



UNAP



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

TESIS:

**“FACTORES ASOCIADOS A HIPERBILIRRUBINEMIA
EN NEONATOS QUE REQUIRIERON FOTOTERAPIA,
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, AÑO 2016”**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR:

MARÍA BEGOÑA CARDAMA GOYBURO

ASESOR:

M.C. EDUARDO TOMÁS CHUECAS VELÁSQUEZ. DR.

IQUITOS, PERÚ

2019



UNAP

Facultad de Medicina Humana
"Rafael Donayre Rojas"
Secretaría Académica

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En la ciudad de Iquitos, a los veinte y seis días del mes de julio del dos mil diecinueve, siendo las 10:00 horas, el jurado de tesis designado según Resolución Decanal N° 233-2017-FMH-UNAP, con cargo a dar cuenta al Consejo de Facultad, integrado por los señores docentes que a continuación se menciona:

Mg. SP. Jesús Jacinto Magallanes Castilla	Presidente
MC. José Wilfredo Sánchez Arenas	Miembro
MC. Pantaleón Soto Rojas	Miembro
Dr. Eduardo Tomás Chuecas Velásquez	Asesor

Se constituyeron en las instalaciones del Salón de Grados de la Facultad de Medicina Humana, para proceder a dar inicio al acto de sustentación pública de la tesis titulado: "Factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia, hospital regional de Loreto, año 2016", de la Bachiller en Medicina María Begoña Cardama Goyburo, para optar el título profesional de Médico Cirujano, que otorga la Universidad Nacional de la Amazonía Peruana, de acuerdo a la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto de la UNAP.

Luego de haber escuchado con atención la exposición de la sustentante y habiéndose formulado las preguntas necesarias, las cuales fueron respondidas de forma *Satisfactoria*.....

El jurado llegó a la siguiente conclusión:

La tesis ha sido *aprobada por unanimidad*.....

Siendo las *11 horas*..... se dio por concluido el acto de sustentación pública de tesis, felicitándole a la sustentante por su *exposición*.....


Mg. SP. Jesús Jacinto Magallanes Castilla
Presidente


MC. José Wilfredo Sánchez Arenas
Miembro


MC. Pantaleón Soto Rojas
Miembro

MIEMBROS DEL JURADO EXAMINADOR Y ASESOR DE TESIS



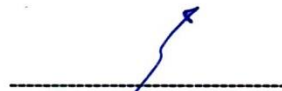
Dr. Jesús Magallanes Castilla.
Presidente



Dr. José Sánchez Arenas
Miembro



Dr. Pantaleón Soto Rojas.
Miembro



Dr. Eduardo Tomás Chuecas Velásquez
Asesor

DEDICATORIA

A mis amados ángeles eternos, mis padres: Oscar Antonio y Sara Yolanda, gracias por haberme dado la vida y por regalarme los mejores años de mi existencia junto a ustedes.

A Dios por haberme dado una madre excepcional e inigualable, eso es en resumen; porque faltaría las palabras para describir todo lo que hizo y lo que fue en vida y más allá de su existencia, gracias eterna por tu amor único e incondicional q siempre me lo diste; solo me reconforta q siempre vivirán en mi corazón.

Besos infinitos al cielo

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos hermanos, por demostrarme siempre su cariño y apoyo en esta etapa de mi carrera profesional.

A mis preciosas y queridas hermanas, Kelly y Carolina, gracias por su amor incondicional, Dios me premio con ustedes, son las mejores, que más podría pedir a la vida.

A mis adorados sobrinos, gracias por su existencia y hacer de mi vida mucho mejor, son una de mis razones a seguir creciendo en lo personal y profesional; son los más hermosos regalos que me pudo dar Dios Con solo ver sus sonrisas que iluminan mi día a día, cada uno tiene un pedacito de mi corazón, los amo hasta más allá del infinito.,

A mi Familia Goyburo, en especial a mis primas q siempre me demuestran lo mucho que me quieren y lo importante que soy en sus vidas.

A mi asesor el Dr. Eduardo Chuecas Velásquez, por el apoyo y su tiempo brindados para la realización del presente proyecto.

A los miembros del Jurado Calificador, muchas gracias por su dedicación y predisposición para llevar a cabo este trabajo, sus consejos y enseñanzas me sirvieron para seguir aprendiendo y mejorando en el campo de mi carrera.

INDICE

PORTADA.....	i
ACTA DE SUSTENTACION DE TESIS.....	ii
MIEMBROS DEL JURADO EXAMINADOR Y ASESORES DE LA TESIS	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
INDICE.....	vi
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT.....	ix
INTRODUCCION.....	1
CAPÍTULO I: MARCO TEORICO	5
1.1. ANTESCEDENTES.....	5
1.2. BASES TEORICAS.....	8
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	21
2.1. HIPOTESIS.....	21
2.2. VARIABLES	21
2.3. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	22
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	26
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	26

3.2.	DISEÑO MUESTRAL	26
3.3.	TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	27
	CAPÍTULO IV: RESULTADO	29
	CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	37
	CAPÍTULO VI: CONCLUSIÓN	40
	CAPÍTULO VII: RECOMENDACIONES	42
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	REVISTAS ELECTRÓNICAS	47
	ANEXO	48
-	FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.....	48

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia. Hospital Regional de Loreto, año 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS: Fue Descriptivo, Correlacional, y Transversal La muestra estuvo constituida por 143 neonatos. Los instrumentos utilizados fueron Ficha de Recolección de Datos, que tuvieron una validez 97.64% y 97.5% respectivamente a través del método Delphi o juicio de expertos; con una confiabilidad de 81.6% ambos instrumentos, según el Alfa de Cronbach. Los datos se analizaron a través del programa estadístico EPIINFO 6.02. Se empleó Para el análisis estadístico de las variables independientes y dependientes categóricas; los estadígrafos Chi cuadrado. La significancia se midió según cada estadígrafo para p menor o igual a 0.05 y la asociación fue medida por el OR (Odds ratio)

RESULTADOS: Según los resultados, de los 143 (100%) se determinó que de los factores relacionados con hiperbilirrubinemia en neonatos, el ayuno prolongado es el factor que tiene mayor frecuencia (84%) tanto en neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y como en neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia (63%); el céfalo-hematoma es el factor que tiene menor frecuencia (5%) en neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y la terapia con vitamina k es el factor que tiene menor frecuencia (6%) en neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia.

CONCLUSIONES: Se llega a la conclusión que existe relación significativa positiva moderada, entre factores relacionados con hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.

PALABRAS CLAVE: factores, hiperbilirrubinemia, neonatos, fototerapia.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the factors associated with hyperbilirubinemia in neonates that required phototherapy. Regional Hospital of Loreto, year 2016.

MATERIALS AND METHODS: Descriptive, Correlational, and Transversal. The sample consisted of 143 neonates. The instruments used were data collection card, which were valid 97.64% and 97.5% respectively through the Delphi method or expert judgment; with a confidence of 81.6% both instruments, according to Cronbach's Alpha. The data was analyzed through the statistical program EPIINFO 6.02. It was used for the statistical analysis of independent and dependent categorical variables; the Chi square statisticians. The significance was measured according to each statistic for p less than or equal to 0.05 and the association was measured by the OR (Odds ratio)

RESULTS: According to the results, of the 142 (100%) it was determined that of the factors related to hyperbilirubinemia in neonates, prolonged fasting is the most frequent factor (84%) in both neonates with hyperbilirubinemia that required phototherapy and as in neonates with hyperbilirubinemia that did not require phototherapy (63%); the cephalo-hematoma is the factor that has less frequency (5%) in neonates with hyperbilirubinemia that required phototherapy and vitamin K therapy is the factor that has less frequency (6%) in neonates with hyperbilirubinemia that did not require phototherapy.

CONCLUSIONS: We conclude that there is a significant positive relationship between factors related to hyperbilirubinemia in neonates that required phototherapy.

KEY WORDS: factors, hyperbilirubinemia, neonates, phototherapy.

INTRODUCCION

Descripción del Problema:

En la Unidad de neonatología del Hospital Regional de Loreto se diagnostica un número notable de neonatos con hiperbilirrubinemia.

La hiperbilirrubinemia es una condición clínica que se manifiesta por la coloración amarilla de piel, mucosas y esclerótica del neonato 1, cuando la concentración sérica de bilirrubina indirecta supera los 5 mg/dL de sangre; sin embargo, el 50 a 60% de los casos en neonatos a término y hasta 80% en neonatos pre-término, es una condición fisiológica y, en el 5 hasta 8%, de los neonatos, se considera, una condición patológica.

La hiperbilirrubinemia es una condición grave para el neonato, ya que la bilirrubina indirecta es una molécula altamente citotóxica y liposoluble y, potencial efecto neurotóxico, puede generar trastornos neurológicos graves como el kernícterus. (2)

Según la Organización Mundial de la Salud OMS, en el año 2014, la dificultad respiratoria y la hiperbilirrubinemia se constituyeron en las 2 patologías neonatales más frecuentes en el mundo; además, la hiperbilirrubinemia neonatal fue una de las 10 principales causas de morbi-mortalidad neonatal (2). Así mismo, la Organización Panamericana de la Salud OPS en un estudio de prevalencia realizado por en las principales ciudades de América Latina, reportó que, durante el año 2015, el 60 a 70 de cada 100 neonatos a término y más de 80 de cada 100 neonatos pretérmino llegaron a padecer algún grado de hiperbilirrubinemia, de los cuales en más del 50% se presentan ictericia fisiológica luego del segundo día de vida. (1)

La Academia Americana de Pediatría, en el año 2013, señaló que, en las capitales de los principales países de América Latina: Brasilia, Bogotá, Lima, Quito, La Paz, Montevideo, Asunción, Santiago de Chile y Buenos Aires, de 47 801 recién nacidos, 5,3% tuvo valores de bilirrubina que requirió fototerapia, 7 la OMS, en 2014, encontró en las ciudades africanas de Nigeria,

el Congo, Sudán, Ghana, que, el 7 % hasta 9 % de los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, requirieron tratamiento con fototerapia. (2)

Según la OMS, en el año 2014, las principales causas que generan hiperbilirrubinemia en el neonato son: técnicas inadecuadas de la lactancia materna (65%), poliglobulia (56%), sepsis neonatal (33%), infecciones maternas perinatales (8%), enfermedad hemolítica del recién nacido (6%), madres que recibieron fármacos durante su gestación (4%) y, diabetes mellitus materna (4%) (2)

Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática del Perú, INEI, la incidencia de hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia, en el Perú, año 2014, fue de 14,21 por cada 1000 nacidos vivos, siendo las DISAS de Lima y Callao las que reportan el 48% de los casos, y Arequipa, Ica, Cusco y La Libertad reportan las mayores tasas de incidencia. La hiperbilirrubinemia se observó con más frecuencia en neonatos prematuros que en neonatos a término. (4)

La hiperbilirrubinemia, es un problema de salud pública. Por sí misma, es una patología con serias implicancias para la salud del neonato, especialmente relacionado con la encefalopatía bilirrubínica, que puede generar como consecuencia, alteraciones en el neurodesarrollo; además, del impacto económico, tanto para la familia del neonato como para el Estado.

En el contexto de nuestra realidad local, Ruíz Tello S. en el manual, Guías Prácticas Clínicas Para la Atención del Recién Nacido, Punchana, Perú año 2015, describe que, en el Hospital Regional de Loreto, año 2014, la incidencia de hiperbilirrubinemia que requirió tratamiento con fototerapia fueron 23,22 por cada 1000 nacidos vivos. (9)

Formulación del Problema:

¿Cuáles son los factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia. Hospital Regional de Loreto, año 2016?

Objetivos

Objetivo General

- Determinar los factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia. Hospital Regional de Loreto, año 2016.

Objetivos Específicos

- Identificar los factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos: ayuno prolongado, sepsis neonatal, prematuridad, incompatibilidad ABO, policitemia, cefalohematoma, terapia con vitamina K.
- Determinar la asociación entre ayuno prolongado e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia
- Determinar la asociación entre sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.
- Determinar la asociación entre prematuridad e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.
- Determinar la asociación entre incompatibilidad ABO e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.
- Determinar la asociación entre policitemia e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.
- Determinar la asociación entre cefalohematoma e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.
- Determinar la asociación entre terapia con vitamina K e hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia.

Justificación

Determinar la incidencia de la hiperbilirrubinemia neonatal y de los factores relacionados con su etiología, tiene un valor de relevada importancia no solo para el Hospital Regional de Loreto, sino para la comunidad en su conjunto.

Un aspecto relevante está relacionado con el hecho de que, la hiperbilirrubinemia neonatal tiene un elevado índice de morbimortalidad, no sólo porque afecta el estado de salud presente del neonato, sino porque afecta, también, su desarrollo psicomotor tanto en el presente como en el futuro.

Otro aspecto relevante, que llevó a abordar esta investigación, se basó en el hecho de que, el Hospital Regional de Loreto, es un hospital referente, no ajeno a este problema, ya que, en la actualidad, atiende una demanda, cada vez mayor, de neonatos, con diagnóstico de hiperbilirrubinemia que requieren tratamiento con fototerapia.

Este estudio de investigación, permitirá determinar, no solo la incidencia de la hiperbilirrubinemia neonatal y los factores relacionados con su etiología; sino que, además, permitirá adoptar las medidas correctivas para revertir la incidencia del problema.

Los resultados de esta investigación permitirán tomar las medidas necesarias a fin de disminuir la tasa morbi-mortalidad neonatal por hiperbilirrubinemia, así mismo aportará datos útiles para la salud pública de nuestra realidad local y de nuestro país, que puedan tomarse como referencia para otros estudios en el futuro.

Limitaciones:

- Como el departamento de archivos e historias clínicas del Hospital Regional, solo labora en horas de la mañana, la recolección de los datos solo podía realizarse en ese horario, pero no en horarios de la tarde.
- Durante el tiempo de recolección de datos a partir de las historias clínicas, hubo paro administrativo, por lo cual, solo hubo que esperar hasta que se levantara la medida de paro.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes.

Gallegos J. et al. (2011) En el estudio prospectivo, analítico descriptivo, longitudinal, sobre prevalencia y factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal patológica, que incluyó a 864 recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia, encontraron una prevalencia de hiperbilirrubinemia neonatal de 6,6 %. Los factores de riesgo asociados fueron: prematuridad ($p < 0.05$, RR = 1.45, IC 95%: 1.03 - 2.05), lactancia materna deficiente ($p < 0.05$, RR = 1.83, IC 95%: 1.08 - 3.08), y la sepsis ($p < 0.05$, RR = 1.88, IC 95%: 1.10 - 2.05) (13)

Villalobos et al. (2012) En un estudio retrospectivo, de casos y controles, sobre factores no hemolíticos asociados a hiperbilirrubinemia neonatal, realizado en 354 neonatos, 93 fueron pre-término y 101 a término, para el grupo control 78 fueron pre-término y 82 a término. Los factores asociados que resultaron significativos en los RN pre-término fueron: la cesárea con una Razón de Momios (RM) de 16.8 (IC 95% 3.81 - 82.03), ayuno prolongado con una RM de 7.69 (I.C. 95% 1.87-34.43). En segundo lugar en ambos grupos la sepsis con RM 16.95 (I.C. 95% 1.98-377.10). Concluyeron que los factores asociados identificados en ambos grupos fueron la sepsis y el ayuno. (14)

Campos et al. (2012) En el estudio randomizado: "Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal agravada", que incluyó 173 recién nacidos tratados con fototerapia encontraron que, los factores fueron: prematuridad, bajo peso al nacer y discrasia sanguínea ($n = 74$; $n = 62$ y $n = 43$, respectivamente). Concluyeron que los factores más frecuentes son prematuridad y bajo peso al nacer: OR de 3.49 (I.C. 95% 1.57-4.25). (15)

Morales et al. (2013) En el estudio "Ictericia grave asociada a patologías maternas en 168 neonatos que requirieron fototerapia, cuyas madres presentaron los factores de riesgo" encontraron que, la pre-eclampsia fue el principal factor de riesgo para hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia con ($p < 0.04$, OR = 1.20, IC 95%: 1.03 - 2.02), seguido por infección del tracto

urinario, ($p < 0.05$, OR = 1.83, IC 95%: 1.08 - 2.08) y diabetes mellitus ($p < 0.05$, OR = 1.88, IC 95%: 1.10 - 2.05). El OR general fue de 2,02 tuvo $p = 0,067$ para su asociación con hiperbilirrubinemia neonatal en rango de fototerapia. (16)

Arteaga, S. (2014) En el estudio "Ictericia neonatal asociada al uso de fármacos en gestantes, que requirió tratamiento fototerápico" realizado en una muestra de 224 neonatos, encontraron una incidencia de 32/1000 nacidos vivos. Aunque no fue significativo, la ictericia neonatal estuvo asociada a fármacos utilizados por la gestante (OR 2,6, IC 95% 0,01-0,6). Los principales fármacos utilizados fueron amikacina, ceftriaxona, dipirona, ácido acetilsalicílico y alfa metildopa. (20)

Mazzi et al. (2013) En el estudio titulado: "Factores hemolíticos asociados a hiperbilirrubinemia neonatal tributaria de fototerapia" realizado en 146 neonatos, encontraron que los factores asociados a hiperbilirrubinemia fueron: incompatibilidad Rh/ABO, con ($p < 0,04$, OR = 1,20, IC 95%: 1,03 – 2,02), deficiencias enzimáticas de los eritrocitos: deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y deficiencia de piruvatocinasa ($p < 0.05$, OR = 1.88, IC 95%: 1.10 - 2.05) esferocitosis ($p < 0,05$, OR = 1,83, IC 95%: 1,08 – 2,08), administración de fármacos a la madre (oxitocina, nitrofurantoína, sulfonamidas, bupivacaína) OR de 7,69 (I.C. 95% 1,57-4,25) (17)

Amador R. (2014) En el estudio titulado: "Factores asociados a hiperbilirrubinemia neonatal agravada", realizado en 176 neonatos, encontró predominio de la prematuridad (74%), asociada a hiperbilirrubinemia ($p < 0,05$), el bajo peso (62%) y discrasia sanguínea (43%). Con una probabilidad aumentada de 5,32 veces de asociación con hiperbilirrubinemia en rango de fototerapia; en cambio el cefalo-hematoma (39%), tuvo un riesgo aumentado para desarrollo de ictericia neonatal de 2,75 veces. En menor frecuencia, el uso de oxitocina (33%) y el síndrome de dificultad respiratoria (25%). (18)

Anita K. Zaidi S. (2014) En el estudio titulado: "Incidencia de la ictericia neonatal asociada a factores neonatales" en 242 neonatos de la población

urbana de Karachi-Pakistán, encontraron, una incidencia de 4,74% de ictericia neonatal patológica. Los principales factores asociados fueron: sepsis neonatal 27,6% de estos se observaron niveles > 20 mg / dl en 3,5 / 1000 nacidos vivos (IC 95% 0,4-5,5). Disfunción en la ingesta de leche materna con bilirrubina \geq 15 mg / dl 13,5 / 1000 nacidos vivos (IC 95% 0,23-3,5), p 0,00004. (21)

Hernández et al. (2014) En el estudio titulado: "Factores asociados a hiperbilirrubinemia neonatal" realizado en el Hospital Nacional de Caracas", en una muestra de 134 pacientes encontraron una asociación significativa entre problemas de lactancia 21,6% (OR 2,6, IC 95% 0,01-0,6) ayuno prolongado 12,5% (OR 2,7, IC 95%: 0,02 a 0,3), y leche materna per sé 11,7% p = 0039, (OR 1,8, IC 96% 0,21-0,26). 2 de estos casos progresaron a kernícterus. (22)

Nagla H. Y Abu Faddan Md. (2014) En el estudio: "Incidencia de ictericia neonatal con requerimiento de fototerapia asociado a factores maternos perinatales" realizado en el Hospital de Refugiados de la ciudad de Cadash, Norte de Turquía, en una población de 212 neonatos encontraron que, el 67,6% de los pacientes tuvo diagnóstico de ictericia neonatal asociada a infecciones maternas 21,2%, pre-eclampsia 13,6%, diabetes gestacional 11,2%. 13% de los neonatos fueron hospitalizados por riesgo de kernícterus p = 0039, (OR 1,8, IC 96% 0,21-0,26). (23)

Reina Abrigo Raúl. (2014) En el estudio a doble ciego: "Factores asociados a ictericia patológica que requirió manejo con fototerapia y fenobarbital" realizado en el Hospital Materno Infantil Docente de Sevilla, en 129 neonatos con ictericia patológica que fueron sometidos a fototerapia y/o manejo con fenobarbital, encontró que en más de la mitad de los neonatos estudiados, la hiperbilirrubinemia tributaria de manejo fototerápico estuvo asociada a infecciones maternas perinatales, 18,4% OR 3,56 (95% IC, 2,28-4,61); eritroblastosis por incompatibilidad Rh, 11,6% OR 2,18 (95% IC, 1,02-4,42); sepsis neonatal, 16,8% OR 2,34 (IC 95% 0,4-5,5). Sin embargo estos resultados no tuvieron asociación significativa [7,47 \pm 0,63 (p = 0.525)]. (24)

Trotman H. Y Henny C. (2014) En el estudio titulado: “Factores asociados a hiperbilirrubinemia severa en recién nacidos. Hospital Universitario del Oeste de la India”, realizado en 286 neonatos, encontraron que: 183 (64%) neonatos fueron recién nacidos a término y 103 neonatos (36%) eran recién nacidos pre-términos; 188 (68%) presentaron ictericia fisiológica, (OR 2,6, IC 95% 0,01-0,6) y 26 (9%) neonatos presentaron ictericia patológica (OR 2,7, IC 95%: 0,02 a 0,3) que requirió manejo con fototerapia por hiperbilirrubinemia extrema. (25)

Ruíz Tello S. (2015) En el manual Guías Prácticas Clínicas Para la Atención del Recién Nacido, describe que, la incidencia de ictericia patológica en el Perú, año 2014, fue de 14,21 por cada 1000 nacidos vivos y en el Hospital Regional de Loreto, año 2014, la incidencia de ictericia patológica fue de 23,22 por cada 1000 nacidos vivos. (26)

1.2. Bases teóricas

1.2.1. Concepto de Ictericia Neonatal

La ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel, mucosas, esclerótica de los ojos, líquido cefalorraquídeo, lágrimas y saliva, ocasionada por la acumulación de bilirrubina, que puede apreciarse, en especial, en las condiciones patológicas 25. La hiperbilirrubinemia es una definición bioquímica que hace referencia a un valor de bilirrubina plasmática superior a 5 mg/dL. Puede detectarse presionando la piel mediante la digito-presión, lo que pone de manifiesto el color subyacente de la piel y el tejido celular subcutáneo. La hiperbilirrubinemia neonatal refleja un desequilibrio entre la producción y la excreción de la bilirrubina. (25), (26)

1.2.2. Fisiopatología de la Ictericia Neonatal

Al acercarse a sus 120 días de vida media (en el adulto) y 60 a 90 días en el neonato, el sistema metabólico del glóbulo rojo se vuelve progresivamente menos activo, esto incluye, la disminución progresiva de la síntesis de la proteína de la espectrina hasta que, finalmente, la síntesis se detiene

completamente. La espectrina es una proteína fibrilar presente en la cara interna de la membrana del glóbulo rojo. (27) La espectrina proporciona al glóbulo rojo su gran capacidad de flexibilidad, lo cual le permite atravesar los capilares de menos calibre (3 μm de diámetro) como los capilares pulmonares y los capilares de los órganos retículo-endoteliales (hígado bazo y médula ósea roja). La ausencia de espectrina origina que la membrana del glóbulo rojo pierda su flexibilidad y se fracture al pasar, especialmente, por los capilares de la pulpa roja del parénquima del bazo. (26)

A continuación, se realiza la hemocatóresis, que consiste en la fagocitosis de los eritrocitos alterados (envejecidos o lesionados) por los macrófagos de los capilares de la pulpa roja del bazo. Como consecuencia de la hemocatóresis se libera la hemoglobina. (26)

El 80% de la bilirrubina deriva de la hemoglobina liberada a partir de la hemocatóresis esplénica y la hemoglobina generada de la fagocitosis de las células eritroides que no lograron alcanzar la maduración en la médula ósea roja. El 20% de la bilirrubina tiene su origen en otras hemoproteínas que también contienen grupo hem. (27),(28) Estas hemoproteínas son sintetizadas principalmente, por los hepatocitos y también otros tejidos de la economía como las citocromo peroxidasas y catalasas y la mioglobina que es sintetizada por las células musculares. (27)

El factor hem por la acción de la enzima hemo-oxigenasa es convertido en biliverdina. Este proceso libera monóxido de Carbono CO el cual se elimina por los pulmones y Fe^{+2} libre que es reciclado para la síntesis de nuevas moléculas de hemoglobina. (26)

La biliverdina se convierte en bilirrubina por acción posterior de la biliverdina reductasa (NADPH). Esta bilirrubina se denomina indirecta o no conjugada y es un anión hidrofóbico, ya que es liposoluble y tóxico en su estado libre para tejidos como el encéfalo. Un gramo de hemoglobina produce 35 mg de bilirrubina. Aproximadamente, se generan 8-10 mg de bilirrubina al día por kilogramo de peso corporal. (27)

La albúmina capta dos moléculas de bilirrubina indirecta. La primera tiene gran afinidad por la albúmina, pero la segunda tiene una unión lábil y puede liberarse fácilmente en presencia de: deshidratación, hipoxemia, acidosis, agentes terapéuticos (ácidos grasos por alimentación parenteral) y algunas drogas (estreptomina, ceftriaxona, cloranfenicol, alcohol benzílico, sulfisoxazol, ibuprofeno), ya que estos fármacos, tienen mayor afinidad electrostática por la molécula de albúmina que la bilirrubina indirecta con la cual compiten y la desplazan de su unión con la albúmina, quedando la bilirrubina indirecta libre en la circulación. (28) Un gramo de albúmina puede unir hasta 8, 2 mg de bilirrubina. La bilirrubina indirecta libre penetra fácilmente en el tejido nervioso y puede generar encefalopatía bilirrubínica. (26), (27)

Al llegar al hígado, la bilirrubina, se desprende de la albúmina y es captada por receptores específicos de la membrana del hepatocito. Estos receptores son 2 proteínas o ligandinas: la glutatión S-transferasa B o ligandina Y y la proteína Z. Durante los primeros 3 a 5 días de vida, el número de ligandinas es bajo. Las ligandinas transportan a la bilirrubina indirecta hasta los microsomas (fracciones del retículo endoplásmico liso) del citoplasma del hepatocito, donde se lleva a cabo la conjugación. (28)

En el Síndrome de Gilbert, existe ausencia de las ligandinas Y y Z, lo cual bloquea la captación de la bilirrubina indirecta por parte del hepatocito, generando un incremento de bilirrubina indirecta en la sangre, originándose como consecuencia ictericia por depósito de BI en los tejidos. Los glucocorticoides y la indometacina, inhiben la síntesis de las ligandinas en el feto a término, por lo tanto, también bloquean la captación de la bilirrubina indirecta, pudiendo generar ictericia neonatal. (27)

La conjugación o glucoronización de la bilirrubina indirecta se lleva a cabo tras su acoplamiento con dos moléculas de ácido glucurónico, esta reacción es catalizada por la enzima uridil-difosfato de glucuronil transferasa-UDPGT y el producto final es la bilirrubina directa o glucuronato de bilirrubina o bilirrubina conjugada (80% diglucoronido de bilirrubina y 20% mono glucoronido de

bilirrubina). La bilirrubina directa o conjugada es un compuesto hidrosoluble y no tóxico. (27)

Síndrome de Crigler Najjar. La ausencia completa de la enzima UDP glucoronil-transferasa (Crigler Najjar tipo I) o la ausencia parcial (Crigler Najjar tipo II o Síndrome de Arias) genera bloqueo completo o parcial de la conjugación de la bilirrubina indirecta con las moléculas de ácido glucorónico, y la bilirrubina indirecta, regresa a la sangre donde aumenta su concentración generando ictericia por depósito de bilirrubina indirecta en los tejidos. La forma más grave y letal es el síndrome de Crigler Najjar tipo I. (28)

Los antibióticos aminoglucósidos: gentamicina y amikacina y los antihipertensivos: sulfato de magnesio, nefedipino y sobretodo alfa-metildopa, inhiben tanto a las ligandinas X-Y en la membrana del hepatocito bloqueando el ingreso de la bilirrubina indirecta al citoplasma del hepatocito, como la síntesis de la enzima glucoronil transferasa y el proceso mismo de conjugación de la molécula de bilirrubina indirecta con dos moléculas de ácido glucorónico. (11)

A continuación, la bilirrubina directa o conjugada es excretada activamente hacia el interior de los canalículos biliares, este proceso es mediado por el transportador MPR-2 presente en la membrana del hepatocito. (29)

Síndrome de Dubin Johnson. La ausencia del transportador MPR-2 en la membrana del hepatocito bloquea el transporte de la bilirrubina directa hacia los canalículos biliares, generando que la bilirrubina directa regrese a la sangre de las sinusoides hepáticas, los cuales la conducen hacia la circulación general. De esta manera hiperbilirrubinemia directa e ictericia por depósito de la bilirrubina directa en los tejidos. (28)

Desde los canalículos biliares, la bilis y la bilirrubina (99% bilirrubina directa y 1% bilirrubina indirecta) contenida en ella, es transportada hasta el conducto hepático y desde ahí pasa a la vesícula biliar y/o el conducto colédoco y finalmente, es excretado en el duodeno. (27)

A continuación, en el duodeno, las enzimas sintetizadas por las bacterias de la microflora del íleon y del colon, transforman a la bilirrubina indirecta contenida en la bilis, en urobilinógeno y estercobilina, los cuales participan en la formación de las heces. Por otro lado, y de modo simultáneo, los enterocitos del duodeno sintetizan la enzima β -glucuronidasa. La enzima β -glucuronidasa desconjuga o separa a la bilirrubina directa de las 2 moléculas de ácido glucorónico. De esta manera la bilirrubina directa se convierte, nuevamente, en bilirrubina indirecta, la cual, al ser altamente liposoluble es reabsorbida por los enterocitos del duodeno, regresando, de novo, hacia la sangre de la circulación porta-hepática. Este proceso se conoce como recirculación entero-hepática. (29)

El aporte insuficiente de leche materna y el tiempo prolongado para el aporte de leche al neonato, reduce el peristaltismo del intestino, generando un mayor tiempo de permanencia de la leche materna en el intestino, esto genera, a su vez, un mayor tiempo de excreción de bilis en el duodeno (para la digestión de las grasas contenidas en la leche), y con la bilis excretada se oferta una mayor cantidad de bilirrubina directa (contenida en la bilis) al duodeno, lo cual genera una mayor secreción y un mayor tiempo de actividad de la enzima β -glucuronidasa sintetizada por los enterocitos, aumentando el proceso de desconjugación de la bilirrubina directa de las 2 moléculas de ácido glucorónico por parte de la enzima β -glucuronidasa; además la escasa flora bacteriana del neonato limita la conversión de la bilirrubina directa en urobilinógeno y estercobilina, aumentando así, la oferta de bilirrubina directa para el proceso de desconjugación por la enzima β -glucuronidasa, de esta manera aumenta la fracción de bilirrubina indirecta, la cual, al ser altamente liposoluble es reabsorbida por los enterocitos del duodeno, regresando, nuevamente, hacia la sangre de la circulación porta-hepática, generándose, como consecuencia, ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta. (28)

1.2.3. Clínica de la Ictericia Neonatal

La bilirrubina es visible con niveles séricos superiores a 4 ó 5 mg/dL. Para evaluar la ictericia el neonato debe estar desnudo, en un ambiente bien

iluminado, es difícil reconocerla en neonatos de piel oscura, por lo que se recomienda presionar la superficie cutánea. (29)

La ictericia neonatal progresa en sentido céfalo-caudal siguiendo las zonas corporales comprometidas siguiendo la escala de Kramer. (30)

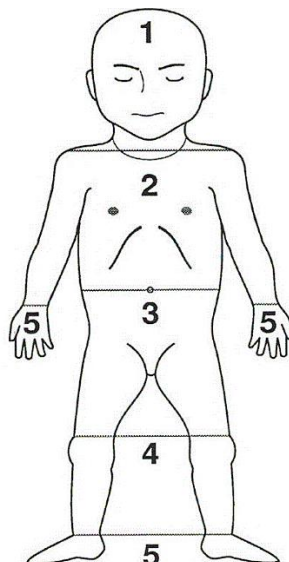


Figura 1: Escala de Kramer para la evaluación de la ictericia neonatal

Zonas	Región con ictericia	Bilirrubina mg/dL
Zona 1	Cabeza y cuello	4 a 7
Zona 2	Tórax y espalda hasta el ombligo	5 a 8,5
Zona 3	Desde el ombligo hasta las rodillas	6 a 11,5
Zona 4	Desde las rodillas hasta los tobillos	9 a 17
Zona 5	Hasta palmas de manos y plantas de los pies	> 15

Tabla 1:

Figura 1: Escala de Kramer para la evaluación de la ictericia neonatal según la relación entre las zonas corporales comprometidas versus niveles séricos de bilirrubina. Acta Obstet Gynecol Scand, 1975. Última revisión 2004

1.2.4. Clasificación de la Ictericia Neonatal:

I. Ictericia Fisiológica. (32)

La ictericia fisiológica es un proceso que ocurre en el 50 a 60% de los neonatos a término, que se origina como resultado de un desbalance entre la producción y la eliminación de la bilirrubina y se caracteriza por tener 2 fases:

- a) Fase precoz que ocurre en los primeros 5 a 7 días de vida y se caracteriza por aumento de la bilirrubina hasta menos de 5 mg/dL, aparición de ictericia, que es su signo clínico, entre el tercer y quinto día y declinación de ambos desde el sexto día de vida.
- b) Fase tardía es fase en la que la ictericia se mantiene estable por un lapso de dos semanas en el pretérmino y tres semanas en el niño cercano al término; tres semanas en los que toman leche materna exclusiva y dos semanas en los que toman fórmula. La bilirrubinemia es inferior a 13 mg/dL si recibe lactancia artificial o menor a 15 mg/dL si recibe lactancia materna, y de predominio indirecto.

Causas de la ictericia fisiológica del recién nacido: (31), (32), (33)

- Mayor número de hematíes
- Menor supervivencia del hematíe
- Hematíes envejecidos en proceso de destrucción.
- Ingesta oral disminuida, y escasa flora intestinal (mayor circulación entero-hepática)
- Presencia de sangrado o hematomas por trauma gineco-obstétrico del parto.
- Ausencia de placenta por la atrofia del final de la gestación

II. Ictericia Patológica: (31), (32)

Se presenta hasta en el 5% de los recién nacidos y se define como hiperbilirrubinemia patológica, cuando se comprueban los siguientes parámetros:

- Se presenta dentro de las primeras 24 horas de vida
- Ictericia se presenta por más de 7 días en el neonato a término o más de 14 días en el prematuro.
- Bilirrubina sérica incrementada en más de 5 mg/dL/día.
- Bilirrubina total mayor de 15mg/dL en neonato a término

Causas de Ictericia Patológica. (33)

1. Incremento en la producción de bilirrubina. (33)

a) 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.
- Infecciones y septicemia neonatal.
- Cefalohematoma, hemorragias, sangre digerida.
- Policitemia: ligadura del cordón umbilical, transfusión feto-fetal, etc.

b) Por causas no hemolíticas

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

2. Disminución en la captación y conjugación hepática (33)

- Ictericia fisiológica
- Síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Lucey-Driscoll.
- Hipotiroidismo e hipopituitarismo.
- Administración de fármacos a la madre (oxitocina, nitrofurantoína, metamizol, eritromicina, sulfonamidas, ibuprofeno, sulfato de magnesio, alfa-metildopa, bupivacaína) o al niño (dosis altas de vitamina K3, penicilina).

3. Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina (33)

- Infecciones: sepsis, infección de vía urinaria, infecciones perinatales, etc.
- Anomalías cromosómicas: síndrome de Turner, síndrome de Down.
- Obstrucción biliar: hepatitis neonatal, atresia biliar, quiste del colédoco, etc.
- Problemas metabólicos: enfermedad fibroquística, galactosemia, hipotiroidismo, etc.
- Drogas: acetaminofén, alcohol, rifampicina, eritromicina, corticosteroides, etc.

Ictericia secundaria a la leche materna. Es la forma más infrecuente, y está asociada a la existencia de ácidos grasos en la leche materna que bloquean el metabolismo de la bilirrubina. La bilirrubinemia disminuye gradualmente en tres a diez semanas. (34)

Ictericia secundaria a mala técnica de lactancia materna. Es la más frecuente y temprana y está asociada a mala técnica de lactancia, volumen de alimentación disminuidos, ayuno prolongado. Además de escasa flora intestinal y mayor secreción de la enzima beta glucoronidasa que incrementan la circulación entero-hepática. (34)

Hiperbilirrubinemia conjugada: La hiperbilirrubinemia directa ≥ 2 mg/dL o mayor al 20% de la bilirrubina sérica total, en cualquier momento de la vida, se considera patológica y necesita una evaluación completa. Las características clínicas sobresalientes son la ictericia, hipo/acolia y coluria. 34

Complicaciones de la Ictericia Patológica (34)

La encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda y el kernicterus o toxicidad crónica se usan actualmente en forma intercambiable y se deben a la deposición de bilirrubina no conjugada en el cerebro. Cuando la cantidad de bilirrubina libre no conjugada sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina, cruza la barrera hemato-encefálica y cuando ésta, está dañada, complejos de bilirrubina unida a la albúmina también pasan libremente al cerebro. La concentración exacta de bilirrubina asociada con la encefalopatía bilirrubínica en el neonato a término es impredecible.

Tratamiento de la Hiperbilirrubinemia (36)

El manejo correcto de la hiperbilirrubinemia se basa en el reconocimiento de factores de riesgo y/o en los niveles de bilirrubina sérica total específica para la edad post natal del neonato.

El objetivo principal y de mayor importancia en el tratamiento de la ictericia neonatal es evitar la neurotoxicidad, la disfunción neurológica aguda que induce y su consecuencia neurológica tardía, el kernicterus. El recién nacido pretérmino es el más susceptible, pero cada vez hay más informe de kernicterus en recién nacidos a término o casi término.

Medidas Preventivas Para Prevenir la Ictericia Neonatal: 35

1. Fomentar lactancia materna exclusiva.
2. Establecer protocolos para identificar y evaluar la hiperbilirrubinemia
3. Determinar nivel de bilirrubina en neonatos con ictericia en las primeras 24 horas de vida.

4. Interpretar los niveles de bilirrubina de acuerdo a la edad del paciente en horas (nomograma). Nivel de bilirrubina > 95 percentil, tiene el riesgo de producir daño cerebral.
5. Reconocer neonatos menores a las 38 semanas de gestación sobre todo los con lactancia exclusiva, por tener gran riesgo de hiperbilirrubinemia
6. Evaluar en forma sistemática todo neonato al alta con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa.
7. Asegurar seguimiento apropiado de acuerdo al tiempo del alta y de la evaluación de riesgo.
8. Educar en forma adecuada a los padres.

a) Tratamiento Específico (34)

Como principio general es importante mantener una hidratación adecuada, ya sea incrementando y estimulando la alimentación oral y/o canalizando una vena que permita la administración de fluidos. El tratamiento comprende: luminoterapia, tratamiento farmacológico y exanguino-transfusión.

Luminoterapia LTP (34)

La fototerapia es el tratamiento inicial en todos los casos, incluso si el neonato se encuentra en niveles de exanguino transfusión, mientras se prepara para ello. La mayoría de los sistemas convencionales son de luz blanca o luz natural y proporcionan suficiente luz en el espectro azul-verde para ser efectivas en la fototerapia simple. Sin embargo, los tubos fluorescentes especiales azules son más eficaces porque concentran toda la luz que suministran en el espectro azul-verde, y son de elección.

La eficacia de la fototerapia está en relación con el tipo de lámpara, la intensidad de luz, la distancia al niño y la superficie de exposición. La bilirrubina es un pigmento amarillo, por lo que la mayor parte absorbe fuertemente la luz azul en la longitud de onda de 460 nm. Además, se observa un efecto fototerápico sólo cuando la longitud de onda puede penetrar en el

tejido y absorber la bilirrubina .Lámparas con longitud de onda 460 - 490- nm son los más eficaces. (31)

Una vez iniciado el tratamiento intensivo se debe esperar un descenso mínimo de 0,5-1 mg/dl por hora durante las primeras 4-8 horas. Este descenso es más pronunciado al principio y cuanto más elevada es la cifra de partida. Se producen decrementos más lentos en la ictericia por hemólisis y cuando hay bilirrubina 11 conjugada. El descenso esperable con fototerapia normal es de un 10-20% de la cifra inicial en las primeras 24 horas, y con fototerapia intensiva puede llegar al 30- 40%, 0,5-1 mg/dl/h en las primeras 4-8 horas. 32 La fototerapia funciona mediante la infusión de fotones discretos de energía similar a las moléculas de un fármaco. Estos fotones son absorbidos por las moléculas de bilirrubina en la piel y el tejido subcutáneo. La bilirrubina a continuación, se somete a reacciones fotoquímicas para formar isómeros excretables. (11),(12)

Se recomienda suspender la luminoterapia cuando se comprueba descenso de los niveles de bilirrubina en 4-5 mg/dL y por debajo de 14-15mg/dL. El efecto de rebote es menor a un mg/dL y es infrecuente. (33)



Figura 2. Fototerapia, con luz azul, 460 nm de intensidad. Servicio de Neonatología HRL. 2015.

Se describen como efectos adversos inmediatos el incremento en el número de las deposiciones, eritemas, distensión abdominal y deshidratación, situaciones que mejoran al discontinuar el tratamiento. (32)

b) Tratamiento Farmacológico 33

Fenobarbital. Es un potente inductor enzimático, especialmente de la glucuronil-transferasa mejorando la conjugación de la bilirrubina. Se aconseja administrar entre 2-5 mg/kg/día en tres dosis por 7-10 días. Su acción es tardía y se necesita 3-4 días para obtener niveles séricos terapéuticos. El tratamiento exclusivo con fenobarbital o asociado con luminoterapia adecuada, utilizado en forma cautelosa y en circunstancias especiales, puede evitar el recambio sanguíneo.

c) Ex-sanguino-transfusión. Este procedimiento se reserva para los casos refractarios a las medidas anteriores y para los de hemólisis severas, es muy efectivo para la remoción de anticuerpos antieritrocitarios y bilirrubina, así como para reponer hemoglobina, disminuir la anemia y mejorar el volumen plasmático.

La tendencia actual es tratar de evitarla, puesto que es un procedimiento cruento que necesita espacio e instrumental estéril, costoso en tiempo y dinero y la utilización de sangre implica el riesgo de transmisión de múltiples enfermedades.

CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1. Hipótesis

2.1.1. Hipótesis nula

Ayuno prolongado, sepsis neonatal, prematuridad, incompatibilidad ABO, policitemia, cefalohematoma, y terapia con vitamina K no son factores asociados a hiperbilirrubinemia neonatal que requirió fototerapia y Hospital Regional de Loreto, año 2016.

2.1.2. Hipótesis alterna

Ayuno prolongado, sepsis neonatal, prematuridad, incompatibilidad ABO, policitemia, cefalohematoma, y terapia con vitamina K son factores asociados a hiperbilirrubinemia neonatal que requirió fototerapia y Hospital Regional de Loreto, año 2016.

2.2. Variables

2.2.1. Variable dependiente

Hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia

2.2.2. Variables independientes

Factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos: ayuno prolongado, sepsis neonatal, prematuridad, incompatibilidad ABO, policitemia, cefalohematoma, terapia con vitamina K.

2.3. Operacionalización de variables.

Variable Dependiente	Definición conceptual	Tipo de variable por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Escala
Hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia	Incremento de la bilirrubina plasmática en más de 5 mg/dL en neonatos de hasta 28 días de nacido y clínicamente se determina por la ictericia o coloración amarilla de piel y mucosas. La indicación de fototerapia se basó en la Guía de Amos, Jacob y Leith, 2016) y (Wong y Bhutani , marzo 2017) en relación a la edad gestacional del neonato y los niveles séricos de bilirrubina	Cualitativa	<p>Hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia</p> <p>Hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia</p>	<p>()</p> <p>()</p>	Nominal

Variable Dependiente	Definición conceptual	Tipo de variable por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Escala
Factores asociados a hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia	Ayuno prolongado: Falta o disminución del aporte de leche materna al neonato, por causas diversas: mala técnica de lactancia, madre limitada por ser primigesta o post cesareada, neonato con secuela de asfixia neonatal, indicación terapéutica de NPO.	Cualitativa	Falta o disminución del aporte de leche materna.	> 3 horas indicación de NPO	Nominal
	Sepsis neonatal: Disfunción orgánica causada por una respuesta anormal del organismo del neonato ante un proceso infeccioso que pone en riesgo su vida.	Cualitativa	Sepsis neonatal probable Sepsis neonatal confirmada con hemocultivo	() ()	Nominal
	Prematuridad: Edad gestacional del neonato menor a 37 semanas determinado por el Test de Capurro.	Cualitativa	Neonato con EG menor de 37 semanas por Capurro	Si () No ()	

	Incompatibilidad ABO: Es la enfermedad hemolítica más frecuente del neonato. Ocurre en neonatos A o B de madre O. La enfermedad se puede presentar en el primer embarazo de una madre O que tiene anticuerpos anti-A o anti-B sin previa sensibilización	Cualitativa	Neonato A de madre O Neonato B de madre O	() ()	Nominal
	Policitemia: Es el aumento anormal de glóbulos rojos traducido por un hematocrito mayor o igual a 65% durante los primeros días de vida. La elevación del hematocrito se asocia con hiperviscosidad sanguínea y hemólisis.	Cualitativa	Hematocrito mayor o igual a 65% Hematocrito menor a 65%	() ()	Nominal
	Céfalo-hematoma: Es una acumulación de sangre debajo del cuero cabelludo y sobre el hueso en la región parietal producida por una hemorragia subperióstica durante el parto.	Cualitativa	Hematoma en la región parietal del cuero cabelludo	Si () No ()	Nominal

	Terapia con vitamina K. Administración, por 5 a 7 días, de vitamina K al neonato, como terapia ante trastornos de coagulación	Cualitativa	Terapia con vitamina K	Si () No ()	Nominal
--	---	-------------	------------------------	------------------	---------

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Diseño metodológico

3.1.1. Tipo de estudio:

- a. Descriptivo: Porque la relación entre las variables de estudio se determinará mediante la descripción de sus características y de sus frecuencias.
- b. Observacional: Porque la relación entre las variables de estudio se determinará sin tener que manipularlas, ni controlarlas.
- c. Retrospectivo: Porque datos que se estudiarán en el proyecto de investigación ya ocurrieron en el año 2016.
- d. Transversal: Porque se realizará una sola medición de los datos de las variables de estudio.

3.2. Diseño muestral

3.2.1. Población

Todos los neonatos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia atendidos en el Hospital Regional de Loreto, año 2016.

3.2.2. Muestra

Tamaño de la muestra: Se obtendrá por aplicación de la siguiente fórmula:

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (P_1Q_1 + P_2Q_2)}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

N=Tamaño de la población a encuestar.

Z $\alpha/2$: 1.9

Z β : 0.84 coeficiente de confiabilidad para P=40

P1: 0.14

P2: 0.33

Entonces el tamaño de la población es: N= 142

Unidad de análisis: Historia clínica de cada neonato.

3.2.3. Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Neonatos con hiperbilirrubinemia confirmada con examen de laboratorio pertinente.
- Neonatos de ambos sexos
- Neonatos de hasta 28 días de nacido

Criterios de exclusión.

- Neonatos con patología hepática subyacente

3.3. Técnica e instrumentos de recolección de los datos

3.3.1. Técnica de recolección de los datos

Se realizarán los trámites pertinentes con la Dirección General del Hospital Regional de Loreto y con el Departamento de Estadística y Archivos, para la obtención de las historias clínicas de las madres atendidas en el año 2016.

Se procederá a recolectar los datos de manera objetiva directamente de las historias clínicas, a través de la Ficha de Recolección de Datos, (anexo adjunto) garantizando en todo momento, la absoluta reserva de la información.

Los datos serán recolectados en el lapso de 15 días.

3.3.2. Instrumentos de recolección de los datos

Ficha de Recolección de Datos

3.3.3. Procesamiento y Análisis de datos

El procesamiento de la información se realizó en un paquete informático EPIINFO 6.02. Los datos del estudio se realizaron en tablas de frecuencia y porcentajes, graficas de sectores, y de barras.

Para el análisis estadístico de las variables independiente y dependiente categórica; el estadígrafos Chi cuadrado. La significancia se midió según cada estadígrafo para p menor o igual a 0.05 y la asociación fue medida por el OR (Odds ratio)

3.3.4. Aspectos éticos:

El presente estudio se realizó respetando las recomendaciones de la investigación biomédica en seres humanos. Se obtuvo la aprobación de la Oficina de Investigación y del Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto para su aprobación antes de ser realizado.

Como el estudio se basó en la revisión de historias clínicas, se respetó la intimidad y la confidencialidad de toda la información recolectada; además, basado en la Declaración de los Derechos Universales, que sostiene: “los derechos humanos corresponden de manera igual a toda persona, sin discriminación alguna y sólo a la persona humana”. No se hizo discriminación, ni sesgo de información, por condiciones de raza, sexo, religión o condición social.

3.3.5. Recursos Humanos

02 Elaboradores de la tesis y recolectores de la información (mismos autores)

01 Asesor

01 Profesional para el cálculo estadístico

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Tabla N° 1: Factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos que requirieron fototerapia. Hospital Regional de Loreto, 2016

Factores asociados a hiperbilirrubinemia en neonatos	Hiperbilirrubinemia neonatal que requirió fototerapia (n=142)		Hiperbilirrubinemia neonatal que no requirió fototerapia (n=142)	
Ayuno prolongado	84%	(n = 119)	63%	(n = 89)
Sepsis neonatal	42%	(n = 59)	26%	(n = 37)
Prematuridad	38%	(n = 54)	26%	(n = 37)
Policitemia	24%	(n = 34)	18%	(n = 26)
Incompatibilidad ABO	9%	(n = 13)	7%	(n = 10)
Cefalo-hematoma	5%	(n = 7)	11%	(n = 15)
Terapia con vit. K	7%	(n = 10)	6%	(n = 9)

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

En la tabla N° 1 se observa que, de los factores relacionados con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, el ayuno prolongado es el factor que tiene mayor frecuencia (84%), seguido de la sepsis neonatal (42%), la prematuridad (38%) y la policitemia (24%), el factor menos frecuente fue la terapia con vitamina K (solo 7%); y entre los factores relacionados con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia, el ayuno prolongado también es el factor más frecuente (63%); seguido de la sepsis neonatal y la prematuridad que tuvieron una frecuencia de 26%, la policitemia (18%), el factor menos frecuente también fue la terapia con vitamina K (6%)

Tabla N° 2: Ayuno prolongado asociado a hiperbilirrubinemia neonatal

Ayuno prolongado	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	119 (84%)	89 (63%)	208
No	23 (16%)	53 (37%)	76
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 4.40 $p < 0.05$: ($p = 0.032$) Odds ratio: 3.08 IC 95%: [1.34 – 4.32]

La tabla N° 2 muestra la asociación entre ayuno prolongado e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 84% tuvo el factor ayuno prolongado; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 63% tuvo el factor ayuno prolongado. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 16% no tuvo el factor ayuno prolongado; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 37% no tuvo el factor ayuno prolongado.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, existe una asociación significativa entre el ayuno prolongado y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia. La OR de 3.08, significa que los neonatos que estuvieron en ayuno prolongado tuvieron 3.08 veces más probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia que requiera fototerapia, que los neonatos que no estuvieron en ayuno prolongado.

Tabla N° 3: Sepsis neonatal asociada a hiperbilirrubinemia neonatal

Sepsis neonatal	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	59 (42%)	37 (26%)	96
No	83 (58%)	105 (74%)	188
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 3.46 $p < 0.05$ ($p = 0.036$) Odds ratio: 2.02 IC 95%: [1.18 – 3.24]

La tabla N° 3 muestra la asociación entre sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 42% tuvieron sepsis neonatal; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 26% tuvieron sepsis neonatal. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 58% no tuvieron sepsis neonatal; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 74% no tuvieron sepsis neonatal.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, existe una asociación significativa entre sepsis neonatal y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia. La OR de 2.02, significa que, los neonatos con sepsis neonatal tuvieron 2.02 veces más probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, que los neonatos que no tuvieron sepsis neonatal.

Tabla N° 4: Prematuridad asociada a hiperbilirrubinemia neonatal

Prematuridad	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	54 (38%)	37 (26%)	91
No	88 (62%)	105 (74%)	193
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 2.53 $p < 0.05$ ($p = 0.034$) Odds ratio: 1.74 IC 95%: [1.22 – 2.64]

La tabla N° 4 muestra la asociación entre prematuridad e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 38% fueron prematuros; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 26% fueron prematuros. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 62% no fueron prematuros; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 74% no fueron prematuros.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, si existe una asociación significativa entre la prematuridad y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia. La OR de 1.74, significa que, los neonatos que fueron prematuros tuvieron 1.74 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, que los neonatos que no fueron prematuros.

Tabla N° 5: Policitemia asociada a hiperbilirrubinemia neonatal

Policitemia	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	34 (24%)	26 (18%)	60
No	108 (76%)	116 (82%)	224
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 2.18 $p < 0.05$ ($p = 0.044$) Odds ratio: 1.40 IC 95%: [1.02 – 2.12]

La tabla N° 5 muestra la asociación entre policitemia e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 24% tuvieron policitemia; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 18% tuvieron policitemia. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 58% no tuvieron policitemia; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 74% no tuvieron policitemia.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, si existe una asociación significativa entre policitemia e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia; y, la OR de 1.74, significa que, los neonatos con policitemia tuvieron 2.02 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, que los neonatos que no tuvieron policitemia.

Tabla N° 6: Incompatibilidad ABO asociada a hiperbilirrubinemia neonatal

Incompatibilidad ABO	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	13 (9%)	10 (7%)	23
No	129 (91%)	132 (93%)	261
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 2.42 $p < 0.05$ ($p = 0.040$) Odds ratio: 1.33 IC 95%: [1.06 – 2.14]

La tabla N° 6 muestra la asociación entre incompatibilidad ABO e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 24% tuvieron incompatibilidad ABO; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 18% tuvieron incompatibilidad ABO. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 58% no tuvieron incompatibilidad ABO; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 74% no tuvieron incompatibilidad ABO.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, si existe una asociación significativa entre incompatibilidad ABO con hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, y la OR de 1.74, significa que, los neonatos con incompatibilidad ABO tuvieron 1.74 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, que los neonatos que no tuvieron incompatibilidad ABO.

Tabla N° 7: Céfalo-hematoma asociado a hiperbilirrubinemia neonatal

Céfalo-hematoma	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	7 (5%)	15 (11%)	22
No	135 (95%)	127 (89%)	262
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 1.36 $p < 0.05$ ($p = 0.037$) Odds ratio: 0.44; $1/0.44 = 2.27$
 IC 95%: [0.32 – 0.68]

La tabla N° 7 muestra la asociación entre céfalo-hematoma e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 5% tuvieron céfalo-hematoma; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 11% tuvieron céfalo-hematoma. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 95% no tuvieron céfalo-hematoma; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 89% no tuvieron céfalo-hematoma.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, si existe una asociación significativa entre el céfalo-hematoma y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, pero la OR de 0.44; $1/0,44 = 2.27$, significa que, los neonatos con céfalo-hematoma tuvieron 1.74 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, que los neonatos que no tuvieron céfalo-hematoma.

Tabla N° 8: Terapia con vitamina K asociada a hiperbilirrubinemia neonatal

Terapia con vitamina K	Hiperbilirrubinemia		Total
	Si requirió fototerapia	No requirió fototerapia	
Si	10 (7%)	9 (6%)	19
No	132 (93%)	133 (94%)	265
Total	142	142	284

FUENTE: Archivo de Historias Clínicas. Hospital Regional de Loreto, 2016

Chi cuadrado: 1.48 $p < 0.05$ ($p = 0.041$)OR: 0.89; $1/0.89 = 1,12$ IC 95%: [0.61 – 0.96]

La tabla N° 8 muestra la asociación entre terapia con vitamina K e hiperbilirrubinemia neonatal, observándose que, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 7% recibieron terapia con vitamina K; y, de los 142 (100%) neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 6% recibieron terapia con vitamina K. De los neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia el 93% no recibieron terapia con vitamina K; y, de los neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia el 94% no recibieron terapia con vitamina K.

Según las pruebas estadísticas: IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se puede observar que, si existe una asociación significativa entre la terapia con vitamina K y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, pero la OR de 0.44; $1/0,44 = 1.12$, significa que, los neonatos que recibieron terapia con vitamina K tuvieron 1.12 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, que los neonatos que no recibieron terapia con vitamina K.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En el presente estudio se determinó que de los factores relacionados con hiperbilirrubinemia en neonatos, el ayuno prolongado es el factor que tiene mayor frecuencia (84%) tanto en neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y como en neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia (63%); el céfalo-hematoma es el factor que tiene menor frecuencia (5%) en neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y la terapia con vitamina k es el factor que tiene menor frecuencia (6%) en neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia.

En el estudio de Amador Morillo 18 se describió una asociación significativa entre ayuno prolongado e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, $OR=2.56$, $p=0.031$, $IC\ 1.42 - 5.16$ y, en el estudio de Villalobos et al. 14, encontraron una asociación significativa superior al de este estudio, entre el ayuno prolongado e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia de 7.69 ($I.C.\ 95\% 1.87-34.43$). 14, en el presente estudio se determinó, con un $IC\ 95\%: [1.34 - 4.32]$ y $p = 0.032$, que existe una asociación significativa entre el ayuno prolongado y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia y la OR de 3.08 , significa que los neonatos que estuvieron en ayuno prolongado tuvieron 3.08 veces más probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia que requiera fototerapia, que los neonatos que no estuvieron en ayuno prolongado.

En el estudio de Reina Abrigo Raúl. (2014) 24 encontró una asociación significativa entre sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia $OR\ 2,34$ ($IC\ 95\% 0,4-5,5$); pero, Villalobos et al. 14, en su estudio, reportaron una asociación significativamente mayor, entre sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia con $RM\ 16.95$ ($I.C.\ 95\% 1.98-37.10$). en el presente estudio se determinó, con un $IC\ 95\%: [1.34 - 4.32]$ y $p = 0.032$, que si existe una asociación significativa entre sepsis neonatal y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia. La OR de 2.02 , significa que, los neonatos con sepsis neonatal tuvieron 2.02 veces más probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, que los neonatos que no tuvieron sepsis neonatal.

En el estudio de Amador Morillo, se encontró que la prematuridad condiciona una OR de 2.39, concluyendo que es un factor de riesgo asociados a ictericia neonatal con necesidad de fototerapia. Por su parte, Gallegos J. et al. 13 encontraron una asociación significativa entre sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia con la sepsis ($p < 0.05$, RR = 1.88, IC 95%: 1.10 - 2.05). En la presente investigación, con un IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, se pudo determinar que, si existe una asociación significativa entre la prematuridad y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia. La OR de 1.74, significa que, los neonatos que fueron prematuros tuvieron 1.74 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, que los neonatos que no fueron prematuros.

En el estudio de Reina Abrigo Raúl. (2014) 24 se encontró una asociación significativa entre policitemia e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, OR 2,18 (95% IC, 1,02-4,42). En la presente investigación, se determinó, con un IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, que, si existe una asociación significativa entre policitemia e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia; y, la OR de 1.74, significa que, los neonatos con policitemia tuvieron 2.02 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia, que los neonatos que no tuvieron policitemia.

En el estudio de Mazzi et al. 17 se encontró una asociación significativa entre incompatibilidad ABO e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, con ($p < 0.04$, OR = 1.20, IC 95%: 1.03 - 2.02) y, en el estudio de Reina Abrigo Raúl. (2014) 24 quien encontró una asociación significativa entre eritroblastosis por incompatibilidad Rh, OR 2,18 (95% IC, 1,02-4,42). En el presente estudio, se determinó, con un IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, que, si existe una asociación significativa entre incompatibilidad ABO con hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, y la OR de 1.74, significa que, los neonatos con incompatibilidad ABO tuvieron 1.74 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, que los neonatos que no tuvieron incompatibilidad ABO.

En el estudio reportado por Mazzi et al. 17 encontraron una asociación significativa entre céfalo-hematoma e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, con OR de 7.69 (I.C. 95% 1.57-4.25). En la presente investigación, se determinó, con un IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, que, si existe una asociación significativa entre el céfalo-hematoma y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, pero la OR de 0.44; $1/0,44 = 2.27$, significa que, los neonatos con céfalo-hematoma tuvieron 1.74 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, que los neonatos que no tuvieron céfalo-hematoma.

En el estudio reportado por Mazzi et al. 17 encontraron una asociación significativa entre administración de vitamina K e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, con ($p < 0.05$, OR = 1.83, IC 95%: 1.08 - 2.08). En la presente investigación, se determinó, con un IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, que, si existe una asociación significativa entre la terapia con vitamina K y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, pero la OR de 0.44; $1/0,44 = 1.12$, significa que, los neonatos que recibieron terapia con vitamina K tuvieron 1.12 veces más probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, que los neonatos que no recibieron terapia con vitamina K.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

1. El ayuno prolongado es el factor que tiene mayor frecuencia (84%) tanto en neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y como en neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia (63%); y, el céfalo-hematoma es el factor que tiene menor frecuencia (5%) en neonatos con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia y la terapia con vitamina k es el factor que tiene menor frecuencia (6%) en neonatos con hiperbilirrubinemia que no requirió fototerapia.
2. Existe una asociación significativa entre ayuno prolongado y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, y, según la Odds ratio la hiperbilirrubinemia generada por el ayuno prolongado es 3.08 veces más probable que requiera fototerapia.
3. Existe una asociación significativa entre sepsis neonatal e hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$; y, según la Odds ratio, la hiperbilirrubinemia generada por la sepsis neonatal es 2.02 veces más probable que requiera fototerapia.
4. Existe una asociación significativa entre la prematuridad y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, y, según la Odds ratio, la hiperbilirrubinemia generada por la prematuridad es 1.74 veces más probable que requiera fototerapia.
5. Existe una asociación significativa entre la policitemia y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, y según la Odds ratio, la hiperbilirrubinemia generada por el factor policitemia es 1.40 veces más probable que requiera fototerapia.
6. Existe una asociación significativa entre la incompatibilidad ABO con hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p =$

0.032, y según la Odds ratio, la hiperbilirrubinemia generada por la incompatibilidad ABO es 1.74 veces más probable que requiera fototerapia

7. Existe una asociación significativa entre el céfalo-hematoma y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, y según la Odds ratio, la hiperbilirrubinemia generada por el céfalo-hematoma es 2.27 veces más probable que no requiera fototerapia.
8. Existe una asociación significativa entre la terapia con vitamina K y la hiperbilirrubinemia tributaria de fototerapia, IC 95%: [1.34 – 4.32] y $p = 0.032$, y según la Odds ratio, la hiperbilirrubinemia generada por la terapia con vitamina K es 1.12 veces más probable que no requiera fototerapia.

CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES

1. Proporcionar los resultados del presente estudio a los docentes de la Facultad de Medicina Humana, especialmente, a los de la Asignatura de Pediatría, y los órganos de dirección del Hospital Regional de Loreto y Hospital Iquitos, a fin de que esta información, induzca no solo a tomar conciencia sobre los efectos indeseables de la hiperbilirrubinemia en el neurodesarrollo del neonato, sino también en la necesidad de promover la lactancia materna y evitar la existencia, de los demás factores del presente estudio, asociados a la hiperbilirrubinemia.
2. Que, el presente estudio, sea un estímulo, para desarrollar nuevos proyectos relacionados con esta investigación, como por ejemplo el determinar los signos de encefalopatía por hiperbilirrubinemia, o las consecuencias en el neurodesarrollo generado por la hiperbilirrubinemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARGENTE H, ÁLVAREZ M. Semiología Médica, Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica: Enseñanza basada en el paciente.1ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2007.
2. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente. Protocolos actualizados al año 2008.
3. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades prevalentes graves de la infancia 0-5 años. 2ª ed. Washington: OPS; 2004.
4. MORALES M, BUSTOS R. Ictericia grave en el recién nacido sano. Arch. Pediatr. Urug. [revista en la Internet]. 2004 Jun [citado 2013 Ene 26]; 75(2): 139-141.
5. MAZZI E. Ictericia neonatal. En: Díaz M, Tamayo L, Aranda E, Sandoval O, Mazzi E, Bartos A, Peñaranda RM, Quiroga C, eds. Texto de la Cátedra de Pediatría. 2da.ed. La Paz: Elite Impresiones; 2004.p.140-6.
6. SAHIN HG, KOLUSARI A, KAMACI M, KAYNAK C, TUNCEL H.Efecto de la infusión de oxitocina y misoprostol en los niveles de bilirrubina neonatales. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2010 Jan [Citada 2012 enero 4]; 281(1):11-4.
7. CAMPO A, ALONSO RM, AMADOR R, BALLESTÉ I, DÍAZ R, REMY M. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet]. 2010 Sep.

8. TROTMAN H, HENNY-HARRY C. Determinación de los factores asociados con hiperbilirrubinemia extrema en los recién nacidos en el Hospital Universitario del oeste de la india. PaediatrInt Child Health [Internet]. 2012 May [Citada 2012 enero 4]; 32(2):97-101.
9. LAPORTE JR, DIOGENES E, Aragón C, Vidal X. Detección y cuantificación de reacciones adversas sobre el embrión y el feto; estudios y registros de malformaciones congénitas. Med Clin (Barc) 1986;36:31-5.
10. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades prevalentes graves de la infancia 0-5 años. 2ª ed. Washington: OPS; 2004.
11. CADIME. Medicamentos y embarazo. Monografía. Boletín Terapéutico Andaluz nº 81995. Escuela Andaluza de Salud Pública. estudios y registros de malformaciones congénitas. Med Clin (Barc) 1986;36:31-5.
12. MADRIDEJOS R, TOMÁS R. Medicamentos y embarazo. FMC. 2004; 11: 651-661
13. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. OMS. Estudio de la seguridad de los fármacos durante el embarazo. Reuters Health; 31 de diciembre de 2009.
14. PÉREZ JA. Fármacos en el embarazo y la lactancia. En: Espinas E. Guía de Actuación en Atención Primaria. Ed. semFYC. 3ª edición. Barcelona. 2006, pg 1343-1356
15. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of

hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or re weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297–316.

16. CARMO TA, NITRINI SM. PRESCRIÇÕES de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. Cad Saúde Pública 2005; 20(4):1-22.
17. DOERING PL, BOOTHBY LA, Cheok M. Review of pregnancy labelling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? Am J Obstet Gynecol. 2002;187:333-9.
18. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. Clin Perinatol 2002; 29: 765-78.
19. KAPLAN M, MURACA M, HAMMERMAN C, RUBALTELLI F. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. Pediatrics 2002; 110: 47.
20. MARTINEZ J.C. Ictericia neonatal: existe un nivel seguro de bilirrubina?. Arch Argent Pediatr 2002; 100: 321-5. 13. Mazzi E. Ictericia neonatal. En: Mazzi E, Sandoval O, eds. Perinatología. 2da ed. La Paz: Elite Impresiones; 2002.p.483-501.
21. NEWMAN TB, LILJESTRAND P, ESCOBAR GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:113-9.
22. PORTER ML, Denny BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. Am Fam Physician 2002; 65: 599-606.

23. SARICI SU, MUHITTIN AS, KORKMAZ A. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113: 775-80.
24. SCHWOEBEL A, BHUTANI VK, JOHNSTON L. Kernicterus: A “never-event” in healthy term and near-term newborns. *NBIN* 2004; 4 (4): 201-10.
25. STEVENSON DK, WONG RJ, VREMA HJ. NICHD conference on kernicterus: research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: bench-to-bedside: diagnostic methods and prevention and treatment strategies. *J Perinatol* 2004; 24:521-5.
26. SHAPIRO S.M. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-9.
27. VINOD K, BHUTÁN MD, LOIS H, JONSON MD, Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1-24.

REVISTAS ELECTRÓNICAS:

1. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DETECCIÓN OPORTUNA. Diagnóstico y tratamiento de la hiperbilirrubinemia en niños mayores de 35 semanas de gestación hasta las 2 semanas de vida extrauterina [internet]. México: secretaría de salud; 2014 [citado 2013 Ene 15]. Disponible en:
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/262_IMSS_10_Hiperbilirrubinemia/EyR_I_MSS_262_10.pdf
2. VALLE O, CAMPOS A, RAMACCIOTTI S. Hiperbilirrubinemia en el Recién Nacido. [Monografía en internet]. Argentina: Facultad de Ciencias Médicas – UNC; 2006 [citada 2012 Agosto 23]. Disponible en:
http://www.clinicapediatrica.fcm.unc.edu.ar/biblioteca/revisiones_monografias/revisiones/Hiperbilirrubinemia%20en%20el%20Recien%20Nacido.pdf
3. MINISTERIO DE SALUD. Guías de práctica clínica para la atención del recién nacido. [internet]. Lima: MINSa; 2007 [citado 2013 Ene 15]. Disponible en: <http://www.onu.org.pe/upload/documentos/MINSAGuia-Atencion-Recien-Nacido.pdf>.
4. OSECAC [SEDE WEB]. Argentina: Lamas F; 2011 [citada 2012 marzo 23]. Hiperbilirrubinemia Neonatal; [18 páginas]. Disponible en:
http://www.osecac.org.ar/documentos/guias_medicas/GPC%202008/Pediatria/Ped-52%20Hiperbilirrubinemia%20Neonatal_v0-11.pdf
5. OMIGBODUN AO, AKINDELE JA, OSOTIMEHIN BO. Efecto de la infusión de solución salina y glucosa con oxitocina en los niveles neonatales de bilirrubina. Int J GynaecolObstet [Internet]. 1993 Mar [Citada 2012 enero 4]; 40(3):235-9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/80964>

ANEXO:

Anexo 1: Ficha de Recolección de Datos

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA - UNAP

Proyecto de Tesis: "Factores Asociados a Hiperbilirrubinemia en Neonatos que Requirieron Fototerapia. Hospital Regional de Loreto, año 2016"

Datos del Neonato a partir de las historias clínicas respectivas

Fecha: N° Historia Clínica.....

1. Neonato con hiperbilirrubinemia:

Requirió fototerapia No requirió fototerapia

2. Factores asociados a hiperbilirrubinemia en el neonato

a) Ayuno prolongado

Ayuno > 3 horas Indicación de NPO

b) Sepsis neonatal

Sepsis probable Sepsis confirmada con hemocultivo

c) Prematuridad (neonato < 37 semanas por Tes de capurro)

Sí No

d) Incompatibilidad del sistema ABO

Neonato A de madre O Neonato B de madre O

e) Céfalo-hematoma

Si No

f) Policitemia (hematocrito > 65%)

Sí No

g) Terapia con vitamina K

Si No