



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS “DR. ENRIQUE ORTEGA
MOREIRA”
ESCUELA DE MEDICINA**

**LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN EL NEURODESARROLLO
DE LACTANTES: EVALUACIÓN DE PARÁMETROS PEDIÁTRICOS EN
EL HOSPITAL IESS CEIBOS 2017-2019**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE:
MÉDICO**

**AUTOR:
DOMÉNICA PAOLA CUNTÓ MONCAYO**

**TUTOR:
JUAN CARLOS FERNÁNDEZ CADENA**

SAMBORONDÓN, AGOSTO DE 2019

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, **2 de Marzo del 2020**

Sr. Dr.

Pedro Barberán Torres

Universidad de Especialidades Espíritu Santo

Samborondón

De mis consideraciones:

Yo, **Juan Carlos Fernández**, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “**LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN EL NEURODESARROLLO DE LACTANTES: EVALUACIÓN DE PARÁMETROS PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL IESS CEIBOS 2017-2019**” presentado por la alumna **Doménica Cuntó Moncayo** egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación final del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira “de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

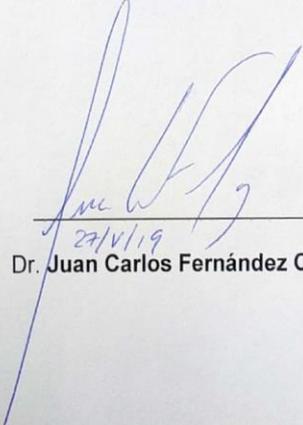
Dr. Juan Carlos Fernández Cadena

HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 27 de Mayo del 2019

Yo **Juan Carlos Fernández**, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **“LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN EL NEURODESARROLLO DE LACTANTES: EVALUACIÓN DE PARÁMETROS PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL IESS CEIBOS 2017-2019.”** presentado por la alumna **Doménica Cuntó Moncayo** egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira “de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.



Dr. **Juan Carlos Fernández Cadena**

Dedicatoria

Una especial dedicatoria para mi papá, mi modelo a seguir, la calidad de médico y persona que quiero llegar a ser; te amo y te amaré siempre. Tu recuerdo estará siempre conmigo, espero hacerte sentir orgulloso cada día. También quisiera agradecer a mi mamá, mi hermano y hermana que me apoyan cada día y me aman incondicionalmente. A mis amigos, por apoyarme, entenderme y motivarme todos los días, hayan sido estos buenos o malos. Por último, al resto de personas que me han dado ánimos desde un principio para continuar con esta carrera.

Agradecimiento

Les doy las gracias a cada una de las personas que ayudaron en esta tesis: mi tutor, revisor, mis profesores de pediatría, entre otras personas.

Índice

Capítulo I: Problema	Error! Bookmark not defined.
1.1 Antecedentes científicos:	1
1.2 Planteamiento del problema:	2
1.3 Justificación:	4
1.4 Objetivos:	4
1.4.1 General	4
1.4.2 Específico	5
1.5 Hipótesis	5
Capítulo II: Marco teórico	5
Hiperbilirrubinemia	5
2.1 Definición	5
2.2 Epidemiología	7
2.3 Etiopatogenia	7
2.4 Factores de riesgo	8
2.5 Diagnóstico	10
2.6 Complicaciones	11
2.7 Tratamiento	11
2.7.1 Fototerapia	12
2.7.1.1 Uso	12
2.7.1.2.Indicaciones	14
2.7.2 Exanguinotransfusión	15
2.7.2.1 Indicaciones	15
Neurodesarrollo infantil	15
2.8 Definición	15
2.9 Fases	16
2.10 Factores de riesgo	16
2.11 Evaluación	17
2.11.1 Hitos del desarrollo	21
2.12 Signos de alarma	24
Marco Legal	25
Capítulo III: Metodología	25
3.1 Diseño de la investigación:	25
3.2 Localización:	26
3.3 Población y muestra:	26
3.4 Recursos humanos y materiales:	27
3.5 Diseño de investigación/procedimiento:	27
3.6 Análisis estadístico:	28
3.7 Operacionalización de variables:	28
3.8 Aspectos éticos y legales:	38

Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados	39
4.1 Resultados:	39
4.2 Discusión:	50
Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones	54
5.1 Conclusión:	54
5.2 Recomendaciones:	54
5.3 Limitaciones:	55
Referencias Bibliográficas	56
Capítulo VI: Anexos	62
Cronograma	62

Resumen

La ictericia neonatal es una patología que se presenta en el 85% de todos los nacimientos, de este porcentaje, aproximadamente el 13% de ellos queda con una secuela neurológica de tipo motor, social o de lenguaje. Esta investigación tuvo como objetivo determinar la asociación entre el valor de bilirrubina total sérica y el tipo de alteración del neurodesarrollo en el Hospital IESS Ceibos en el período 2017-2019. Mediante un estudio retrospectivo, transversal y observacional de casos y controles, se tomó como muestra 200 casos de neonatos del Hospital IESS Ceibos obteniendo diferentes resultados. Aproximadamente el 11% de los recién nacidos presentaron algún tipo de alteración del neurodesarrollo, sin presentar predilección alguna por el género, pero sí por la clasificación de la edad gestacional. Se pudo demostrar una asociación entre el valor de bilirrubina y el tipo de alteración del neurodesarrollo. Asimismo, se mostraron ciertas variables influyentes en el resultado, como son: peso al nacimiento, talla, perímetro cefálico al seguimiento, HTA materna, entre otros. Con base en lo anterior se pudo concluir que todos los pacientes con afectación del sistema nervioso sufrieron lo que se conoce como kernicterus sutil. Se demostró los siguientes aspectos: 1) existe una relación entre la ictericia neonatal y el tipo de alteración del neurodesarrollo, 2) no hay predilección por el género y 3) los neonatos a término se vieron comprometidos en mayor cantidad.

Palabras clave: ictericia neonatal, alteración del neurodesarrollo, perímetro cefálico, kernicterus

Introducción

La ictericia neonatal es la elevación de la bilirrubina total sérica por encima de 5 mg/dl, causando que la piel y mucosas tomen una coloración amarillenta (1). Se ha mencionado que aproximadamente un 85% de todos los nacimientos suelen presentarse con hiperbilirrubinemia (2).

Los cuadros de ictericia neonatal pueden predisponer a la presentación de una encefalopatía, la cual conlleva a alteraciones del desarrollo del sistema nervioso de los neonatos. Se ha mencionado que la secuela con más frecuencia de presentación es aquella de tipo motora (3).

Un reporte describe que aproximadamente el 13% de los pacientes, sean a término o pretérmino, a nivel mundial tienen complicaciones posterior al cuadro de ictericia, como lo es el kernicterus (3). Asimismo, se menciona que esta patología tiene cierta predilección por la raza hispana y se presenta en una creciente proporción en los países en vías de desarrollo. La INEC reportó que, en el año 2017, nacieron 6,926 casos de neonatos con ictericia neonatal.

Este estudio tiene como objetivo demostrar nuevos factores que pueden tener una asociación con el resultado de la alteración del neurodesarrollo que llegue a tener el neonato. En base a los resultados se podrá aplicar medidas terapéuticas que impidan el aumento de probabilidad de complicaciones posteriores a la ictericia, las cuales repercutirán tanto en el costo; como también en la calidad de vida del infante y su familia.

Capítulo I: Problema

1.1 Antecedentes científicos:

La ictericia neonatal es la elevación de la bilirrubina sérica total, produciendo una coloración amarilla de la piel cuando los niveles son superiores a 5 mg/dl (1). Según Slusher (2017), con los resultados obtenidos de un metaanálisis en E.E.U.U., se menciona que en un 85% de todos los nacimientos ocurre ictericia neonatal y que como tratamiento de estos casos se encuentran la fototerapia y la exanguinotransfusión (2). Por otra parte Wang (2016), en China, realizó un estudio en donde se menciona que los niveles de bilirrubina total sérica medida mediante ELISA fueron estadísticamente significativos al momento de diferenciar una ictericia moderada de una severa (287.35 $\mu\text{m/L}$ vs 354.38 $\mu\text{m/L}$) (4). Le Pichon (2017), a través de una investigación hecha en E.E.U.U. concluyó que la ictericia severa de tipo indirecta producía kernicterus y que actualmente se lo denomina espectro de desórdenes por kernicterus debido a las alteraciones del neurodesarrollo a la que esta conlleva (5). Dentro de las complicaciones, Campistol (2012) menciona que en un estudio realizado en España con encefalopatía por hiperbilirrubinemia; la secuela más importante en ellos es la de tipo motora (3).

Durante un simposio mundial realizado en Italia, Greco (2016) reportó diferentes conclusiones: i) la incidencia de hiperbilirrubinemia en países en vías de desarrollo es mayor en comparación a países desarrollados; ii) aproximadamente un 30% de niños presentaron niveles superiores a 20mg/dl y iii) un 30% de 193 pacientes requirieron de fototerapia intensiva o exanguinotransfusión debido a la presentación aguda de ictericia moderada-severa (6). El Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado (NICE) en Inglaterra, recomendó que la fototerapia intensiva de un solo dispositivo potente sea utilizado en los casos de ictericia neonatal (7). Asimismo, en un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos, Mukherjee (2018) revisó sobre la edad de iniciación

(menos de 28, 28-31 y 32-34 semanas de gestación) y la duración de fototerapia en UCIN; concluyendo que la edad es inversamente proporcional al uso del tratamiento de fototerapia y la duración media era de 50 horas, incrementándose a 74 horas en paciente con menores edades gestacionales (8). También se obtuvo los datos de que la mayoría de los infantes requieren el uso de fototerapia más de una vez, siendo el porcentaje variado de acuerdo a la edad gestacional (85% en <28 semanas, 91.8% en prematuros entre 28-31 semanas y un 59.4% en niños entre 32-34 semanas) (8). En otra investigación realizada en Nigeria, Olusanya (2017) menciona que se puede usar la escala de BIND-M para hacer una correcta evaluación de quienes necesitan de exanguinotransfusión siempre y cuando se posea una encefalopatía aguda por bilirrubina en grado moderado-severo (9).

1.2 Planteamiento del problema:

Un reporte reciente mencionado por Slusher (2017) describe que alrededor de 481 000 neonatos a término/pretérmino a nivel mundial son afectados por hiperbilirrubinemia severa neonatal, de los cuales 114 000 (23.7%) mueren y 63 000 (13.09%) sobreviven pero presentan una complicación como kernicterus (afectación de los ganglios de la base por los niveles altos de bilirrubina indirecta) (2). Olusanya (2018) mencionó que la ictericia neonatal se encuentra entre las 10 causas de muerte a nivel mundial en el período neonatal temprano (0-6 días) y tardío (7-27 días) (1).

Con respecto a los prematuros, Lamola (2015) menciona que las razones por la que la prematurez tiene un riesgo elevado de tener desórdenes neurológicos asociados a hiperbilirrubinemia se debe a la cantidad deficiente de capacidad de unión a la bilirrubina y por el hecho de tener un cerebro no completamente maduro (10). Good (2015) mencionó

en su estudio que la hiperbilirrubinemia neonatal tiene repercusión en la corteza cerebral (11).

En una investigación entre los años 1988-2011 en hospitales dentro de Estados Unidos se reportan casos anuales de recién nacidos que requieren de fototerapia intensiva entre un 2.4 a un 15.9%, con valores incrementando con el paso de los años, mostrando cierta predilección en pacientes de raza blanca (51 830) y los hispanos (14 709) (12). Stevenson (2016) dictamina que la fototerapia ha sido usada para el tratamiento de la ictericia neonatal pensando que es completamente segura y que incluso deja a un lado el uso de las exanguinotransfusiones. Sin embargo, esta presunción no es del todo cierta; ya que la fototerapia se basa en realización de reacciones foto-oxidativas y en los niños prematuros las defensas antioxidantes son limitadas. Por este motivo, se recalca que no se ha considerado a la luz como un droga, ni se ha asociado ciertos efectos dependientes de la dosis recibidas (13). El NICE realizó un cálculo promedio de los costos que incluye el diagnóstico y tratamiento en un año dejándolo en un aproximado de £6.3 millones (\$8.1 millones) (14).

Estas patologías son una urgencia, no solo el número de casos va continuamente aumentado con el paso de los años, sino que los países en vía de desarrollo como Ecuador son los que tienen cifras de morbilidad más altas. Esto ha sido demostrado con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) que reportó 6,926 casos de ictericia neonatal con niveles de bilirrubina indirecta alta en el año 2017. Asimismo, estas afecciones pueden repercutir en la vida del paciente y de los familiares, aparte de representar un alto coste para la Salud Social o la privada. Por último, con lo expresado se necesitaría de un mejor tamizaje de estos casos, para poder proceder con el tratamiento adecuado para poder limitar los costos, complicaciones y mejorar la calidad de vida del infante.

1.3 Justificación:

El Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos es un centro médico inaugurado en el año 2017, es nuevo en comparación al resto de los hospitales en el país y sus registros estadísticos son escasos. Asimismo, se recibe una población pediátrica de aproximadamente 3000 neonatos al año, por ende, una muestra significativa para el estudio.

La ictericia neonatal consiste una línea de investigación definida en el área 7 neonatal, enunciada en las prioridades de investigación en salud 2013-2017 del Ministerio de Salud Pública. De manera más específica en las complicaciones que se pueden presentar en un parto pretérmino y en la línea encefalopatía neonatal.

Esta investigación se realizará en niños recién nacidos (pretérmino y a término). Además, es un estudio que provee nuevos conocimientos sobre factores que predisponen a una alteración en el neurodesarrollo y así poder aplicar medidas terapéuticas para corregir, de manera eficiente esta alteración evitando que ocurra complicaciones a tan corta edad. Es de importancia reconocer estas condiciones ya que tienen prevalencias elevadas en países en vías de desarrollo como lo es Ecuador.

1.4 Objetivos:

1.4.1 General

1. Evaluar la posible asociación entre el nivel de hiperbilirrubinemia neonatal y el tipo de alteración del neurodesarrollo infantil en el Hospital IESS Ceibos 2017-2019.

1.4.2 Específico

1. Clasificar el nivel de hiperbilirrubinemia en pacientes con ictericia neonatal en el Hospital IESS Ceibos 2017-2019.
2. Determinar el tipo de alteración del neurodesarrollo infantil de acuerdo a los hitos del desarrollo.
3. Correlacionar la asociación entre el nivel de hiperbilirrubinemia neonatal y el tipo de alteración del neurodesarrollo infantil.

1.5 Hipótesis

Existe asociación entre el nivel de hiperbilirrubinemia neonatal y el tipo de alteración del neurodesarrollo infantil en lactantes del Hospital IESS Ceibos 2017-2019.

Capítulo II: Marco teórico

Hiperbilirrubinemia

2.1 Definición

La hiperbilirrubinemia es un signo clínico caracterizado por la coloración amarilla de la piel y/o escleras debido al depósito de bilirrubina, que en el caso de neonatos es cuando la bilirrubina total sérica sea mayor del percentil 95 en la curva de Bhutani (15). En estudios se ha encontrado incluso que los prematuros tardíos están más predispuestos a ictericia ya que no tienen la capacidad de conjugar la bilirrubina.

Existen ciertos términos que son relevantes conocer, entre los que se encuentran:

1. Hiperbilirrubinemia patológica: bilirrubina mayor de 12.9 en recién nacidos a término y mayor de 14.9 en recién nacidos pre-término (16)
2. Hiperbilirrubinemia significativa: bilirrubina total sérica por encima de 12 mg/dl que requiere tratamiento con fototerapia.
3. Hiperbilirrubinemia severa: concentraciones de bilirrubina cercanas o dentro del umbral de exanguinotransfusión (bilirrubina mayor de 20 mg/dl) o cualquier valor asociado a signos tempranos de encefalopatía aguda por bilirrubina.
4. Hiperbilirrubinemia extrema: concentración de bilirrubina en niveles de exanguinotransfusión (mayor de 25 mg/dl) o cualquier valor con signos leves o moderados de encefalopatía aguda por bilirrubina.
5. Hiperbilirrubinemia crítica: concentración de bilirrubina en niveles de exanguinotransfusión (mayor de 30 mg/dl) o cualquier valor con signos moderados-graves de encefalopatía aguda por bilirrubina.
6. Encefalopatía por bilirrubina: toxicidad a nivel de los ganglios basales y núcleos del tallo cerebral por la bilirrubina.
7. Encefalopatía aguda por bilirrubina: toxicidad en las primeras 2 semanas de nacido, que se clasifica en:
 - a. leve: letargo, alteraciones del tono muscular o alimentación deficiente.
 - b. moderado: irritabilidad, hipertonia creciente y/o llanto agudo.
 - c. severo: fiebre, apnea, estupor profundo, incapacidad de alimentación, obnubilación, opistótonos, entre otros.
8. Encefalopatía crónica por bilirrubina (kernicterus): daño neurológico crónico caracterizado por parálisis cerebral coreoatetoidea, displasia del esmalte, alteraciones auditivas, parálisis de la mirada hacia arriba (1).
9. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina: discapacidad del neurodesarrollo que no cursa con los hallazgos clásicos de kernicterus. Contiene problemas de movimiento, tono muscular,

integración sensorial-motora, disfunción cognitiva y/o síndromes neuropsiquiátricos (17).

2.2 Epidemiología

Se ha mencionado que la ictericia neonatal ocurre en menos del 60% de los nacimientos a término y en un 80% de los nacimientos prematuros (1). En un hospital de Quito en el año 2015 se registró 398 casos de hiperbilirrubinemia (39.3%) de los 1013 ingresados en neonatología (18).

2.3 Etiopatogenia

La destrucción de los glóbulos rojos produce la liberación de bilirrubina indirecta durante el 2do hasta el 6to-7mo días de vida. La bilirrubina es un producto debido al metabolismo de la hemoglobina (Hb) en donde el factor Hem se transforma en biliverdina y dióxido de carbono por la acción de la hemo-oxigenasa. Luego, la biliverdina por la biliverdina reductasa se transforma en bilirrubina no conjugada la cual es tóxica en estado libre. Normalmente un gramo de Hb produce 35 mg de bilirrubina y normalmente se producen de 8-10 mg de bilirrubina/kg de peso/día (19).

Esta bilirrubina en lugar de ser eliminada del organismo por el proceso de conjugación en el hígado, en los recién nacidos existe una deficiencia exacerbada temporal de la conjugación. Sumado a esto, hay un incremento en el cambio de los glóbulos rojos (sin mencionar que el parto es un proceso traumático que lleva a sangrados) (20), los cuales de manera conjunta llevan a un aumento de la misma.

2.4 Factores de riesgo

Dentro de las posibles causas de hiperbilirrubinemia neonatal se encuentran las relacionadas a la madre y las del infante. En el caso de la primera se los subclasifica en los que causan sobreproducción de bilirrubina como: incompatibilidad Rh o ABO, extracción con fórceps, uso de oxitocina en el parto, raza (mediterránea, medio oriente y Asia del este); y los que causan una baja eliminación como: diabetes gestacional, infección de vías urinarias (IVU) (21), preeclampsia (22), historia familiar ya sea de ictericia, anemia, enfermedad hepática o esplenectomía.

En lo que corresponde a la parte del infante, se pueden subclasificar en las que causan sobreproducción de productos de bilirrubina como: sepsis, policitemia, exceso de moretones, asfixia, hipoxia, hipotermia, hipoglicemia, acidosis, enfermedades endocrinas o metabólicas y alteraciones enzimáticas congénitas. Por el otro lado, las que causan una disminución en la eliminación son: prematurez (23), anomalías gastrointestinales, deshidratación y la disminución de ingesta de líquidos demostrado en la figura 1 (24). A su vez estas causas se pueden clasificar de acuerdo a cuáles producen una elevación de la bilirrubina directa e indirecta propiamente, como se ve en la figura 2.

1. Incremento en la producción de bilirrubina

Por hemólisis

Incompatibilidad por factor Rh, ABO y grupos menores.

Defectos enzimáticos de los eritrocitos: deficiencia de la G6PD, deficiencia de piruvato-cinasa, porfiria eritropoyética, etc .

Defectos estructurales de los eritrocitos: esferocitosis, eliptocitosis, etc.

Administración de fármacos a la madre (ocitocina, nitrofurantolna, sulfonamidas, bupivacaína) o al niño (dosis alta de vitamina K3, penicilina).

Infecciones y septicemia neonatal.

Por causas no hemolíticas

Céfalohematoma, hemorragias, sangre digerida.

Politemia: ligadura del cordón umbilical, transfusión feto-fetal, etc.

Aumento de la circulación entero-hepática: ayuno, ingesta oral deficiente, obstrucción *intestinal*, ictericia por leche materna, etc.

2. Disminución en la captación y conjugación hepática

Ictericia fisiológica

Síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Lucey - Driscoll.

Hipotiroidismo e hipopituitarismo.

Ictericia por leche materna

3. Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina

Infecciones: sepsis, infección de vía urinaria, infecciones perinatales, etc.

Ostrucción biliar: hepatitis neonatal, atresia biliar, quiste del colédoco, etc.

Problemas metabólicos: enfermedad fibroquística, galactosemia, hipotiroidismo, etc.

Anomalías cromosómicas: síndrome de Turner, síndrome de Down.

Drogas: acetaminofen, alcohol, rifampicina, eritromicina, corticosteroides, etc.

Figura 1: Cuadro de causas de ictericia neonatal [Internet]. 2005. [consultado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752005000100007

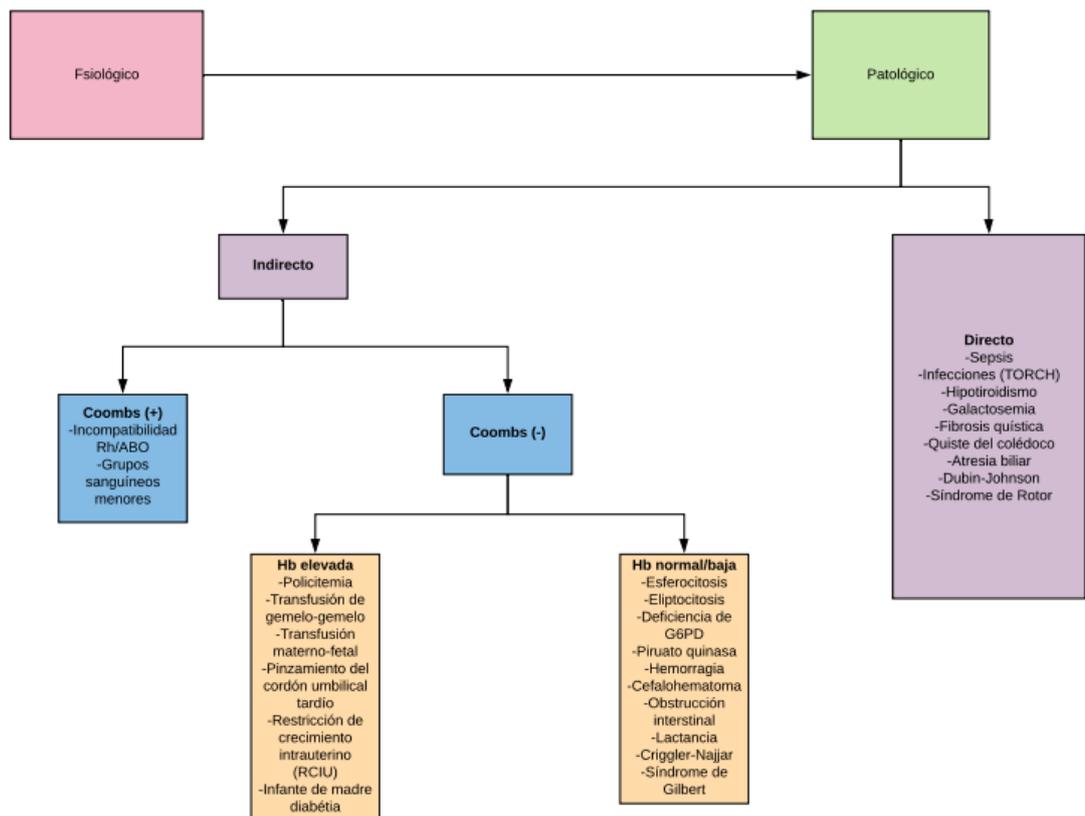


Figura 2: Clasificación de hiperbilirrubinemia de acuerdo al tipo de bilirrubina elevada. [Diapositivas]. 2019. [consultado 27 de abril de 2019]. Disponible en: Cursos AMIR

2.5 Diagnóstico

Para poder determinar la presencia de ictericia neonatal se necesitan hacer ciertas evaluaciones. Dentro del examen general se debe de pedir bilirrubina directa y total, el tipo sanguíneo y Rh (tanto de la madre como del hijo), test de Coombs y el hematocrito. Asimismo, hay que preguntar al familiar por historia de lactancia, color de las heces/orina, administración de vitamina K, aparición de la ictericia, historias de esplenectomías o ictericia severa. Además, se mencionó el uso de la bilirrubinómetro transcutáneo como cribado inmediato en recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con ictericia luego de 24 horas de nacido (25).

Posteriormente, en el caso del diagnóstico de ictericia, se procede a buscar una explicación, una causa; por este motivo se realizan los siguientes análisis: frotis de sangre, conteo reticulocitario, hemocultivo, uroanálisis, urocultivo, test de función tiroide, pruebas hepáticas, urea, electrolitos, ensayo de G6PD y electroforesis de hemoglobina.

2.6 Complicaciones

Desde el punto de vista fisiológico, se tiene que evaluar la patología porque esta puede producir kernicterus. Todo esto conlleva a aumentar el tono muscular de manera generalizada, opistótonos, fiebre y llanto agudo. Aunque se ha descrito la asociación entre incremento de bilirrubina con la producción de retinopatía en el prematuro (24) (26), otros estudios lo sugieren como un factor protector, (27). Además, se ha mencionado que a largo plazo puede producir parálisis cerebral coreoatetoide, trastornos del espectro auditivo y retrasos generales del desarrollo. Asimismo, en pocos estudios se ha encontrado cierta asociación con autismo, asma infantil y epilepsia.

2.7 Tratamiento

Dependiendo de la gravedad de la hiperbilirrubinemia, se puede tratar con fototerapia, en casos donde éste tratamiento es inadecuado sumado al alto riesgo de kernicterus, se puede realizar una exanguinotransfusión. Otro tratamiento es usar inmunoglobulina intravenosa en casos de incompatibilidad Rh o ABO, fenobarbital (que aumenta la conjugación y excreción) o metaloporfirinas (inhiben conversión de Hem a Hb) (28) (29).

2.7.1 Fototerapia

Es una opción terapéutica que usa energía de tipo lumínica para poder modificar la forma y estructura de la bilirrubina. La finalidad es obtener moléculas que puedan eliminarse por la bilis y la orina, incluso con una conjugación deficiente (20). Normalmente, debido a que la luz puede penetrar el tejido de una manera mayor, la bilirrubina la absorbe en la región azul del espectro que representa cerca de 475 nm (30). Existen dos tipos de fototerapia, la convencional y la intensiva, estas se diferencian por el área de superficie corporal que abarcan ($10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ vs $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ respectivamente) (31) (32).

2.7.1.1 Uso

Considerando los factores mencionados las lámparas ofrecen una luz que se encuentra entre 460 y 520 nm (espectro azul-verde), siendo la turquesa la más eficiente en estos casos por mayor penetración en la piel (33). Sin embargo, la dosis administrada va a fluctuar de acuerdo a diferentes factores como: el tipo de fuente lumínica, distancia del neonato y el área del cuerpo expuesta.

En el caso de las unidades positrón de fototerapia, estas se deben de colocar a una distancia de no más de 30.5 cm, mientras que los LED a 10-15 cm exponiendo la mayor cantidad de piel posible y cubrir los ojos con protectores específicos opacos (que serán removidos cada 4-6 horas para limpiar los ojos del recién nacido con solución salina). Se debe de monitorear los signos vitales y la temperatura cada 4 horas. No olvidar de apagar las luces cuando se toman muestras de sangre ya que los niveles de bilirrubina se oxidan cuando se exponen a la luz, provocando una alteración en el resultado (34).

Una regla de usar la fototerapia intensiva es iniciar cuando el valor de bilirrubina total sérica es 5 veces el peso de nacimiento, mientras que la convencional se reserva para casos donde la bilirrubina sérica total está entre 2-3 mg/dl. La efectividad del tratamiento se puede valorar a las 4-6 horas de iniciada, y se puede esperar un descenso de la bilirrubina total en un 40-50% a las 24 horas. Por este motivo, su uso puede ser de días hasta semanas (35).

En un estudio se comparó el uso de fototerapia bilateral y unilateral. Aquí se obtuvo resultados que indicaban que la primera reducía los niveles de bilirrubina total sérica en una razón de 0.94 $\mu\text{mol/L/hora}$ más rápida en comparación a la segunda. Asimismo, se mostró que el promedio de reducción de los niveles séricos de bilirrubina total era de 3.0 $\mu\text{mol/L/hora}$ y 2.1 $\mu\text{mol/L/hora}$ respectivamente. A su vez también se mencionó que el tiempo fue otro factor de diferencia entre ellas, mostrando una necesidad de 73 horas vs 87 horas, indicando en una reducción de 14 horas por parte del uso de unidades de fototerapia bilateral (36).

Durante el periodo en que el paciente se encuentre recibiendo fototerapia hay que mantener la nutrición adecuada siendo esta el seno materno por no más de 20 minutos, salvo que se encuentre en niveles de bilirrubina cercanos a los necesarios de transfusión donde ya no se permite dicha forma de alimentación, sino que se usa el biberón o nutrición por tubo nasogástrico de ser necesario. Normalmente, la cantidad de fluido que el bebé toma debe incrementarse en un 10% para suplir las pérdidas insensibles.

2.7.1.2. Indicaciones

Para poder indicar el uso de fototerapia se requiere de ciertos factores como el nivel de bilirrubina sérica total, niños con un peso menor a 1.000 gramos, la edad gestacional, la edad en horas desde que nació el niño y la presencia de factores de riesgo como: enfermedad hemolítica, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, letargo, asfixia, temperatura inestable, sepsis, hipoalbuminemia y acidosis. Asimismo, se menciona en las pautas que se necesitan niveles de bilirrubina sérica total entre 2-3 mg/dl para el uso de fototerapia estándar y con niveles de 19.5 mg/dl se recomienda la fototerapia intensiva (con su cese al obtener una bilirrubina total sérica entre 13-14 mg/dl para posterior reevaluación). Sin embargo, la necesidad de fototerapia dependerá de los valores de bilirrubina total sérica y de la semana de gestación, como es demostrado en la siguiente tabla (37) (32).

FOTOTERAPIA Y EXANGUINEOTRANSFUSIÓN PARA RN A TÉRMINO
(valores de Bilirrubina Total en mg/dl)

Condición de RN	RN Sano	RN con factores de riesgo*	RN Sano	RN con factores de riesgo*
Edad (horas)	Fototerapia	Fototerapia	Exanguineotrans.	Exanguineotrans.
Menos o igual a 24	10 - 19	7 - 17	Igual o mayor a 20	Igual o mayor a 18
25 - 48	12 - 19	10 - 19	Igual o mayor a 20	Igual o mayor a 20
49 - 72	15 - 24	12 - 19	Igual o mayor a 25	Igual o mayor a 20
Más de 72	17 - 24	12 - 19	Igual o mayor a 25	Igual o mayor a 20

Figura 3: Guía para el uso de fototerapia y de exanguinotransfusión en recién nacidos (RN) a término. [Internet]. 2008. [consultado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: CONASA

FOTOTERAPIA Y EXANGUINEOTRANSFUSIÓN PARA RN PREMATUROS
(valores de Bilirrubina Total en mg/dl)

EDAD (horas)	FOTOTERAPIA			EXSANGUINEOTRANSFUSIÓN		
	< 1500	1501 – 2000	2000 – 2500	< 1500	1501 – 2000	2000 – 2500
Menos o igual a 24	4 – 9	4 – 14	5 – 15	Igual o mayor a 10	Igual o mayor a 15	Igual o mayor a 16
25 – 48	5 – 9	7 – 14	8 – 15	Igual o mayor a 10	Igual o mayor a 15	Igual o mayor a 16
49 – 72	7 – 9	9 – 15	12 – 16	Igual o mayor a 10	Igual o mayor a 16	Igual o mayor a 17
Más de 72	8 – 14	10 – 16	14 – 17	Igual o mayor a 15	Igual o mayor a 17	Igual o mayor a 18

Figura 4: Guía para el uso de fototerapia y de exanguinotransfusión en prematuros. [Internet]. 2008. [consultado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: CONASA

2.7.2 Exanguinotransfusión

Es el recambio de sangre de la vena umbilical con sangre total más fresca, siendo esta 2 veces la volemia del neonato (29).

2.7.2.1 Indicaciones

Se encuentra indicada en casos donde la fototerapia no redujo la bilirrubina, cuando la bilirrubina tiene valores cerca del umbral para exanguinotransfusión o si hay signos de encefalopatía aguda (1).

Neurodesarrollo infantil

2.8 Definición

El neurodesarrollo es la maduración del sistema nervioso debido a un proceso dinámico producido por la interacción entre el niño y el medio en el que vive, causando el desarrollo de tanto de la personalidad como de las funciones cerebrales. Este proceso dura varios años luego del

nacimiento, sin embargo, los más importantes son desde la vida intrauterina hasta el primer año de vida (38).

2.9 Fases

Existen 4 fases superpuestas en el neurodesarrollo. Una de ellas es la proliferación de los cien mil millones de neuronas que ocurre en los primeros 5 meses durante la gestación. Otra es la migración, donde las neuronas se desplazan de adentro hacia afuera a su lugar en la corteza (siendo más importante durante el 2do trimestre del embarazo). También está la organización y laminación del cerebro, donde el peso del cerebro se triplica, comienzan a aparecer conexiones sinápticas entre las neuronas por la aparición de las dendritas y estas a su vez se remodelan por la exposición a agentes externos e internos. Por último, se encuentra a mielinización que mejora la velocidad en que se transmite los impulsos nerviosos, el cual es iniciado cerca del nacimiento. Normalmente este proceso aumenta a una velocidad que va decreciendo hasta los 18 meses de vida postnatal. Este se ve afectado por falta de nutrientes, hipotiroidismo congénito, falta de estimulación del neonato, anemia, entre otros factores (38).

2.10 Factores de riesgo

Para que exista una alteración en el neurodesarrollo, se pueden considerar como factores de riesgo los siguientes: hipoxia, sepsis, fototerapia, neumonía, alteración hidroelectrolítica, caput succedaneum, trauma obstétrico, síndrome de aspiración meconial, hiperbilirrubinemia (se ha reportado que no se conoce el tiempo que se debe estar expuesto a valores de bilirrubina para que esta produzca efectos tóxicos, pero sí se sabe que mientras más inmadurez mayor es el riesgo) (39), crisis convulsivas, anemia, asfixia, TORCH, uso de fórceps, exanguinotransfusión, hidrocefalia, neuroinfección, y persistencia del conducto arterioso (40).

Por otro lado, se menciona también el retraso en el crecimiento intrauterino por mala nutrición, hipertensión materna, diabetes gestacional, enfermedades autoinmunes, uso de tabaco, drogas o alcohol, mal funcionamiento de la placenta, entre otros; embarazos múltiples, enfermedad hemorrágica del recién nacido y bajo peso al nacer (41).

2.11 Evaluación

La forma para evaluar un correcto desarrollo es mediante los hitos del desarrollo, viendo que estos se cumplan correctamente de manera secuencial y en los tiempos establecidos. Además, se debe determinar el perímetro cefálico (PC) apropiado de acuerdo a la edad del paciente, el cual normalmente es entre 33-37 cms y crece en un promedio de 2 cm por mes creciendo aproximadamente 7 cms para los 6 meses de vida (42).

Tabla 1. Hitos del desarrollo desde el nacimiento hasta los 2 años de vida

Tiempo de nacido	Desarrollo
RN	<ul style="list-style-type: none"> - Tono muscular y postura flexora. - Levanta la mejilla en posición prona.
1er mes	<ul style="list-style-type: none"> - Levanta la cabeza - Responde a sonidos - Mira a las caras - Sigue objetos con la vista - Vocaliza en suspensión ventral
2do mes	<ul style="list-style-type: none"> - Vocaliza sonidos: gorjea y hace ruidos - Mantiene la cabeza erguida por pocos segundos - Sonríe

	<ul style="list-style-type: none"> - Mantiene la cabeza en ángulo de 45 grados - Movimientos se hacen más fluidos
3er mes	<ul style="list-style-type: none"> - Ríe - Mantiene la cabeza quieta - Reconoce rostros y olores - Abre las manos y las observa - Afirma por segundos un objeto puesto en su mano - Se voltea ante sonidos fuertes - Algunos niños pueden voltearse si están en decúbito
4to mes	<ul style="list-style-type: none"> - Se ríe fuerte o a carcajadas. - Mantiene la cabeza firme al mantenerlo sentado. - Alcanza un objeto. - Lo coge con la palma y lo lleva a la boca. - Gira la cabeza en busca de sonido. - Se sonríe espontáneamente (sonrisa familiar).
5to-6to mes	<ul style="list-style-type: none"> - En supino levanta la cabeza. - Intenta sentarse en prono. - Manotea objetos, los agarra y transfiere de una mano a otra. - Balbucea y localiza el origen del sonido. - Se sienta solo y mantiene el tronco firme.
7mo-8vo mes	<ul style="list-style-type: none"> - Se mantiene sentado solo, apoyando sus manos adelante (trípode) - Apoya su peso en los pies y flexiona sus piernas - Con energía golpea fuertemente objetos contra la mesa y los lleva a la boca - Se gira de supino a prono - Intenta gatear - Dice bisílabos (da-da, ba-ba)

	<ul style="list-style-type: none"> - Estira los brazos para ser tomado
9no-10mo mes	<ul style="list-style-type: none"> - Se sienta solo por largo rato, sin ningún apoyo - Se pone de pie afirmado de muebles - Hace adiós con la mano - Aplaude, como con los dedos - Desconoce a extraños - Dice papa o mama - Busca el objeto caído (Permanencia del objeto)
11avo-12avo mes	<ul style="list-style-type: none"> - Camina con poco apoyo - Usa pinza fina (índice-pulgar) - Dice 3-4 palabras con significado - Gatea bien - Ayuda al vestirse - Comprende órdenes simples
13avo-15avo mes	<ul style="list-style-type: none"> - Camina sin apoyo - Use agacha en cucullas - Dice varias palabras (mucho jergón) - Hace rayas con un lápiz - Apunta con el índice para pedir lo que necesita - Paracaídas horizontal
18 meses	<ul style="list-style-type: none"> - El bebé sueña - Pasa las páginas del libro - Sube las escaleras gateando - Pide el orinar - Es capaz de comer solo parcialmente y subirse a una silla - Ayuda a desvestirse - Pide las cosas por su nombre - Apunta a 3 partes de su cuerpo

	<ul style="list-style-type: none"> - Tira los juguetes
24 meses	<ul style="list-style-type: none"> - Puede presentar pesadillas - Se disminuye su apetito y presenta caprichos en cuanto a la alimentación - Usa 100-200 palabras - Entiende pronombres y oraciones complejas - Tiene la capacidad de demostrar amor - Dice su nombre - Come solo

Perímetro cefálico para la edad Niñas

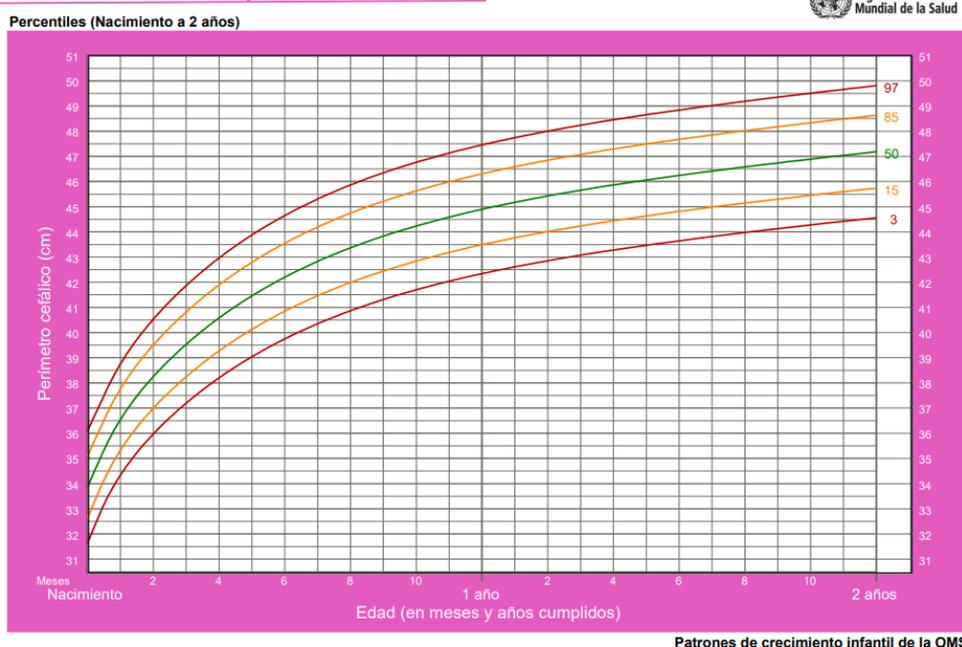


Figura 5: Perímetro cefálico para niñas desde el nacimiento hasta los 2 años de edad de la OMS. [Internet]. 2019. [consultado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/hc_para_edad/es/

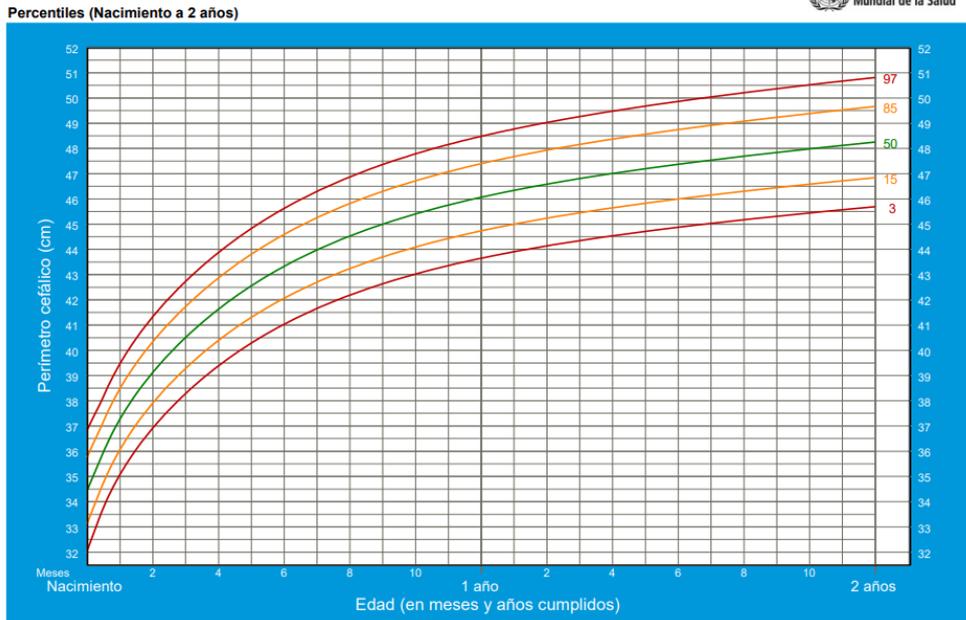


Figura 6: Perímetro cefálico para niños desde el nacimiento hasta los 2 años de edad de la OMS. [Internet]. 2019. [consultado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/childgrowth/standards/hc_para_edad/es/

2.11.1 Hitos del desarrollo

Por su parte los hitos del desarrollo se subclasifican de acuerdo a la parte motora, lenguaje y social (43). El desarrollo motor hace referencia a la adquisición de manera progresiva de las habilidades psicomotrices que ayudan a mantener un control postural adecuado, al desplazamiento y a la destreza manual. Existen factores que regulan este desarrollo, dentro de los cuales hay factores endógenos como la parte genética, neuronal y hormonal; y los factores exógenos como la nutrición, la salud y factores tanto psicológicos como socioeconómicos. Este grupo de habilidades se genera de una manera cefalocaudal y próximo distal, como se mostrarán unos ejemplos en la tabla siguiente (43).

Tabla 2. Hitos del desarrollo motor de niños

Edad	Motor grueso	Motor fino
3 meses	Control cefálico	Coge objetos en línea media
6 meses	Se mantiene sentado	Transfiere de una mano a otra
9 meses	Se sienta por sí solo y gatea	Pinza gruesa o inmadura
12 meses	Camina	Pinza fina o madura
18 meses	Sube escaleras	Torres de dos o tres cubos
24 meses	Baja escaleras y corre	
24-36 meses	Salta en dos pies	
36-48 meses	Salta en un pie	Ata pasadores

El desarrollo del lenguaje es una destreza aprendida de manera innata con el cual se logra divulgar emociones, ideas o pensamientos en el tiempo y espacio. En un niño existen 3 tipos diversos de lenguaje. El lenguaje gestual que ocurre entre los 0-12 meses (receptado de manera visual a través de gestos faciales o manuales). El lenguaje verbal que ocurre entre 1-5 años (receptado de manera auditiva tras el habla). Por último, el lenguaje escrito que ocurre a partir de los 5 años en adelante (receptado de manera visual a través de la escritura) (43).

Dentro de la adquisición del mismo ocurre una etapa preverbal, también conocida como fónico puro (10-12 meses) debido a que solo se emiten sonidos onomatopéyicos. Dentro de este periodo la comunicación se establece solo con sus familiares, donde más que nada el lenguaje es de tipo gestual. Posteriormente, aparece la fase lingüística cuando se pronuncia la primera palabra, pero la fecha siempre varía, aunque se menciona que puede ser dentro de los 15-18 meses. Dentro de esta etapa se requiere de la integridad de los órganos que componen todo el aparato respiratorio, órganos de fonación, de resonancia y de la articulación (44).

El correcto desarrollo del lenguaje depende de factores como las relaciones afectivas e intelectuales, debido a que el niño debe sentirse seguro y estimulado lingüísticamente. Asimismo, se debe de tomar en cuenta la personalidad, aprendizaje, maduración del sistema nervioso, auditivo, aparato fonador y la inteligencia (43).

Tabla 3. Hitos del desarrollo del lenguaje

Edad	Características
Recién nacido	Llanto
3 meses	Guturo, gorgjeo, vocalizaciones
6 meses	Silabeo
9 meses	Balbuceo (bisilábico)
12 meses	Palabreo
18 meses	Parloteo (intentos de hablar corrido)
24 meses	Fraseo (une dos palabras)
30 meses	Oraciones

Dentro del desarrollo social una vez generados los diversos gestos sociales como sonreír, gritar, entre otros, se mantienen ya sean en menor o mayor grado durante toda su vida, los cuales ayudarán a interactuar con la gente a su alrededor. En caso de que exista un alteración en este ámbito se puede presentar características de un niño autista (44).

Tabla 4. Hitos del desarrollo sociales del niño

Edad	Gestos sociales
Recién nacido	Mira
3 meses	Sonríe
6 meses	Ríe
9 meses	Imita
12 meses	Señala
15 meses	Voltea
18 meses	Muestra
24 meses	Juega

2.12 Signos de alarma

Los signos de alarma son: falla en el progreso de acuerdo a su edad, asimetría en el movimiento, en el tono o en los reflejos, cuando hay regresión en el desarrollo, pobreza de interacción social y una curva anormal en el crecimiento craneal.

Dentro de los primeros 12 meses se ha mencionado una lista pasando 3 meses respectivamente de signos que indican una alteración en el neurodesarrollo, siendo estas las que se mencionan a continuación. A los 3 meses el pobre seguimiento ocular, el desinterés visual, la no vocalización, la apatía, la sonrisa pobre, la incapacidad del sostén cefálico, la inestabilidad, la presencia de manos cerradas y que no han sido llevadas al centro del cuerpo y la reacción de susto de manera exagerada. Por su parte, a los 6 meses los cortos periodos de atención, la apatía o la inquietud, la no vocalización, la constante mirada en supina de las manos, la no observación de objetos sostenidos en la mano, el no agarre de manera voluntaria, la presencia de las manos cerradas, la incapacidad para sostenerse sentado (ni de manera breve) y la poca o ausencia de relación con la madre. Pasados los 9 meses, la presencia de una mano cerrada y poco activa, el agarre pobre y sin la capacidad de realizar pinza fina, el no golpear los cubos, el no mirar objetivos pequeños y el no silbido continuo. Por último, a los 12 meses, la presencia de una observación y manipulación pobre, la deficiencia en cuanto a comprensión y gesticulación, la incapacidad de encontrar objetos ocultos, la presencia de un vocabulario inferior a 3 palabras, la incapacidad para ponerse de pie y de poder dar unos pasos, la apatía y la ausencia de respuesta al mencionar su nombre (45).

Marco Legal

Ley orgánica de la salud: del derecho a la salud y protección

Art. 2.- Todos los integrantes del Sistema Nacional de Salud para la ejecución de las actividades relacionadas con la salud, se sujetarán a las disposiciones de esta Ley, sus reglamentos y las normas establecidas por la autoridad sanitaria nacional.

Ley orgánica de la salud: de la autoridad sanitaria nacional. Sus competencias y responsabilidades

Art. 6.- Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública:

1. Diseñar e implementar programas de atención integral y de calidad a las personas durante todas las etapas de la vida y de acuerdo con sus condiciones particulares

Ley orgánica de la salud: de la salud sexual y reproductiva

Art. 21.- El Estado reconoce a la mortalidad materna, al embarazo en adolescentes y al aborto en condiciones de riesgo como problemas de salud pública; y, garantiza el acceso a los servicios públicos de salud sin costo para las usuarias de conformidad con lo que dispone la Ley de Maternidad Gratuita y Atención a la Infancia.

Los problemas de salud pública requieren de una atención integral, que incluya la prevención de las situaciones de riesgo y abarque soluciones de orden educativo, sanitario, social, psicológico, ético y moral, privilegiando el derecho a la vida garantizado por la Constitución.

Capítulo III: Metodología

3.1 Diseño de la investigación:

El presente estudio se efectuó de forma retrospectiva, transversal de tipo observacional simple o descriptiva de casos y controles en el Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos en el año 2019.

3.2 Localización:

La investigación se realizó en el Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos, ubicado en km 6 de la Avenida del Bombero, en Ecuador. Se encuentra conformado por 1878 trabajadores de diferentes subespecialidades (86% son profesionales de la salud y 300 son nuevos médicos). Posee alrededor de 700 camas, 19 quirófanos, 94 puestos de cuidados intensivos, 131 consultorios polivalentes, 15 consultorios oncológicos, 3 laboratorios, 2 tomógrafos, 1 resonador magnéticos, 3 equipos de rayos X, entre otros.

3.3 Población y muestra:

Dentro del universo a estudiar, 1187 pacientes, se abordó los recién nacidos pretérmino y a término que presentaron hiperbilirrubinemia neonatal. De todos estos, se clasificaron tomando en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión son: presencia de hiperbilirrubinemia neonatal diagnosticada (CIE-10 P588, P589, P590, P593, P598, P599), recién nacidos prematuros o a término atendidos en el periodo del estudio en UCIN o cuidados intermedios (Abril 2017 hasta Abril 2019), pacientes que tengan hitos del desarrollo entre el 1er y el 6to mes de vida en la historia clínica y los criterios de exclusión fueron: pacientes con ictericia fisiológica, administración de medicamentos hepatotóxicos, diagnóstico de hiperbilirrubinemia directa, la presencia de comorbilidades (colestasis, hepatitis neonatal, síndrome de Down, entre otros) e historias clínicas incompletas.

Con respecto a los controles deben de cumplir ciertos criterios de inclusión como: estar sanos, no ser prematuros, ser neonatos a término y dentro de los criterios de exclusión se encuentra tener historias clínicas incompletas. Posterior a estos, se procedió a calcular la muestra mediante la aplicación de Epi Info, en donde se usará una frecuencia esperada del 50%, un límite de confianza de 5% y un intervalo de confianza del 95% en lo que corresponde a la muestra de casos enfermos; por su parte los controles fueron recopilados de manera aleatoria.

3.4 Recursos humanos y materiales:

A lo largo de la tesis se requirió la ayuda del Dr. Juan Carlos Fernández (tutor), del Dr. Pedro Noda, Dr. Alejandro Lara y quien escribe el presente documento. Se utilizó la aplicación Epi Info para el cálculo de la muestra, el programa AS400 para poder recoger toda la información necesaria de la parte estadística de la investigación. También, se encuentran el aspecto monetario para movilización al hospital, asesoramiento con el tutor y empastado del documento final. Por último, se necesitó el programa de IBM SPSS Statistics 22™ para la parte de análisis estadístico.

3.5 Diseño de investigación/procedimiento:

El procedimiento de obtención de muestra para la tesis se comenzó con la visita a los hospitales IESS de Ceibos, HRG y el Hospital Icaza Bustamante para primero ver si tenían el número de casos necesario para hacer del estudio significativo y a la vez corroborar con docencia los papeles que se necesitaban para la aprobación de la facilitación de la base de datos del hospital. Como primera elección se prefirió el Hospital IESS Ceibos, en donde se pudo obtener la ayuda y asesoría del Dr. Lara (jefe de

pediatría). Siguiendo el cronograma, se procedió a entregar la carta al hospital dirigida a docencia, con la firma del doctor de UCIN y se esperó su respuesta. Una vez aceptada la moción, se procedió a acudir al área de estadística del hospital, para poder revisar las historias clínicas de pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal entre los años 2017-2019, utilizando el sistema AS400 usando el código del CIE-10 y siguiendo los criterios previamente mencionados. Pudiendo así crear una tabla en excel de la información que pudo ser recopilada como la semana de gestación, peso al nacer, la presencia de ictericia neonatal y el nivel de BTS, alteración del neurodesarrollo y el tipo, entre otros datos para su posterior análisis estadístico.

3.6 Análisis estadístico:

Los datos recopilados en las visitas al Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos fueron ingresadas a Microsoft Excel y luego trasladados al programa de IBM SPSS Statistics 22™. Debido a la esencia del estudio, las pruebas estadísticas que se usaron fueron de estadística descriptiva y de asociación. Primero, para poder demostrar la frecuencia de ingresos con ictericia neonatal y alteración del neurodesarrollo, entre otros; se usaron las frecuencias, porcentajes. En cuanto a valores numéricos se calcularon la media para poder conocer el valor promedio estándar que se presentó en la mayoría de los casos; y en base a los datos que fueron arrojados se generaron tablas y gráficos para su correcta representación. Asimismo, para poder demostrar la asociación entre la hiperbilirrubinemia neonatal y el tipo de alteración del neurodesarrollo infantil se procedió a usar chi cuadrado.

3.7 Operacionalización de variables:

Para la ejecución de esta tesis se utilizaron las variables descritas en la tabla 5.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Estadística	Tipo de variable
Edad de gestación	Edad gestacional calculada de acuerdo a la escala de Ballard	Edad gestacional calculada de acuerdo al score de Ballard en los niños nacidos en el Hospital IESS Ceibos	Número de semana gestacional	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativa discreta
Clasificación de los RN	Agrupación de los recién nacidos en base a la edad gestacional	Agrupación de los recién nacidos en base a la edad gestacional en los niños nacidos en el Hospital IESS Ceibos	20-36 semanas: pretérmino 37-41 semanas: a término	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativo nominal

Género	Condición orgánica, masculina o femenina	Condición orgánica, masculina o femenina de niños con ictericia neonatal en el Hospital IESS Ceibos	Masculino: 0 Femenino: 1	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa nominal
Peso gestacional	Primera medida del peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento	Primera medida del peso del feto o del recién nacido hecha después del nacimiento en el Hospital IESS Ceibos	Valor en gramos	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativa discreta
Bilirrubina total sérica	Bilirrubina total sérica es superior 5 mg/dl (85 µmol/L) en neonatos	Bilirrubina total sérica es superior 5 mg/dl (85 µmol/L) en neonatos del Hospital IESS Ceibos	Valor en mg/dl	Historia clínica Laboratorio: bilirrubina sérica	Desviación estándar Media	Cuantitativa continua

				total		
Tipo de alteración del neurodesarrollo	Desarrollo del sistema nervioso medido de acuerdo a los hitos del desarrollo	Desarrollo del sistema nervioso medido de acuerdo a los hitos del desarrollo en el Hospital IESS Ceibos	Sin alteración: 0 Motor: 1 Social: 2 Mixto: 3	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje Chi cuadrado	Cualitativo nominal
Perímetro cefálico al nacimiento	Medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande.	Medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande en niños nacidos con ictericia neonatal en el Hospital IESS Ceibos	Valor en cms	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo continuo
Perímetro cefálico al control	Medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande durante	Medición del perímetro de la cabeza de un niño en	Valor en cms	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo continuo

	<p>sus visitas consecuentes a consulta externa para seguimiento de su crecimiento.</p>	<p>su parte más grande durante sus visitas consecuentes a consulta externa para seguimiento del crecimiento de niños nacidos con ictericia neonatal en el Hospital IESS Ceibos</p>				
<p>Mes de alteración del neurodesarrollo</p>	<p>Mes en el que se vio alguna alteración según hitos del desarrollo</p>	<p>Mes en el que se vio alguna alteración según hitos del desarrollo en neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos</p>	<p>1er mes: 1 2do mes: 2 3er mes: 3 4to mes: 4 5to mes: 5 6to mes: 6</p>	<p>Historia clínica</p>	<p>Frecuencia Porcentaje</p>	<p>Cualitativo nominal</p>

Alteración del neurodesarrollo	Trastorno del proceso dinámico que produce la maduración del sistema nervioso	Trastorno del proceso dinámico que produce la maduración del sistema nervioso en neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	No presenta: 0 Sí presenta :1	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativo nominal
Tipo de parto	Diferentes opciones para finalizar el embarazo	Diferentes opciones para finalizar el embarazo en neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	Parto normal:0 Cesárea: 1	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativo nominal
Talla al nacimiento	Primera talla en cms de estatura	Primera talla en cms de estatura en neonatos nacidos en	Valor en cms	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo continuo

		el Hospital IESS Ceibos				
Enfermedades durante el embarazo (IVU, leucorrea, oligoamnios, anemia, ruptura prematura de membranas, HTA y preeclampsia)	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible en madres de neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	No presenta: 0 Presenta: 1	Historia clínica	Frecuencia Porcentaje	Cualitativo nominal

Edad materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de las madres de los neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	Valor en años	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo discreto
Gestas	Periodo que transcurre entre la fecundación y el momento antes del inicio del parto	Periodo que transcurre entre la fecundación y el momento antes del inicio del parto en madres de neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	Valor en números	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo discreto
Partos	Proceso por el que la mujer expulsa al feto y la placenta	Proceso por el que la mujer expulsa al feto y la placenta a través	Valor en números	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo discreto

	a través del canal vaginal al finalizar la gestación	del canal vaginal al finalizar la gestación en madres de neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos				
Abortos	Interrupción voluntaria o involuntaria del embarazo antes de que el feto esté en condiciones para vivir fuera del vientre materno	Interrupción voluntaria o involuntaria del embarazo antes de que el feto esté en condiciones para vivir fuera del vientre materno en madres de neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	Valor en números	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo discreto

Cesáreas	Operación para la extracción del feto del vientre materno	Operación para la extracción del feto del vientre materno en madres de neonatos nacidos en el Hospital IESS Ceibos	Valor en números	Historia clínica	Desviación estándar Media	Cuantitativo discreto
----------	---	--	------------------	------------------	------------------------------	-----------------------

3.8 Aspectos éticos y legales:

En primera instancia, se debe mencionar que para la elaboración de esta investigación se procederá a realizar cartas de aceptación de la tesis por parte del decano de la facultad de Medicina “Enrique Ortega Moreira” y la de permiso para obtención de datos de fichas clínicas en el Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos dirigida a docencia.

En base a la información que se manejó, brindada por el Hospital IESS Los Ceibos, se mantuvo en completa confidencialidad y seguridad durante el manejo de la misma. Se logró esto al seguir con el reglamento de información confidencial que se encuentra en el Sistema Nacional de Salud en el 2015, omitiendo nombres de los pacientes, usando un sistema numérico para reconocerlos. Como no se manipularon muestras biológicas no fue un requisito el permiso por un comité de bioética ni el consentimiento informado de los pacientes. Además, se siguió el artículo 7 del Acuerdo Ministerial 5216 que dictamina lo siguiente:

Art. 7.- Por documentos que contienen información de salud se entienden: historias clínicas, resultados de exámenes de laboratorio, imagenología y otros procedimientos, tarjetas de registro de atenciones médicas con indicación de diagnóstico y tratamientos, siendo los datos consignados en ellos confidenciales. El uso de los documentos que contienen información de salud no se podrá autorizar para fines diferentes a los concernientes a la atención de los/las usuarios/as, evaluación de la calidad de los servicios, análisis estadístico, investigación y docencia. Toda persona que intervenga en su elaboración o que tenga acceso a su contenido, está obligada a guardar la confidencialidad respecto de la información constante en los documentos antes mencionados.

Por otro lado, se seguirá el artículo 24 de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, que menciona lo siguiente:

Art. 24.- Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

Capítulo IV: Análisis y discusión de resultados

4.1 Resultados:

Entre los años 2017-2019 nacieron 1187 pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal en el Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. Un total de 224 presentaron ictericia neonatal y elevación de bilirrubina indirecta. De estos y en base al cálculo de la muestra obtenido anteriormente con un intervalo de confianza de 95%, se analizaron 136 historias clínicas. Además, se analizaron 64 historias clínicas de recién nacidos sanos como grupo control, teniendo de esta forma un total de 200 pacientes.

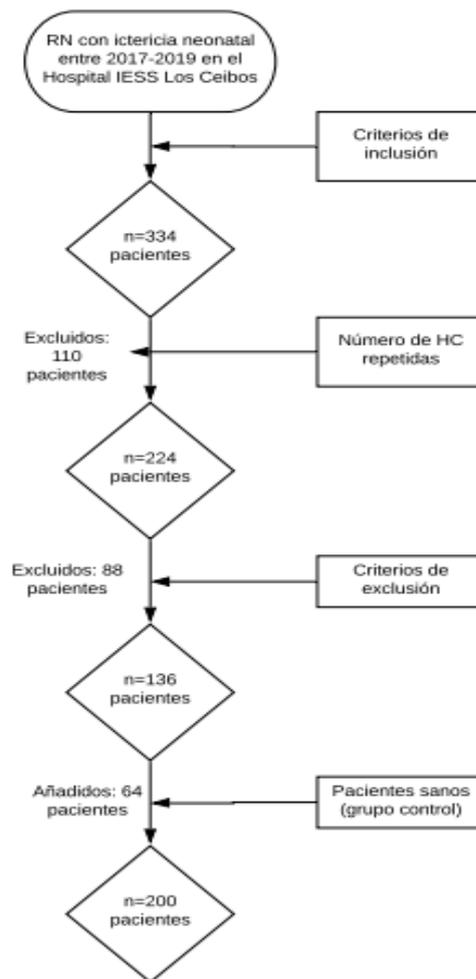


Figura IV-I: Diagrama de flujo de selecci3n de n3mero de muestra

Dentro del grupo control (n=64) se observ3 que 89.06% (n=57) no presentaron ning3n tipo de alteraci3n del neurodesarrollo (Tabla 6). En cambio, dentro de los reci3n nacidos con ictericia neonatal 11.02% (n=15) s3 presentaron signos de alteraci3n del sistema nervioso.

Tabla 6. Alteraci3n del neurodesarrollo de RN (grupo control)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No presenta alteración	57	89.1	89.1	89.1
	Presenta alteración	7	10.9	10.9	100.0
	Total	64	100.0	100.0	

La mayoría de pacientes con ictericia neonatal no presentaron alteración del neurodesarrollo: 22.79% (n=31) en RN pretérmino y un 65.44% (n=89) en RN a término. En cuanto a los que sí presentaron problemas en su desarrollo nervioso, un 2.20% (n=3) fueron pacientes pretérmino y un 8.82% (n=12) fueron a término.

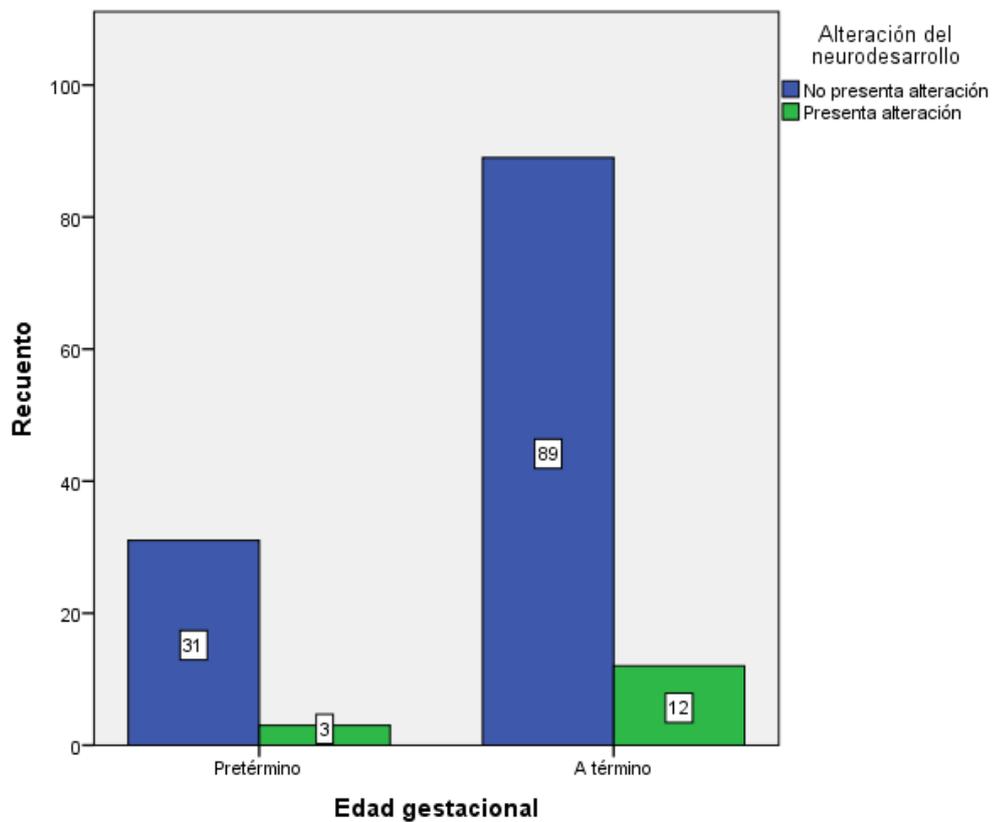


Figura IV-II: Alteración del neurodesarrollo según la clasificación de edad gestacional en RN con ictericia neonatal

Se evaluaron las alteraciones del neurodesarrollo según los diferentes tipos presentes en los casos revisados (motor, social, mixto o sin alteración/agrupación específica). En el grupo control, de 63 pacientes, el 80.8% (n=54) fueron clasificados dentro del último grupo mencionado y el 17.64% (n=6) presentaron alteración del desarrollo nervioso pero no tenía una agrupación aparente debido a que fue reconocido sólo mediante perímetro cefálico, no en base a los hitos del desarrollo. Por el otro lado, 1.56% (n=1) sí pudo ser clasificado en una categoría específica, siendo su alteración de tipo motora por problemas en el sostén cefálico.

Tabla 7. Tipo de alteración del neurodesarrollo en RN (grupo control)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido No presenta alteración	63	98.4	98.4	98.4
Alteración motora	1	1.6	1.6	100.0
Total	64	100.0	100.0	

En el grupo de pacientes con la patología descrita, 88.97% (n=127) no presentaron alteración o agrupación específica, que, en base al cuadro anterior, el 4.41% (n=6) de este grupo tuvieron desorden del desarrollo normal del sistema nervioso diagnosticado por un decremento en su perímetro cefálico durante las visitas subsecuentes de seguimiento. Un 5.15% (n=7) de los recién nacidos tuvo problemas con el sostén cefálico (alteración motora), 0.73% (n=1) tuvo inconvenientes con su periodo de aparición de sonrisa social; y 0.73% (n=1) presentó una mezcla de ambas alteraciones anteriores.

El tipo de trastorno neurológico que tienen los neonatos con ictericia neonatal son de tipo motor, social, mixto (motor y social) según lo

encontrado en la base de datos. El trastorno motor se presentó en 1.47% (n=2) en prematuros y 3.68% (n=5) en RN a término; el problema social y mixto sólo se presentó en niños a término en un 0.73 (n=1) en ambos casos. Dentro del grupo denominado como sin alteración del neurodesarrollo, el 23.52% (n=32) fueron niños prematuros pero un 0.73% de ellos entra en la subclasificación de tipo de alteración no tipificable por ser diagnosticado por el perímetro cefálico; mientras que un 69.11% (n=94) fueron a término, pero 3.68% fueron no tipificables por la misma razón anterior.

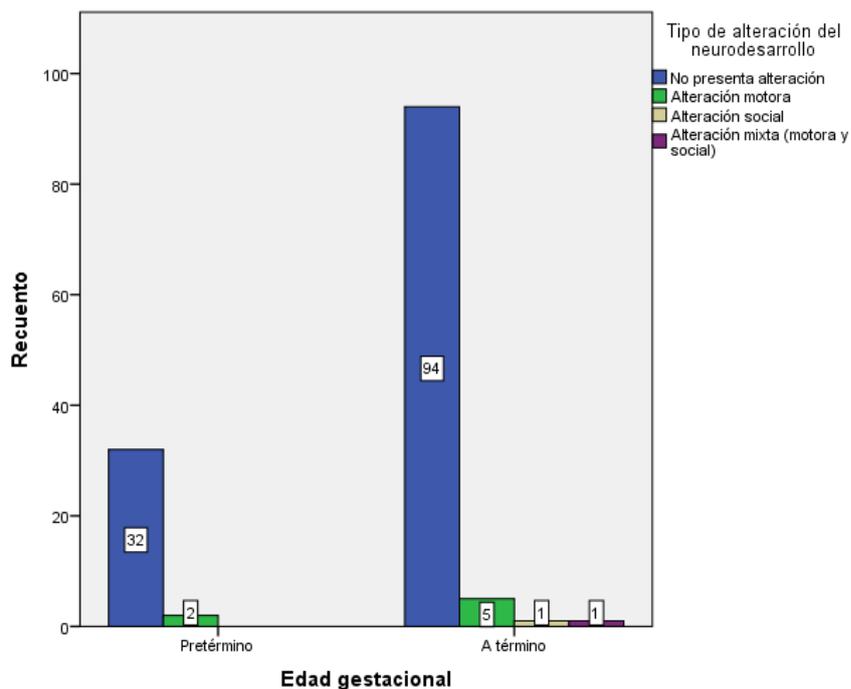


Figura IV-III: Tipo de alteración del neurodesarrollo según clasificación de edad gestacional en RN con ictericia neonatal

De los 64 neonatos del grupo control, 46.88% (n=30) fueron niños y un 42.19% (n=27) fueron niñas que no presentaron alteración alguna; sin embargo, de los que sí presentaron problemas en su neurodesarrollo, 9.38% (n=6) fueron del sexo masculino con un valor de bilirrubina de 2.4 mg/dl y 1.56% (n=1) fueron del sexo femenino con un valor promedio de

BTS de 5 mg/dl. En contraste, dentro del grupo de neonatos que tuvieron niveles de bilirrubina en niveles patológicos; el 44.85% (n=61) fueron hombres y 44.11% (n=60) fueron mujeres que no padecieron de alguna complicación neurológica posterior a la ictericia. Asimismo, el 5.88% (n=8) neonatos masculinos con una BTS de 14.7 mg/dl y 5.14% (n=7) femeninos con un valor de 16.8 mg/dl sí presentaron problemas neurológicos.

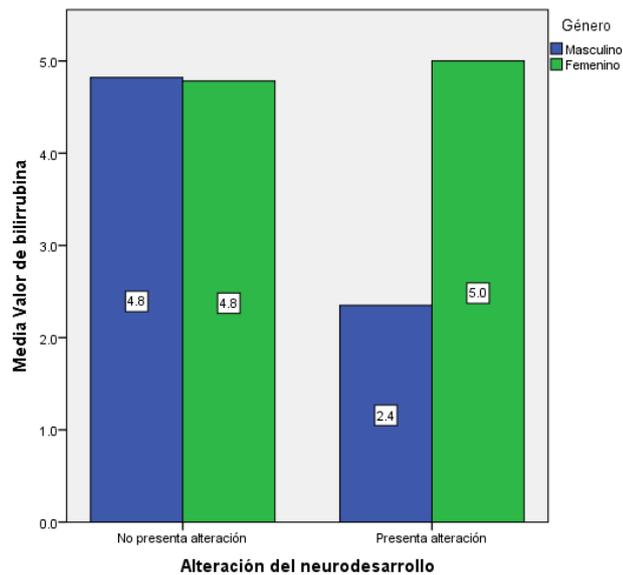


Figura IV-IV: Alteración del neurodesarrollo en RN sanos categorizados por el género tomando como referencia los valores de bilirrubina total sérica

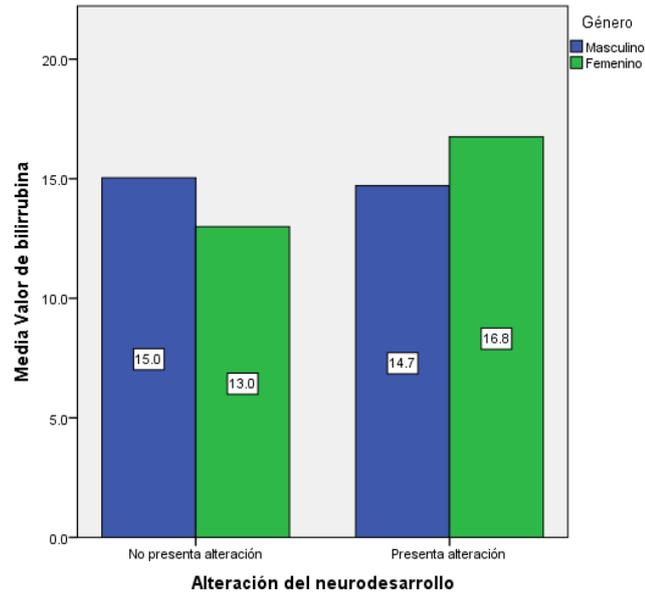


Figura IV-V: Alteración del neurodesarrollo en RN con ictericia neonatal categorizados por el género tomando como referencia los valores de bilirrubina total sérica

Los recién nacidos sanos tuvieron una media de edad gestacional de 38 semanas (DS \pm 1) con un peso aproximado de 3.307 gramos (DS \pm 446) y una talla al nacimiento de 50 cms (DS \pm 2.5). Dentro de este grupo el valor promedio de bilirrubina total sérica medido mediante bilicheck fue de 4.57mg/dl (DS \pm 3.23), estando dentro de los valores considerados en el rango aceptado como normalidad.

Los neonatos con ictericia neonatal nacieron a una edad gestacional de 37 semanas en promedio (DS \pm 2.46) con un peso alrededor de 2.994 gramos (DS \pm 530) y tuvieron una talla de 48 cms (DS \pm 2.66). Esta muestra tuvo un valor medio de bilirrubina total sérica de 14.20 mg/dl (DS \pm 4.85).

Tabla 8. Estadística descriptiva de neonatos sanos

Variables	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Peso al nacer	3307.59	446.182	2500	4780
Edad gestacional	38.92	1.088	37	41
Talla	50.01	2.508	39	55
Valor de bilirrubina	4.575	3.2391	.6	18.4
Perímetro Cefálico de seguimiento	37.509	2.6145	33.0	43.0
Perímetro Cefálico al nacimiento	34.555	1.4723	31.0	39.0

Tabla 9. Estadística descriptiva de neonatos con ictericia neonatal

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Peso al nacer	2994.34	530.805	1260	4342
Edad gestacional	37.65	2.461	20	41
Talla	48.73	2.661	40	55
Valor de bilirrubina	14.204	4.8590	5.8	36.3
Perímetro Cefálico de seguimiento	38.531	3.0517	31.0	45.0
Perímetro Cefálico al nacimiento	33.798	2.0587	24.0	38.0

Alrededor del 11% de los neonatos sanos presentaron algún tipo de alteración del neurodesarrollo siendo diagnosticados mediante hitos del desarrollo y/o perímetro cefálico (al nacimiento vs en consulta externa); sin embargo, este último no permite clasificar los tipos de desórdenes que se pueden presentar. A su vez, ambos parámetros se mostraron en la recopilación de datos como no relacionados, ya que la mayoría de las veces no concordaban entre sí. El 1.56% pudo ser categorizado mediante la primera herramienta diagnóstica en algún tipo específico de problema. Cuando se analizó la variable en comparación con los valores recopilados en primera instancia de bilirrubina total sérica, fue posible determinar una relación de independencia entre estas variables (valor de p mayor a 0.05) (Tabla 10).

Tabla 10. Asociación entre los valores de bilirrubina total sérica (BTS) y el tipo de alteración del neurodesarrollo en neonatos sanos

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	31.492 ^a	36	.683
Razón de verosimilitud	7.529	36	1.000
Asociación lineal por lineal	.044	1	.834
N de casos válidos	64		

a. 72 casillas (97.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .02.

Por su contraparte, del 11% de pacientes con alteración del neurodesarrollo, de los cuales 6.61% demostraron un tipo específico de problema; al comparar la relación entre los primeros valores de bilirrubina total sérica, ante la sospecha diagnóstica, con el tipo de alteración del desarrollo del sistema nervioso, se mostró una dependencia entre las mismas (p menor a 0.05) (Tabla 11).

Tabla 11. Asociación entre los valores de bilirrubina total sérica y el tipo de alteración del neurodesarrollo en neonatos con ictericia neonatal

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	370.418 ^a	285	.000
Razón de verosimilitud	67.624	285	1.000
Asociación lineal por lineal	3.148	1	.076
N de casos válidos	136		

a. 383 casillas (99.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .01.

En cuanto al perímetro cefálico en aquellos pacientes con un valor promedio de bilirrubina de 4 mg/dl, al nacimiento midieron 34 cms (DS \pm 1.4), un valor estándar y en los meses siguientes, cuando acudieron a consulta por seguimiento o por tener algún otro problema de salud, se les midió un perímetro cefálico promedio de 37 cms (DS \pm 2.6). Por el contrario, en los neonatos con ictericia (valor de 14 mg/dl) tuvieron unos perímetros cefálicos promedios de 33 (DS \pm 2) y 38 cms (DS \pm 3) respectivamente.

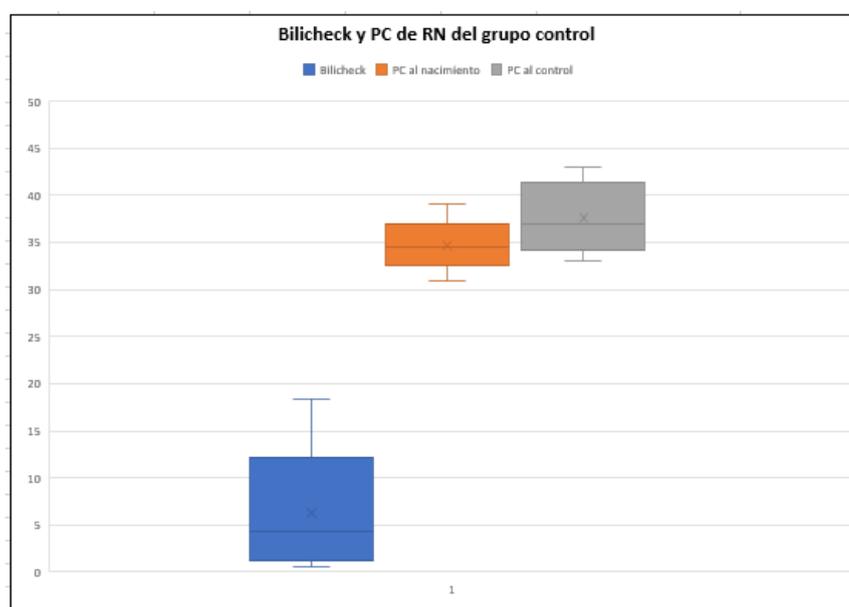


Figura IV-VI: Bilicheck y PC de RN sanos

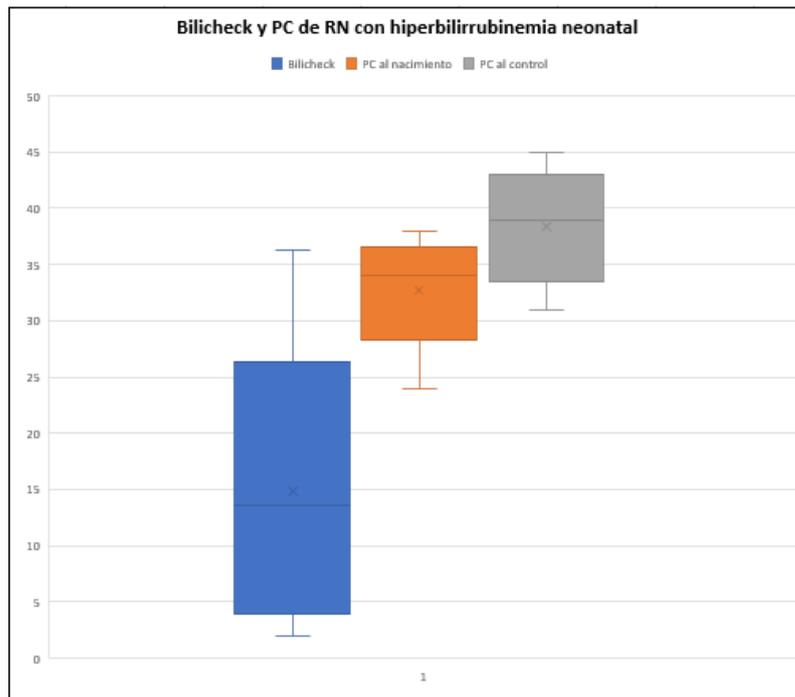


Figura IV-VII: Bilicheck y PC de RN con ictericia neonatal

Como resumen de todos los datos presentados y/o analizados se puede demostrar que existe una mayor influencia de algunas variables sobre la 1era variable central (valor de bilirrubina) como son: talla, perímetro cefálico durante el seguimiento en consulta externa, peso al nacimiento; y en el caso de la 2da variable central (tipo de alteración del neurodesarrollo) se verá modificada por: alteración del neurodesarrollo, HTA materna, ruptura prematura de membranas y el número de abortos previos.

Por último, en la figura VIII, se puede demostrar que aproximadamente el 70% de las variables se encuentran entre los valores de 0.5 del componente 1 y 3; y entre 0.5 y -0.5 del componente 2. No se puede encontrar ningún valor atípico ya que todos se encuentran en el

mismo centro, es decir, los valores se encuentran distribuidos aleatoriamente alrededor del cero.

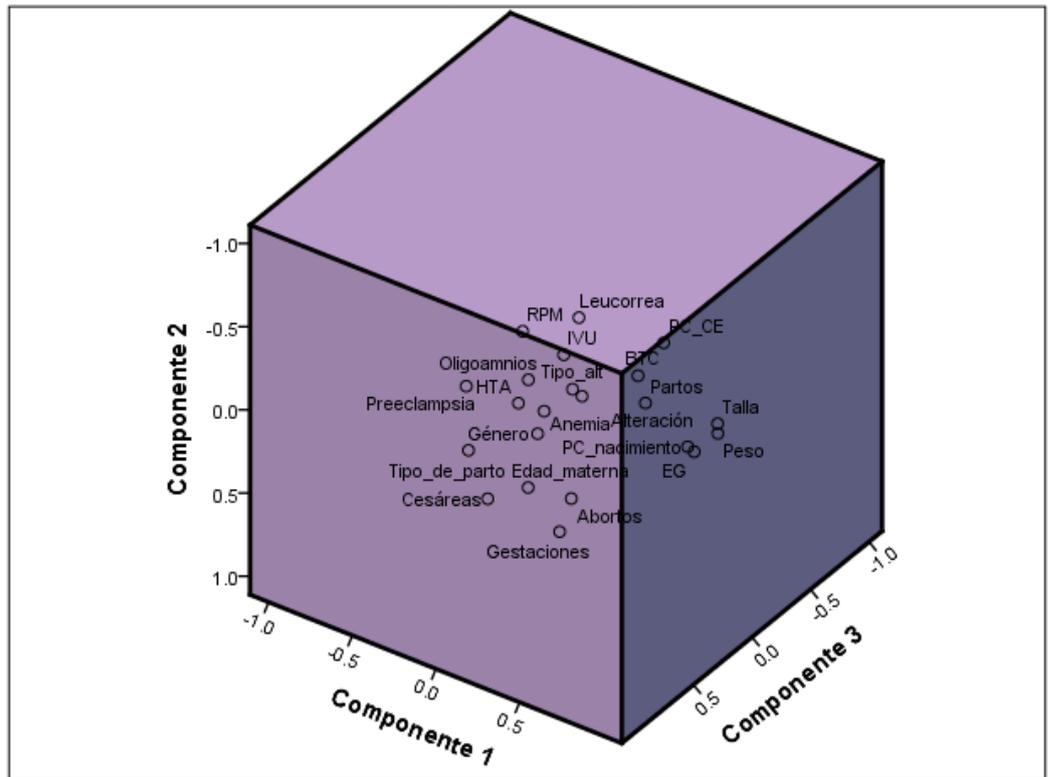


Figura IV-VIII: Asociación entre variables medidas en RN con ictericia neonatal

4.2 Discusión:

Las probabilidades de presentar alteración del neurodesarrollo por el padecimiento de ictericia neonatal neonatal (de tipo indirecta) es de un 11% en comparación al grupo control que presentó el mismo porcentaje; en otras palabras, la probabilidad de tener alteración del neurodesarrollo es la misma en pacientes sanos como afectados. Como se mencionó en trabajos de Sanjiv et al (2019) y Wusthoff (2015), se asocia que el incremento a niveles moderados-severos de bilirrubina indirecta tienen impacto negativo en las funciones cruciales del cerebro (46). Por su contraparte, otro estudio menciona que no existe una diferencia en cuanto al riesgo de presentar un

retraso en el desarrollo en caso de tener un nivel elevado de bilirrubina en comparación con aquellos que no tienen valores altos (47). Esto se encuentra demostrado en el estudio, ya que incluso valores moderados de hiperbilirrubinemia pueden producir efectos negativos en el sistema nervioso, todo dependerá de la suma de los factores de riesgo que presente el neonato y el tipo de afectación que padezca, ya que ahora se conoce que existen formas de kernicterus leves conocida como kernicterus sutil.

Se ha descrito que los pacientes prematuros son más susceptibles a tener valores más elevados de bilirrubina indirecta y son más proclives a sufrir los efectos neurotóxicos de la bilirrubina (46). Del 11% de neonatos afectados el 2.20% eran pretérmino y un 8.82% fueron a término, yendo en contra de lo que se menciona en diferentes fuentes. A su vez, un libro de neonatología menciona que las afecciones perinatales (como la hiperbilirrubinemia) son más frecuentes en los prematuros (60%) en comparación a los niños a término (40%) (48). Esto puede deberse a que la mayor parte de los partos prematuros son derivados a otros hospitales o en el caso de nuestra población esta regla no aplica.

Como se mencionó anteriormente, existen en el neurodesarrollo tres tipos de alteraciones: motor, social y lenguaje. En el presente trabajo, se reflejaron los dos primeros y en pocos casos la mezcla de ambos. Sanjiv et al (2019) recalcó el hecho de que un niño puede tener 1 o más desórdenes de desarrollo dentro del espectro de disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND), del cual dependerá el tiempo, el grado y la duración de hiperbilirrubinemia de tipo indirecta (46) (49). Además, se determinó que el tipo más común de afectación es el motor, teniendo problemas en cuanto al sostén cefálico al momento de la evaluación. Esto fue estipulado previamente por Campistol (2012), aquí se menciona que la secuela más relevante causada por hiperbilirrubinemia es de tipo motora (3). Se pudo

observar, además, que la afectación social (la cual puede llevar a cierto grado de autismo) se presentó en aquellos pacientes con ictericia, pero la motora se presentó en ambos grupos (control y enfermos). Es importante que esto sea considerado, ya que un metaanálisis ha demostrado que existe una asociación entre la hiperbilirrubinemia y el desorden de espectro autista (50) (47).

Se pudo apreciar que los hombres presentan alteraciones con valores menores de bilirrubina en comparación a las mujeres. Los neonatos presentaron variación por el género cuando se trataba del grupo sano, siendo más afectados los varones (9.4% en comparación a 1.6%); sin embargo, en el grupo enfermo esto no representó una diferencia significativa (5.8% y 5.1% respectivamente). Esto va en contra de lo que se había mencionado anteriormente, que era la existencia de la predilección por el sexo masculino.

Los valores de BTS del grupo afecto se encuentra entre 14-16 mg/dl considerado como hiperbilirrubinemia significativa, valores que no cursan con kernicterus. Sin embargo, se ha encontrado que existe una variación denominada kernicterus sutil o disfunción neurológica inducida por bilirrubina (17). Se cree que esta forma de presentación se debe a los niveles bajos de albúmina los cuales potencian la neurotoxicidad por la bilirrubina (47). Se estima que los valores de albúmina deben de ser menores a 2.5 g/dl y es más común en prematuros; sin embargo, no se conocen los rangos de bilirrubina que lo pueden producir (51). Asimismo, se pudo demostrar que mediante datos estadísticos de un estudio, el 70% de los neonatos con ictericia en comparación al 25% de los sanos presentaron una disfunción neurológica menor (51).

Durante la recepción de los bebés, se obtienen sus datos antropométricos. De manera general, estos se encuentran en el rango de la normalidad, esto es que a las 37 semanas de gestación miden hasta 48 cms, pesando alrededor de 2900 gramos y con un perímetro cefálico de 33 cms. Existen factores de riesgo relacionados al aumento de probabilidad de padecer ictericia neonatal como lo son: el perímetro cefálico al seguimiento y la talla; sin embargo, dentro de la literatura sólo se encuentran las infecciones de vías urinarias como un factor predisponente (21). A su vez, existen factores de riesgo asociados a la presentación de alteración del neurodesarrollo como: peso al nacimiento, patologías maternas como: HTA y ruptura prematura de membranas. Sumado a que, dentro de la fórmula obstétrica materna, se considera relevante el número de abortos previos. En cambio, dentro de la literatura se menciona los traumas obstétricos, la hiperbilirrubinemia, el peso al nacimiento, la hipertensión materna y la anemia como un factor de riesgo asociado a la presencia de problemas en el desarrollo neurológico (40).

Se puede culminar mencionado que no solo se comprobó la asociación de los valores de bilirrubina con el tipo de alteración del neurodesarrollo, sino que también se encontraron datos que no fueron esperados. Dentro de estos se pueden mencionar los siguientes: la ausencia de predilección por el género, la independencia de ciertas variables como preeclampsia y anemia. Además, se pudo ver que tanto el perímetro cefálico como los hitos del desarrollo son dos variables que se tendrían que comprobar su asociación entre ellas, ya que en muy pocos casos estas concordaron en la aparición de un problema en el neurodesarrollo.

Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusión:

Este estudio demostró que existe la asociación entre ictericia neonatal con el tipo de alteración del neurodesarrollo. Aunque en el género se tiene la misma probabilidad de padecer de algún tipo de alteración del neurodesarrollo, son los varones los que presentan riesgo mayor dado que presentan menores valores de bilirrubina que las mujeres. Asimismo, los infantes a término tuvieron una mayor frecuencia de afectación del sistema nervioso en contraparte con los prematuros, pudiendo ser indicativo de la existencia de otros factores de riesgo que influyan en la aparición del mismo.

Los valores en los que estos casos ocurren son valores de hiperbilirrubinemia significativa indicando que todos esos neonatos sufren lo que se conoce como kernicterus sutil. El desorden neurológico menor del cual padecen puede tener una o varias presentaciones ante el médico, por ende, el tipo de alteración del neurodesarrollo es una forma fácil y rápida de poder determinar el tipo de problema que padecen.

5.2 Recomendaciones:

Realizar estudios de tipo prospectivo, en donde se consideren variables que no se habían considerado anteriormente. Una de estas puede ser el valor de bilirrubina indirecta, en diferentes estudios se ha mencionado que tiene mayor valor en comparación con la bilirrubina total sérica. Asimismo, se considera necesario medir la albúmina para ver si esta realmente es la causa del desorden neurológico inducido por bilirrubina. Esta condición sí se llegara a presentar comúnmente en esta población, se debería de determinar la causa de la hipoalbuminemia para poder prevenirla a futuro; teniéndola más en consideración al momento no solo de las consultas obstétricas sino al momento del nacimiento del neonato.

Además, es necesario determinar el perfil nutricional de los recién nacidos para ver si influye en los resultados o se encuentran asociados con la albúmina.

También, se puede determinar el tiempo que transcurrió para el diagnóstico de ictericia neonatal y su tratamiento, las horas por las que recibió tratamiento el recién nacido para demostrar el grado de influencia de ambas variables sobre el resultado en el sistema nervioso de los infantes. Además, tomar en cuenta ciertos medicamentos que influyen en la disponibilidad de la proteína de unión a la bilirrubina o cualquier otro factor que pueda influir en los mismos.

5.3 Limitaciones:

Unas de las limitaciones que se pueden encontrar en el estudio es que no todos los pacientes acudían a su seguimiento en los mismos períodos, por lo que el perímetro cefálico promedio se puede ver alterado debido al mismo.

Referencias Bibliográficas

1. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen T. Hiperbilirrubinemia neonatal - Artículos - IntraMed [Internet]. 2018 [citado 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidoover.asp?contenidoID=93091>
2. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 25 de noviembre de 2017 [citado 1 de marzo de 2019];1(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5862199/>
3. Campistol J, Galvez H, Cazorla AG, Málaga I, Iriondo M, Cusí V. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina. *Neurología*. 1 de mayo de 2012;27(4):202-11.
4. Wang G, Wang J, Huang N, Yu F. The study on clinical value of the detection about serum and Unconjugated Bilirubin in diagnosis of neonatal jaundice. *Pak J Pharm Sci*. enero de 2016;29(1 Suppl):339-41.
5. Le Pichon J-B, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev*. 2017;13(3):199-209.
6. Greco C, Arnolda G, Boo N-Y, Iskander IF, Okolo AA, Rohsiswatmo R, et al. Neonatal Jaundice in Low- and Middle-Income Countries: Lessons and Future Directions from the 2015 Don Ostrow Trieste Yellow Retreat. *Neonatology*. 2016;110(3):172-80.
7. Allen D. Neonatal jaundice. *Nurs Child Young People*. 8 de julio de 2016;28(6):11.
8. Mukherjee D, Coffey M, Maisels MJ. Frequency and duration of phototherapy in preterm infants <35 weeks gestation. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. septiembre de 2018;38(9):1246-51.
9. Olusanya BO, Osibanjo FB, Ajiboye AA, Ayodele OE, Odunsi AA, Olaifa SM, et al. A neurologic dysfunction scoring protocol for

- jaundiced neonates requiring exchange transfusion. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* abril de 2018;31(7):888-94.
10. Lamola AA, Bhutani VK, Du L, Castillo Cuadrado M, Chen L, Shen Z, et al. Neonatal bilirubin binding capacity discerns risk of neurological dysfunction. *Pediatr Res.* febrero de 2015;77(2):334-9.
 11. Good WV, Hou C. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med.* febrero de 2015;20(1):37-41.
 12. Fein EH, Friedlander S, Lu Y, Pak Y, Sakai-Bizmark R, Smith LM, et al. Phototherapy for Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia: Examining Outcomes by Level of Care. *Hosp Pediatr.* febrero de 2019;9(2):115-20.
 13. Stevenson DK, Wong RJ, Arnold CC, Pedroza C, Tyson JE. Phototherapy and the Risk of Photo-Oxidative Injury in Extremely Low Birth Weight Infants. *Clin Perinatol.* junio de 2016;43(2):291-5.
 14. NICE. Neonatal jaundice cost report implementing NICE guidance [Internet]. Inglaterra; 2010 may [citado 1 de marzo de 2019] p. 29. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/resources/costing-report-pdf-4729854349>
 15. Lazo KP. Causas de ingreso neonatal en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el año 2016. [Guayaquil]: UEES; 2017.
 16. Terán DET. Componente Normativo Neonatal. 2008;176.
 17. Watchko JF. Bilirubin-Induced Neurotoxicity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol.* 1 de junio de 2016;43(2):297-311.
 18. Cruz LAR. RELACIÓN ENTRE FACTORES NEONATALES CON LA APARICIÓN DE ICTERICIA PATOLÓGICA DENTRO DE LAS PRIMERAS 24 HORAS DE VIDA, EN NEONATOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA, NACIDOS ENTRE ENERO Y DICIEMBRE DEL 2015, EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DOCENTE PABLO ARTURO SUÁREZ. 2017;101.
 19. Mazzi Gonzales de Prada E. Hiperbilirrubinemia neonatal. *Rev Soc*

- Boliv Pediatría. enero de 2005;44(1):26-35.
20. Maisels MJ. Fototerapia para la ictericia neonatal. 2008;13.
 21. Moncayo S. Complicaciones obstétricas y neonatales de la diabetes gestacional en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” 2013- 2016 [Internet]. [Guayaquil]: UEES; 2018 [citado 10 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uees.edu.ec/bitstream/123456789/2629/1/MONCAYO%20SANDRA.pdf>
 22. Neira M. Preeclampsia y sus complicaciones maternas que ingresan al área de Ginecología-Obstetricia en el Hospital General Liborio Panchana Sotomayor de Santa Elena en el periodo de Agosto 2014 a Julio 2016. [Guayaquil]: UEES; 2016.
 23. Lantzy A. Hiperbilirrubinemia neonatal - Pediatría [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2015 [citado 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-co/professional/pediatr%C3%ADa/trastornos-metab%C3%B3licos,-electrol%C3%ADticos-y-t%C3%B3xicos-en-reci%C3%A9n-nacidos/hiperbilirrubinemia-neonatal>
 24. CMNRP. Newborn Hyperbilirubinemia A Self–Learning Module [Internet]. Ontario: Champlain Maternal Newborn Regional Program (CMNRP); 2015 [citado 14 de febrero de 2019] p. 24. Disponible en: http://www.cmnrp.ca/uploads/documents/Hyperbilirubinemia_Self_Learning_Module_updated_July_2015_FINAL.pdf
 25. Hassan. Neonatal Hyperbilirubinemia pdf mid essex hospital [Internet]. 2017 [citado 14 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.google.com/search?rlz=1C1CHBD_esEC821EC821&ei=eT1mXNqXL8aG5wKluqHoAg&q=NEONATAL+HYPERBILIRUBINEMIA+pdf+mid+essex+hospital&oq=NEONATAL+HYPERBILIRUBINEMIA+pdf+mid+essex+hospital&gs_l=psy-ab.3...53670.58636..58843...1.0..0.197.3056.0j20.....0....1..gws-wiz.....0i71j0i22i30j33i22i29i30j33i160j33i21.KeKXhA4zEGw
 26. Loor MLV, Oñate AGM. PREMATUROS CON MADRES CON

DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA. 2018;57.

27. Gatton DD, Gold J, Axer-Siegel R, Wielunsky E, Naor N, Nissenkorn I. Evaluation of bilirubin as possible protective factor in the prevention of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1 de septiembre de 1991;75(9):532-4.
28. Madrigal C. Ictericia neonatal [Internet]. Costa Rica; 2014 [citado 13 de marzo de 2019] p. 5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc145n.pdf>
29. Teres F, González M. Ictericia neonatal [Internet]. Madrid; 2014 [citado 13 de marzo de 2019] p. 8. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii06/03/367-374.pdf>
30. Yurdakök M. Phototherapy in the newborn: what's new? *J Pediatr Neonatal Individ Med*. octubre de 2015;(2):e040255.
31. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for Neonatal Jaundice. *N Engl J Med*. 28 de febrero de 2008;358(9):920-8.
32. Faulhaber FRS, Procianny RS, Silveira RC. Side Effects of Phototherapy on Neonates. *Am J Perinatol*. febrero de 2019;36(3):252-7.
33. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses*. octubre de 2011;11(5 Suppl):S10-21.
34. Smith J. Clinical Guidelines (Nursing): Phototherapy for neonatal jaundice [Internet]. 2018 [citado 2 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/phototherapy_for_neonatal_jaundice/#Special%20Considerations
35. Krames. Fototerapia por ictericia en el recién nacido [Internet]. Krames patient education. 2010 [citado 20 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://overlake.kramesonline.com/Spanish/3,S,88196>
36. Arnolda G, Chien TD, Hayen A, Hoi NTX, Maningas K, Joe P, et al. A comparison of the effectiveness of three LED phototherapy machines,

- single- and double-sided, for treating neonatal jaundice in a low resource setting. PLoS ONE [Internet]. 11 de octubre de 2018 [citado 1 de marzo de 2019];13(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181361/>
37. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1 de noviembre de 2003;88(6):F459-63.
 38. Medina Alva M del P, Kahn IC, Muñoz Huerta P, Leyva Sánchez J, Moreno Calixto J, Vega Sánchez SM. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. Rev Peru Med Exp Salud Publica. julio de 2015;32(3):565-73.
 39. Alverca H. ICTERICIA NEONATAL, FACTORES DE RIESGO Y FOTOTERAPIA EN EL HOSPITAL GENERAL JULIUS DOEPFNER. 2018;72.
 40. Rodríguez B, Herrero MC. Neurodesarrollo al año de vida de recién nacidos de alto riesgo atendidos en un hospital de segundo nivel [Internet]. México: Revista Mexicana de Neurociencia; 2011 [citado 13 de marzo de 2019] p. 3. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2011/rmn114b.pdf>
 41. Pichucho K. Captación de factores de alto riesgo que afectan el desarrollo psicomotor en recién nacidos del Hospital General de las Fuerzas Armadas N° 1 durante el primer semestre del año 2012 de la ciudad de Quito [Internet]. Quito; 2012 [citado 13 de marzo de 2019] p. 97. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/3683/1/T-UCE-0007-43.pdf>
 42. González Bejarano LY, Tejedor FH, López Pérez LA, Infante Contreras C. HEAD CIRCUMFERENCE GROWTH CURVES IN CHILDREN 0 TO 3 YEARS OF AGE. A NEW APPROACH. Rev Fac Odontol Univ Antioquia. diciembre de 2014;26(1):13-32.
 43. Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, Black MM, Nelson CA, Huffman SL, et al. Inequality in early childhood: risk and protective

- factors for early child development. *The Lancet*. octubre de 2011;378(9799):1325-38.
44. Alva M del PM, Kahn IC, Huerta PM, Sánchez JL, Calixto JM, Sánchez SMV. Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 24 de septiembre de 2015;32(3):565-73.
 45. Domínguez-Dieppa DF. ESTUDIO DEL NEURODESARROLLO. :28.
 46. Amin SB, Smith T, Timler G. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders. *Pediatr Res*. enero de 2019;85(2):191-7.
 47. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1 de febrero de 2015;20(1):52-7.
 48. Sinha S, Miall L, Jardine L. *Essential Neonatal Medicine*. 6th ed. John Wiley & Sons Ltd; 2018. 352 p.
 49. Morioka I, Iwatani S, Koda T, Iijima K, Nakamura H. Disorders of bilirubin binding to albumin and bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 1 de febrero de 2015;20(1):31-6.
 50. Lozada LE, Nylund CM, Gorman GH, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Kuehn D. Association of Autism Spectrum Disorders With Neonatal Hyperbilirubinemia. *Glob Pediatr Health*. 15 de septiembre de 2015;2:2333794X15596518.
 51. Lunsing RJ. Subtle bilirubin-induced neurodevelopmental dysfunction (BIND) in the term and late preterm infant: Does it exist? *Semin Perinatol*. 1 de noviembre de 2014;38(7):465-71.

Capítulo VI: Anexos

Cronograma

Actividades	2019										2020	
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Mar	Sept
Elaboración de ficha técnica	x	x										
Recolección de datos para marco teórico		x										
Análisis, revisión y resumen de bibliografías a utilizar		x										
Elaboración del marco teórico		x										
Elaboración del anteproyecto	x	x										
Solicitud de permiso escrito para realización de tesis			x									
Exposición del anteproyecto				x								

Corrección del anteproyecto				x								
Entrega del primer borrador del anteproyecto				x								
Revisión de anteproyecto por revisor				x								
Elaboración final del trabajo de titulación				x	x	x	x					
Entrega del borrador final de la tesis								x				
Revisión de tesis por docentes								x	x			
Ajustes finales de tesis por autor									x	x		
Entrega de documentos habilitantes de sustentación											x	
Proceso de sustentación												x