casos (13%)
NIVEL 4	14 casos (33%)	28 (67%)	42 casos (70%)
NIVEL 5	2 casos (40%)	3 casos (60%)	5 casos (8%)
NIVEL 6	1 caso (100%)	---	1 caso (2%)
No Registrados	3 (75%)	1 (25%)	4 casos (7%)
TOTAL	22 casos (37%)	38 casos (63%)	60 casos (100%)

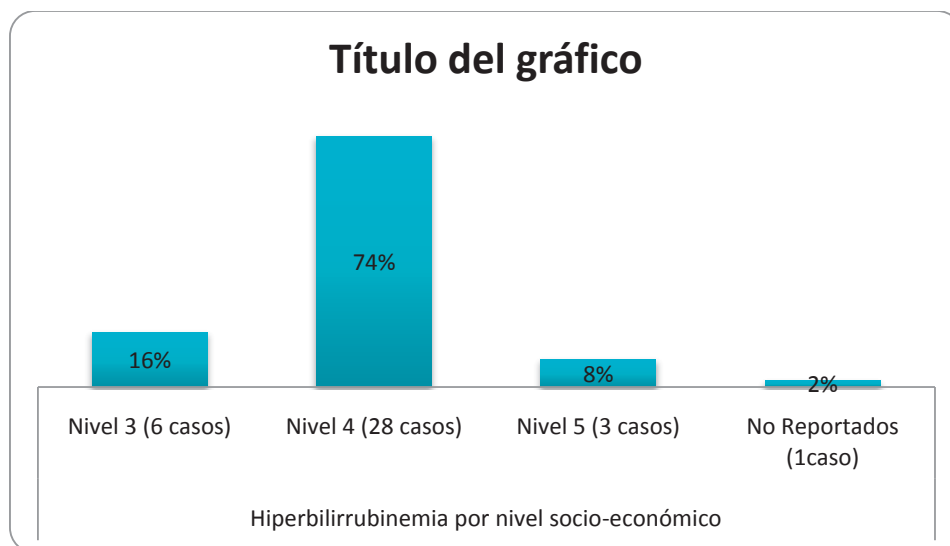
GRAFICA 8.-HIPERBILIRRUBINEMIA POR NIVEL SOCIO ECONÓMICO



- Respecto al nivel socio-económico, tenemos que se distribuye en 6 niveles, presentando la mayor frecuencia 70% (42 casos) el nivel 4, y en este nivel el 67% reporto hiperbilirrubinemia y 33% son niños sanos.

Tabla 9.- Bilirrubina elevada por nivel socio-económico		
Estudio socio económico	Número de casos	Porcentaje
NIVEL 3	6	16%
NIVEL 4	28	74%
NIVEL 5	3	8%
No Reportados	1	2%
TOTAL	38 casos	100%

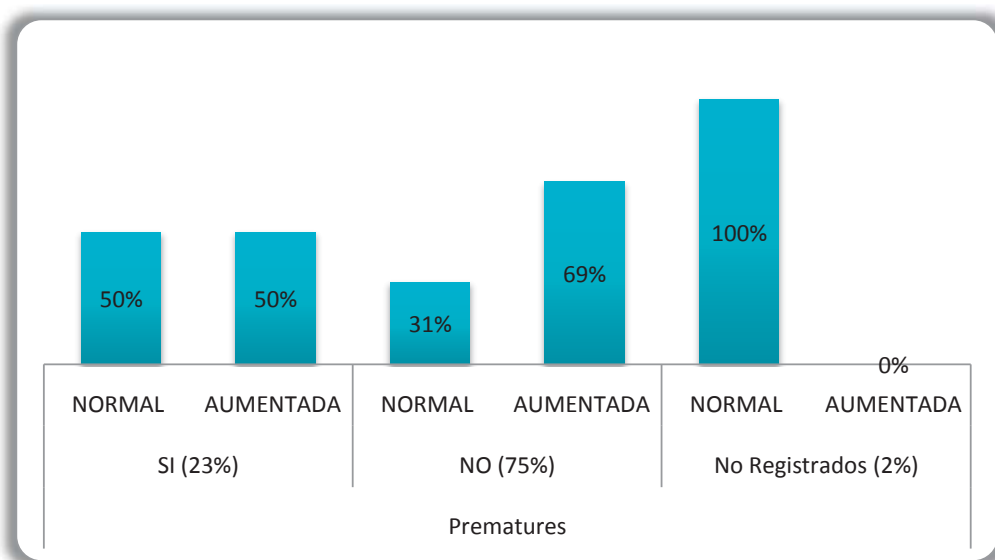
GRAFICA 9.- Bilirrubina elevada por nivel socio-económico



- Del total del estudio socio-económico, 38 casos reportaron hiperbilirrubinemia temándolos como el 100%, obtenemos que el nivel 4 presento una incidencia de hiperbilirrubinemia de 74% (28 casos) y el NIVEL 3 16% (6 casos)

Tabla 10.- CORRELACIÓN DE HIPERBILIRRUBINEMIA Y PREMATUREZ			
PREMATUREZ	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	AUMENTADA	
SI	7 casos (50%)	7 casos (50%)	14 casos (23%)
NO	14 casos (31%)	31 casos (69%)	45 casos (75%)
No Registrado	1 caso (100%)	---	1 caso (2%)
TOTAL	22 casos (37%)	38 casos (63%)	60 casos (100%)

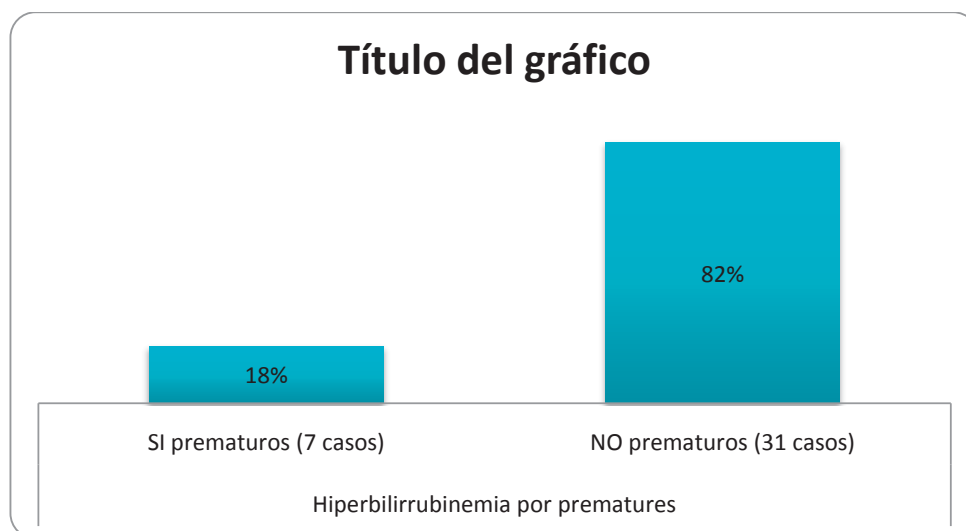
GRAFICA 10.- Correlación de hiperbilirrubinemia y prematurez



- La edad gestacional es un factor importante que se tiene que tomar en cuenta para mejor diagnostico, presentándose lo siguiente:
- Neonatos nacidos a término con frecuencia de 75% (45 casos)
- Neonatos prematuros 14 casos correspondiente al 23% de frecuencia.

Tabla 11.- Bilirrubina total elevada según prematures		
PREMATUREZ	Número de casos	Porcentaje
SI	7	18%
NO	31	82%
TOTAL	38	100%

GRAFICA 11.- Bilirrubina total elevada según Prematurez

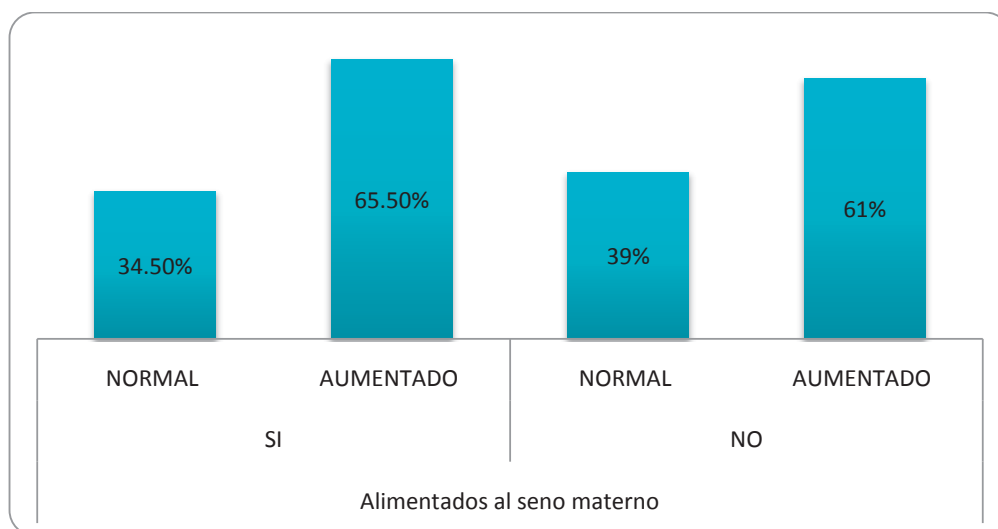


Los resultados obtenidos son:

- Neonatos nacidos a término presentan una incidencia de hiperbilirrubinemia del 82% (31 casos)
 - Neonatos prematuros 18% (7 casos) de hiperbilirrubinemia
- Entonces neonatos nacidos a término reportan mayor incidencia de hiperbilirrubinemia comparado con los prematuros.

Tabla 12.- INCIDENCIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR ALIMENTACIÓN			
Alimentados al SENO MATERNO	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	AUMENTADA	
SI	10 casos (34.5%)	19 casos (65.5%)	29 casos (48%)
NO	12 casos (39%)	19 casos (61%)	31 casos (52%)
TOTAL	22 casos (37%)	38 casos (63%)	60 casos (100%)

GRAFICA 12.- INCIDENCIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR ALIMENTACIÓN

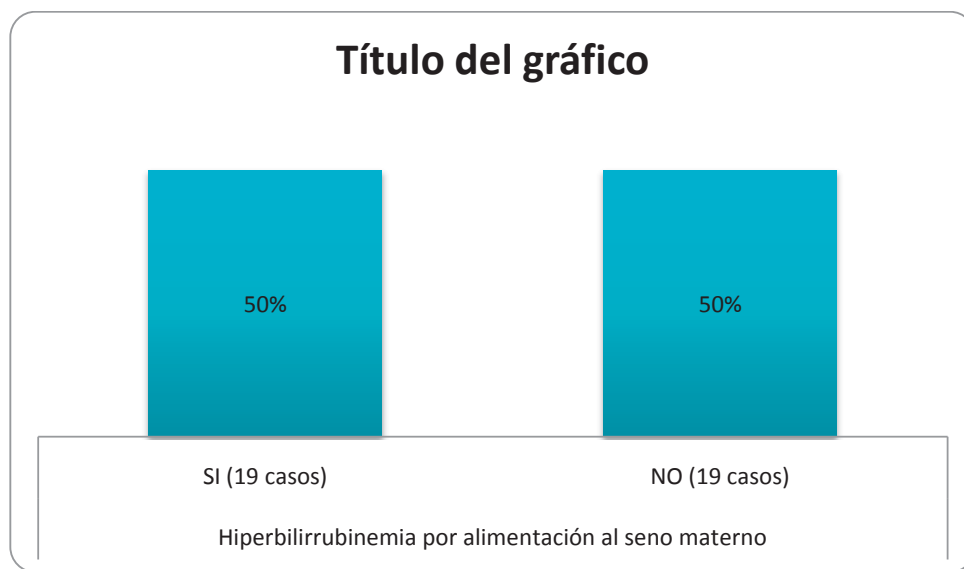


Dentro de lo que corresponde a la alimentación tenemos que:

- Alimentados al seno materno presento una frecuencia de 48% (29 casos) y de estos 34.5% (10 casos) son niños sanos y 65.5% hiperbilirrubinemia.
- Los que no son alimentados al seno materno una frecuencia de 52% (31 casos), de estos 61% reporto hiperbilirrubinemia y 39% niños sanos.

Tabla 13. Bilirrubina total elevada según alimentación al seno materno		
Seno materno	Número de casos	Porcentaje
SI	19	50%
NO	19	50%
TOTAL	38 casos	100%

GRAFICA 13.-Bilirrubina total elevada según alimentación al seno materno



Del total de neonatos que presento hiperbilirrubinemia con respecto a la alimentación tenemos 38 casos de los cuales:

- 19 casos 50% son alimentados al seno materno
- Y 19 casos 50% no son alimentados al seno materno

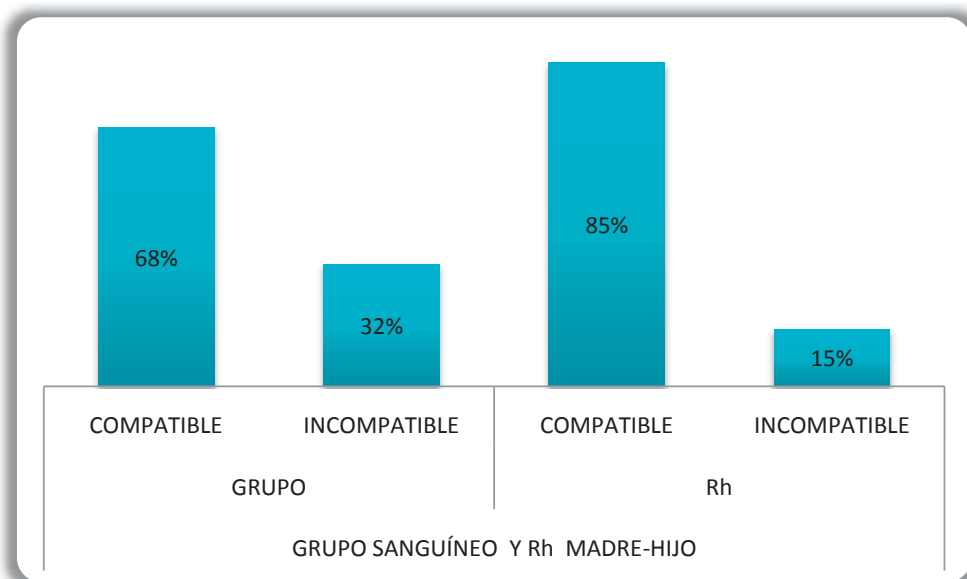
Por lo tanto alimentados o no al seno materno presentaron 50% de probabilidad de hiperbilirrubinemia.

Tabla 14.- CORRELACIÓN GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR Rh MADRE-HIJO
CON BILIRRUBINA TOTAL

No.	Grupo sanguíneo y Factor Rh de la madre					Grupo sanguíneo y factor Rh del RN					Bilirrubina total	
	O	A	B	(+)	(-)	O	A	B	(+)	(-)	Normal	Aumentada
1			√		√	√				√		√
2		√			√		√			√		√
3		√		√		√			√		√	
4	√			√			√		√			√
5	√			√		√			√		√	
6	√			√				√	√		√	
7	√			√				√	√			√
8		√		√			√		√			√
9	√			√		√			√			√
10	√			√			√		√			√
11		√		√			√		√			√
12	√			√		√			√		√	
13	√			√			√		√			√
14	√			√				√	√			√
15		√		√			√		√			√
16	√			√				√	√			√
17	√			√		√			√		√	
18		√		√			√		√			√
19	√			√		√			√			√
20	√			√				√	√			√
21	√			√		√			√			√
22	√			√			√		√			√
23		√			√		√		√			√
24	√				√	√			√			√
25			√	√				√	√		√	
26	√				√	√			√			√
27		√		√			√		√		√	
28		√			√		√		√			√
29	√			√			√		√			√
30	√			√		√			√		√	
31	√			√		√			√		√	
32	√				√		√		√			√
33	√			√		√			√			√
34		√		√			√		√			√
Total	22	10	2	27	7	13	15	6	32	2	9	25

Tabla 15.-INCOMPATIBILIDAD A GRUPO SANGUÍNEO Y Rh MADRE-HIJO			
	COMPATIBLE	INCOMPATIBLE	TOTAL
GRUPO SANGUÍNEO	23 casos (68%)	11 casos (32%)	34 casos (100%)
Rh	29 casos (85%)	5 casos (15%)	34 casos (100%)

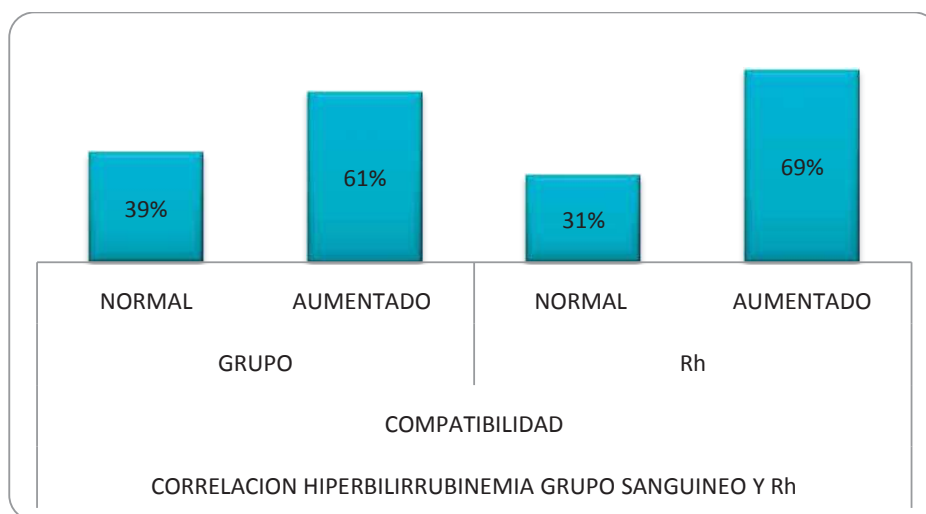
GRAFICA 14.-INCOMPATIBILIDAD A GRUPO SANGUÍNEO Y Rh madre-hijo



- Referente al grupo sanguíneo y factor Rh de la madre-hijo registrados los resultados fueron:
- Grupo sanguíneo 68% (23 casos) son compatibles madre-hijo y 32% (11 casos) son incompatibles.
- Factor Rh 85% (29 casos) son compatibles y 15% (5 casos) son incompatibles.

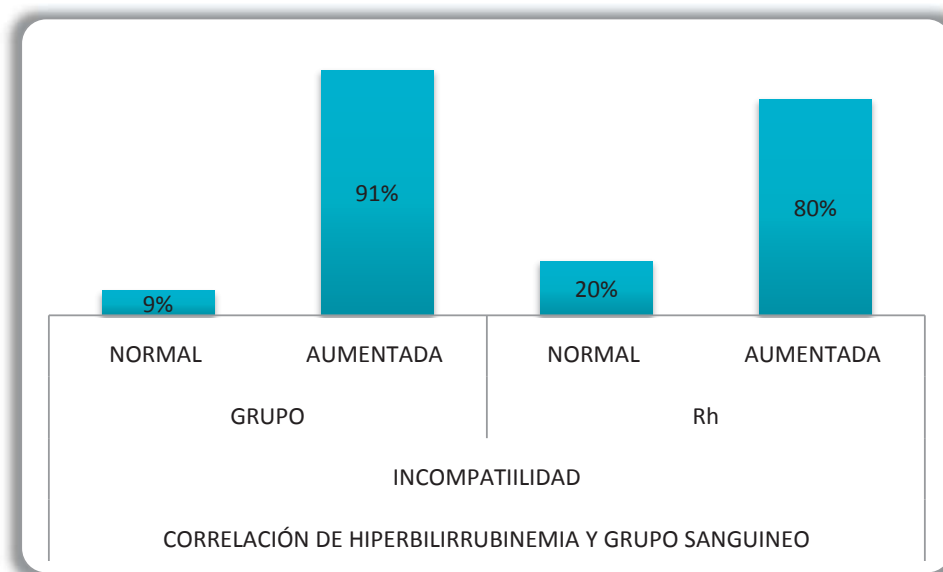
Tabla 16.-CORRELACION HIPERBILIRRUBINEMIA CON INCOMPATIBILIDAD AL GRUPO Y Rh				
COMPATIBILIDAD		BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
		NORMAL	AUMENTADA	
Compatibilidad	GRUPO	9 casos (39%)	14 casos (61%)	23 casos (68%)
	Rh	9 casos (31%)	20 casos (69%)	29 casos (85%)
Incompatibilidad	GRUPO	1 caso (9%)	10 casos (91%)	11 casos (32%)
	Rh	1 caso (20%)	4 casos (80%)	5 casos (15%)

GRAFICA15.- CORRELACION HIPERBILIRRUBINEMIA CON COMPATIBILIDAD AL GRUPO SANGUINEO Y Rh



- Dentro de los compatibles al grupo sanguíneo 39% (9 casos) reportaron bilirrubina normal y 61% (14 casos) hiperbilirrubinemia.
- Compatibles al factor Rh 31% (9 casos) bilirrubina normal y 69% (20 casos) hiperbilirrubinemia.

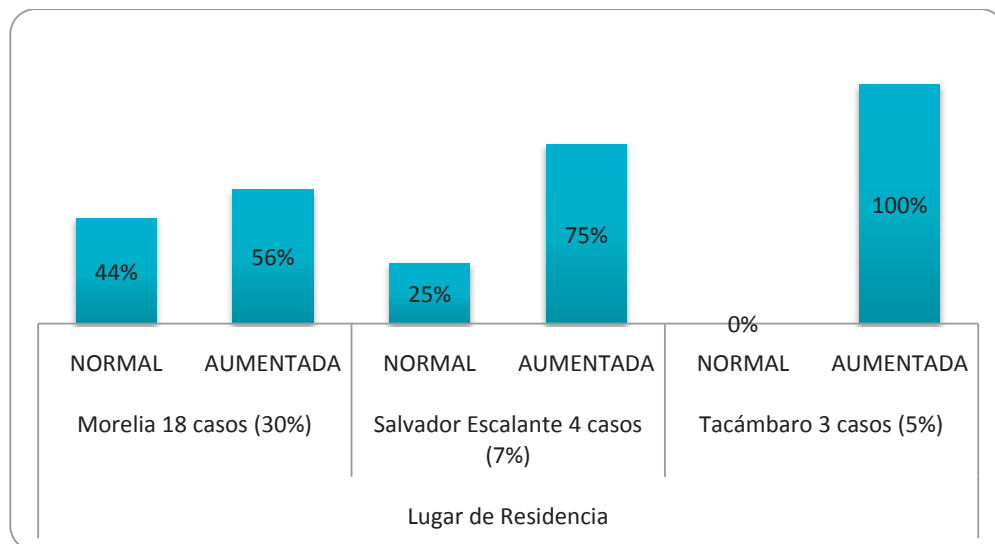
GRAFICA 16.-CORRELACION HIPERBILIRRUBINEMIA CON INCOMPATIBILIDAD
AL GRUPO SANGUÍNEO Y Rh



- De los casos incompatibles los resultados son:
- Incompatibles al grupo sanguíneo 11 casos de los cuales: 9% (1 caso) reportaron niveles de bilirrubina normal y 91% presentaron hiperbilirrubinemia.
- Incompatibles al factor Rh 5 casos de los cuales: 4 casos (80%) reportaron hiperbilirrubinemia y 20% (1 caso) niveles de bilirrubina normal.

Tabla 17.- DISTRIBUCIÓN Y FRECUENCIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA POR LUGAR DE RESIDENCIA			
MUNICIPIO	BILIRRUBINA TOTAL		TOTAL
	NORMAL	AUMENTADA	
Morelia	8 casos (44%)	10 casos (56%)	18 casos
Salvador Escalante	1 (25%)	3 (75%)	4
Tacámbaro	---	3 (100%)	3
Arios de Rosales	---	2 (100%)	2
Ciudad Hidalgo	--	2 (100%)	2
Villa Madero	---	2 (100%)	2
Parácuaro	2 (100%)	---	2
Uruapan	2 (100%)	---	2
Pátzcuaro	1 (50%)	1 (50%)	2
Cuitzeo	1 (50%)	1 (50%)	2
Charo	1 (50%)	1 (50%)	2
Senguio	1 (50%)	1 (50%)	2
Tarímbaro	---	1 (100%)	1
Ocampo	---	1 (100%)	1
Turicato	---	1 (100%)	1
Indaparapeo	1 (100%)	---	1
Coalcomán	---	1 (100%)	1
La Piedad	---	1 (100%)	1
Zacapu	---	1 (100%)	1
Irimbo	---	1 (100%)	1
San Lucas	---	1 (100%)	1
Copándaro	---	1 (100%)	1
Zinapécuaro	1 (100%)	---	1
Quiroga	---	1 (100%)	1
Paracho	---	1 (100%)	1
Uriangato Gto.	---	1 (100%)	1
Yuriria Gto	1 (100%)	---	1
Valle de Santiago	1 (100%)	---	1
Tizapan Jal	1 (100%)	---	1
TOTAL	22 casos (%)	38 casos (%)	60 casos

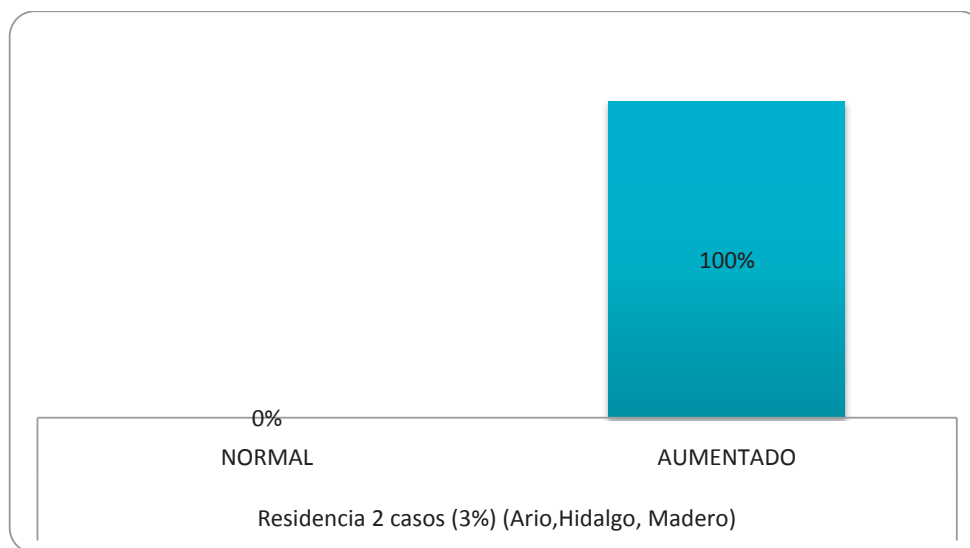
Grafica 17.- municipios con mayor número de casos



Dentro de los municipios que tienen mayor frecuencia se encuentran

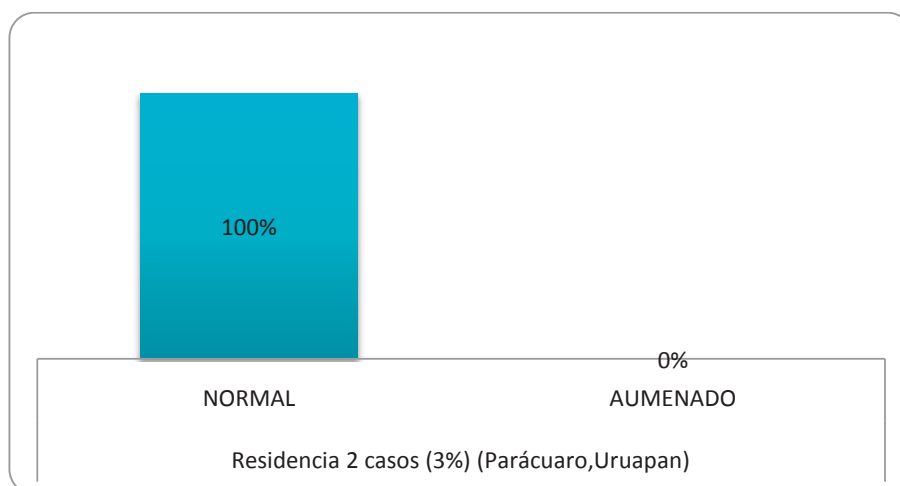
- Morelia con una frecuencia del 30% (18 casos) y de estos el 44% (8 casos) reportaron bilirrubina normal y el 56% (10 casos) niveles de bilirrubina aumentados.
- Salvador Escalante frecuencia de 7% (4 casos); de los cuales 75% (3 casos) con hiperbilirrubinemia y 25% (1 caso) neonatos sanos
- Tacámbaro con 5% (3 casos) de frecuencia, de los cuales el 100% reportaron hiperbilirrubinemia.

Grafica 18.- Municipios con 2 casos bilirrubina elevada



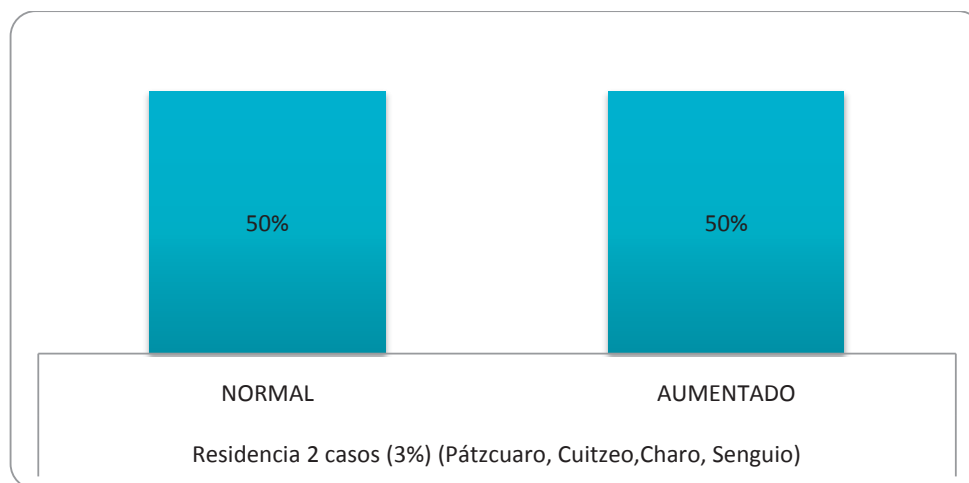
- Los municipios de Ario de Rosales, Hidalgo y Madero presentaron una frecuencia del 5% con 2 casos en los cuales todos presentaron hiperbilirrubinemia.

Grafica 19.- Municipios con 2 casos bilirrubina normal



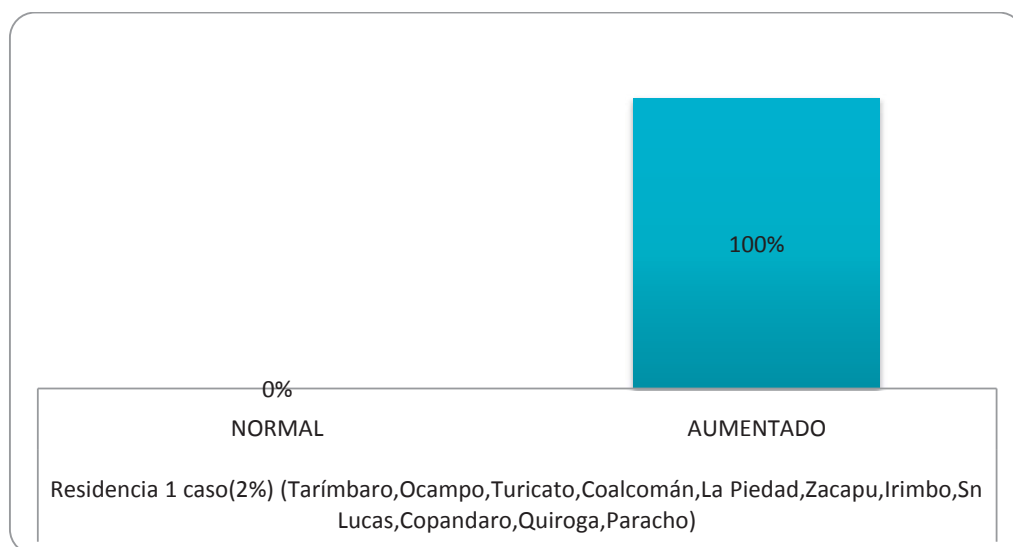
- Los municipios de Parácuaro y Uruapan reportaron 2 casos (5%) ambos con niveles de bilirrubina normal.

Grafica 20.- Municipios con 50% de incidencia de hiperbilirrubinemia



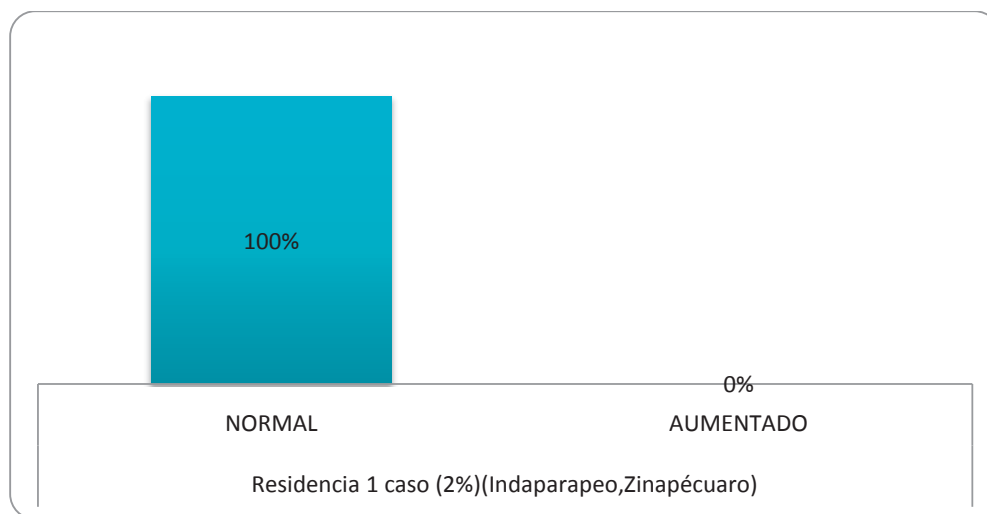
- Los municipios de Pátzcuaro, Cuitzeo, Charo y Senguio reportaron una frecuencia del 5% (2 casos) en los cuales el 50% presento una incidencia de hiperbilirrubinemia y 50% reporto neonatos sanos.

Grafica 21.-Municipios con 1 caso de bilirrubina aumentada



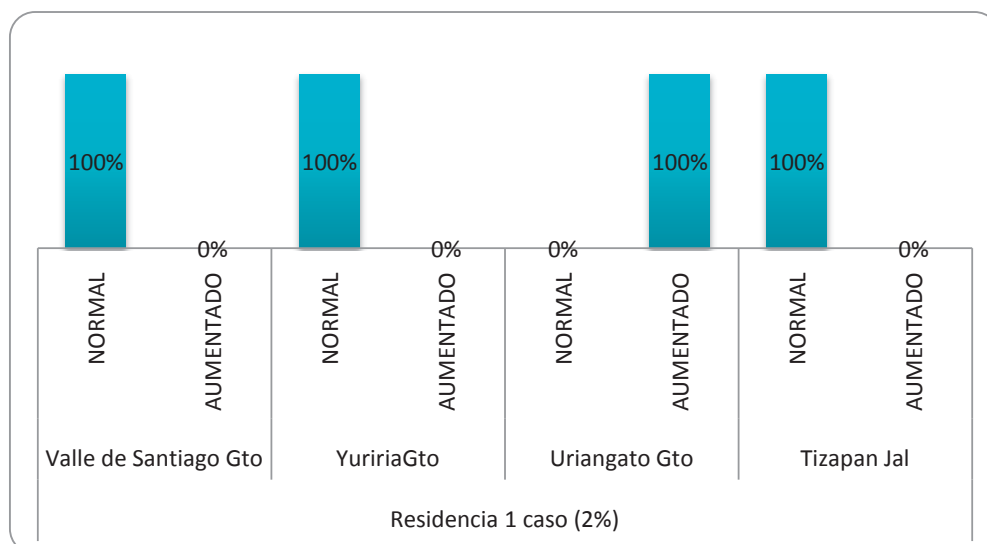
- Con solo 1 caso (2%) se encuentran los municipios de

Grafica 22.- Municipios con 1 casos bilirrubina normal



- Indaparapeo y Zinapécuaro reportaron una frecuencia del 2% con 1 caso, en estos municipios los niveles de bilirrubina son normales.

Grafica 23.- Municipios de Guanajuato y Jalisco incluidos en el estudio.



- Valle de Santiago, Yuriria y Tizapan, en estos municipios los niveles de bilirrubina reportados fueron normales y el RN de Uriangato presentó hiperbilirrubinemia.

9.- ANALISIS DE RESULTADOS

En el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” se realizó un estudio en neonatos para determinar cuantos de ellos presentaban Hiperbilirrubinemia.

Se tomaron expedientes de un total de 60 pacientes neonatos (de 0-37 días de nacido) registrados en el hospital en un lapso de tiempo de 6 meses (26/mayo/08 a 19/noviembre/08) de los cuales se obtuvieron datos de la determinación de la concentración de bilirrubina total, directa e indirecta, realizadas a los pacientes, edad al ingreso, edad gestacional, sexo, tipo sanguíneo y factor Rh, alimentación, peso, estudio socioeconómico, todos estos datos con el objetivo de conocer y determinar que factores pueden estar asociados a la hiperbilirrubinemia. Según los resultados obtenidos se puede observar lo siguiente:

- Existe una gran variable de los niveles de bilirrubina total reportada que va desde <1mg/dl hasta 51mg/dl la mayor incidencia es de 10 a 20 mg/dl, entonces tenemos en nuestro estudio neonatos sanos correspondiente al 38% y el 62% de neonatos presentaron hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >10 mg/dl). La literatura menciona que el 60-70% de los RN presentan hiperbilirrubinemia, nuestro resultado (62%) cae dentro de lo mencionado.

La incidencia que el neonato presente secuelas es alta, si se considera que niveles mayores de 20 mg/dl la bilirrubina atraviesa la barrera hematoencefálica, resultados muestran que el 32% de los neonatos estudiados reportan niveles mayores de 20 mg/dl de bilirrubina total.

- Correspondiente al sexo se presentó una frecuencia del 60% (equivalente a 36 casos) del sexo masculino; el 67% de éstos reportaron hiperbilirrubinemia y 33% son neonatos sanos.

- El sexo femenino tienen una frecuencia del 40% y el 58% presenta hiperbilirrubinemia; es un porcentaje alto pero no mayor al sexo masculino. Entonces consideramos en nuestro estudio que el sexo masculino presento mayor frecuencia y probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia.

- Conforme al grupo sanguíneo y factor Rh los resultados obtenidos fueron:

Relación grupo sanguíneo de la madre y del neonato son 34 casos de los cuales 23 casos 68% madre-hijo son compatibles al grupo sanguíneo; sin embargo 14 de los 23 casos reportaron hiperbilirrubinemia y 9 casos bilirrubina normal.

De los incompatibles al grupo sanguíneo es el 32% (11 casos) de los cuales 10 casos 91% reportaron niveles de bilirrubina aumentadas y 1 caso (9%) normal. Entonces la incompatibilidad al grupo es un factor determinante para presentar hiperbilirrubinemia.

Factor Rh: 29 casos (85%) resultaron compatibles madre-hijo pero aun así el 69% (20 casos) reportaron hiperbilirrubinemia, 9 casos (31%) bilirrubina normal.

Incompatibles al factor Rh: 5 casos (15%) y 80% de estos con hiperbilirrubinemia.

Los resultados obtenidos muestran que en nuestro estudio la incompatibilidad al grupo sanguíneo es predominante con respecto al factor Rh que los niveles más elevados de bilirrubina reportados que son de 50.08 mg/dl y 50.63mg/dl corresponden a la incompatibilidad por factor Rh y grupo sanguíneo respectivamente.

- La población seleccionada es 0 a 37 días. La mayor incidencia de hiperbilirrubinemia se encuentra en los RN de 3 a 6 días de edad, en este rango 18 de 21 casos (86%) presentan hiperbilirrubinemia. El rango de 0 a 2 días cuenta con 20 RN pero en éste caso se presenta hiperbilirrubinemia en un 50%

- Correspondiente al peso tenemos que en este estudio el peso no puede ser considerado como un factor de riesgo para presentar hiperbilirrubinemia, de 2 a 4 kg de peso es donde se presenta el 64% de la frecuencia (38 casos) y 24 de estos 38 casos con hiperbilirrubinemia. Considerando que la literatura marca que RN con bajo peso incrementa el riesgo de hiperbilirrubinemia. Sin embargo en este estudio este factor está totalmente descartado y no está relacionado con la hiperbilirrubinemia.

- Por residencia tenemos la mayoría de los casos del estado de Michoacán principalmente de Morelia, sin embargo existen 3 casos del estado de Guanajuato y 1 más de Jalisco.

- La alimentación juega un papel importante para el desarrollo de la hiperbilirrubinemia, se conocen sustancias contenidas en la leche materna que inhiben la función de enzimas encargadas de la conjugación de la bilirrubina aumentando la probabilidad de presentar ictericia tales como los ácidos libres entre otras. Resultados marcan que de 38 casos reportados con bilirrubina elevada 50% corresponde a los alimentados al seno materno y 50% a los no alimentados con leche materna. En base a nuestros resultados observamos un equilibrio en resultados de RN alimentados o NO al seno materno.

- Se considera que la edad gestacional <35 semanas de gestación es un factor que se encuentra asociado a hiperbilirrubinemia que 60-80% de estos neonatos presentarán ictericia por diversas causas como la inmadurez del hígado y la vida de los eritrocitos, etc. Sin embargo los resultados de nuestro estudio muestran lo contrario a lo antes mencionado, ya que los neonatos nacidos a término son los que presentaron mayor incidencia de hiperbilirrubinemia con el 69%, comparado con los prematuros que el 50% reportaron bilirrubina total normal y 50% aumentada. Consideramos para fines de nuestro estudio que la prematuros no está relacionada

con la hiperbilirrubinemia presentada en los RN estudiados y que esta pudo presentarse por otra causa.

- El nivel socio-económico, esta muy relacionado con el tipo de vida y la alimentación de la madre, se puede asociar con la hiperbilirrubinemia neonatal por que el neonato puede nacer bajo de peso, prematuro, desnutrido etc., que pueden ser factores desencadenantes de anemia, infecciones, entre otras y por consiguiente presentar hiperbilirrubinemia.

De los 60 neonatos estudiados y registrados en el hospital tenemos del nivel 3 ,4, 5 y 6 dentro de lo que se refiere al nivel 3: son aquellos que no cuentan con vivienda propia ni con un empleo fijo, su salario es menos del mínimo y no es suficiente para cubrir los gastos que se originan en el hogar, el número de habitantes es alto de 8 a 10 personas, a este nivel le corresponde el 13% (8 casos) y el 75% de estos presentaron hiperbilirrubinemia.

Nivel 4: la vivienda cuenta con todos los servicios, el empleo es por temporadas con sueldo mínimo, número de habitantes de 6 a 7 personas, en este nivel se sitúa el mayor porcentaje 70% correspondiente a 42 de 60 casos y 28 casos 67% reportaron hiperbilirrubinemia.

Nivel 5: en este nivel la situación económica es mejor con sueldo 2 veces más del mínimo con familia pequeñas de 3 a 4 integrantes, a este le corresponde el 8% solo 5 casos; sin embargo 60% 3 casos presentaron hiperbilirrubinemia.

Por ultimo el nivel mayor registrado el 6 con 2% 1 caso reportando niveles de bilirrubina normal.

10.-CONCLUSIONES

Conforme a los resultados obtenidos de la población estudiada concluimos:

- Se determinó que en el rango de 10 a 20 mg/dl de bilirrubina total reportada es donde se encuentra la mayor frecuencia (30%) de los RN registrados.
- Del total de neonatos estudiados el 63% presentaron hiperbilirrubinemia y el 37% fueron RN sanos.
- El sexo masculino es de mayor frecuencia y factor de riesgo para presentar hiperbilirrubinemia.
- De 3-6 días de nacidos la incidencia de hiperbilirrubinemia es mayor
- El peso no es factor predisponente para presentar hiperbilirrubinemia (RN de peso normal 3-4kg mayor incidencia de hiperbilirrubinemia)
- La incompatibilidad al grupo sanguíneo es de mayor frecuencia que la del factor Rh.
- La incompatibilidad al grupo sanguíneo y factor Rh son causas mas frecuentes de hiperbilirrubinemia en neonatos.
- Alimentación al pecho materno tiene el 50% de probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia.

- La Prematurez para este estudio no esta considerada factor de riesgo de hiperbilirrubinemia ya que en base a los resultados obtenidos neonatos nacidos a término son los que presentaron hiperbilirrubinemia.
- La mayor parte de la población estudiada pertenece al nivel socio-económico.

11.-RECOMENDACIONES

1.-Considerar la prueba de determinación de bilirrubinas como un prueba de rutina y solicitarla en general a todos los neonatos que ingresan al área de hospitalización y consulta externa que presenten algún signo de ictericia.

2.-Tener seguimiento de los neonatos que presentaron hiperbilirrubinemia para descartar cualquier secuela que se llegue a presentar.

3.-Establecer un tratamiento adecuado y oportuno que permita disminuir la probabilidad de que los neonatos presenten una elevación progresiva de las bilirrubinas con consecuencias importantes para el RN como daño neurológico.

12.- REFERENCIAS

- 1.-Uribe Esquivel M.1990.Tratados de Medicina Interna. Vol. I.1ra Edición. México; D.F. Editorial Médica Panamericana S.A. Págs. 1234-1241.
- 2.-González de Buitrago J.M, Arilla Ferreiro E, Rodríguez-Segada M, Sánchez A, Bioquímica Clínica, Págs. 576-593.
- 3.-
- 4.-Harrison.1998. Principios de Medicina Interna. Vol. I 14ª Edición. México; D.F. Editorial McGraw-Hill Interamericana Págs.285-291.
- 5.-Tierney, McPhee, Papadakis. 2002. Diagnóstico Clínico y Tratamiento. 37ª Edición. México; D.F. Editorial Manual Moderno. Págs. 665-668.
- 6.-Jasso Gutiérrez L. 1996. Temas de Pediatría. Asociación Mexica de Pediatría A.C Neonatología. México; D.F. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Págs. 61-72.
- 7.-Murray, Granner, Mayes, Rodwell. 1997. Bioquímica de Harper. 14ª Edición. México; D.F. Editorial Manual Moderno. Págs.409-416.
- 8.-Todd, Sanford, Davidsohn. 1985. Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio. Vol. I. 7ª Edición. Barcelona; España. Editorial SALVAT EDITORES. S.A. Págs. 301-306.
- 9.-Zilva Joan F, Pannall PR. 1979. Bioquímica clínica en el diagnóstico y tratamiento. 2ª Edición. Editorial SALVAT EDITORES. S.A. Págs. 342-346.
- 10.-Martinez y Martínez R. 1995. La salud del niño y del adolescente. 3ª Edición. Págs.250-259.
- 11.-Nelson. Tratado de Pediatría. Vol. I. 15ª Edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Págs. 618-624.
- 12.-Salas M, Peñaloza Munguía JL. 2002 Pediatra Bases fisiológicas, clínicas y terapéuticas. Síndromes Pediátricos. 5ª Edición. Editorial Masson. Págs. 111-141.

13.-Hiperbilirrubinemia Neonatal. Pediatría. Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría. Volumen 27, Número 2 (Julio-Diciembre 2000)

<http://www.spp.org.py/revistas/ed2000/hiperjuliodic2000.htm>

14.-Jonguitud-Aguilar A y cols. Admisión de neonatos con ictericia al servicio de pediatría de un hospital general. Revista Mexicana de Pediatría. Vol 70,Núm 4, Jul-Ago 2003, p.p 171-175.

15.-Avery G, Fletcher M, McDonald M. Neonatología Fisiopatología y manejo del recién nacido. 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana. Págs.777-789.

16.-Ceriani Cernadas JM.1999. Neonatología Práctica.2ª Edición. Buenos Aires. Editorial Ergon. Págs. 288-303.

17.-Ortiz Tardío J. Ictericia por Hiperbilirrubinemia Indirecta. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría 2001,40: págs. 147-150.

[http://www.aeped.es/protocolos/neonatología/ictericia_hbrn_indirecta. Pdf](http://www.aeped.es/protocolos/neonatología/ictericia_hbrn_indirecta.Pdf)

18.-Wallach Jacques.2002. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio.4ª Edición. México; D.F. Editorial MASSON.Págs.312-319.

19.-Bennington, Fouty, Hougie. El laboratorio en el diagnóstico clínico. Ediciones científicas. Editorial La prensa médica mexicana S.A. Págs.138-143.

20.-Ictericia Neonatal: revisión, Juliana Carmen Parodi, José Lucio Meana Ibarra, José Horacio Ramos Cosimi, Dra Olga Arce Médica Neonatóloga Servicio de neonatología Hospital "JR Vidal"

21.-Ictericia no hemolítica del recién nacido de término. Dr Patricio Ventura-Juncá T.

[http://escuela.med.puc.c1/paginas/publicaciones/manual ped/RNIctericia.html](http://escuela.med.puc.c1/paginas/publicaciones/manual_ped/RNIctericia.html)

22.-www.medscape.com

23.-Puebla Molina SF, Aparicio Sánchez JL. En el tratamiento de la Ictericia neonatal, el uso de cortinas blancas reflejantes de bajo costo alrededor de la zona

de fototerapia incrementa significativamente la eficacia de ésta. Evid Pediatr.2007; 3:18

[http://www.aepap.org/Evid Pediatr/etoc.htm](http://www.aepap.org/Evid_Pediatr/etoc.htm)

24.-www.drrondonpediatria.com/ictericia_recien_nacido.htm.

25.-Caballero-Noguéz B y cols: Clofibrato asociado a fototerapia sobre la concentración de bilirrubina en neonatos. Rev. Mex. Pediatr. 2001;68(5); 176-180

26.-Wasserman E, Slobody L.B. Pediatría Clínica, Sexta Edición, Editorial Interamericana, pág. 476-491.

27.-Garay-Mendoza D.I. y col. Hipoacusia neonatal secundaria a hiperbilirrubinemia. Rev Mex de Pediatr. 2007;74 (3); 106-108.