



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**INCOMPATIBILIDAD SANGUÍNEA ASOCIADO AL REBOTE DE
HIPERBILIRRUBINEMIA SÉRICA EN RECIEN NACIDOS QUE
RECIBIERON FOTOTERAPIA INSTITUTO NACIONAL MATERNO
PERINATAL 2020-2021**

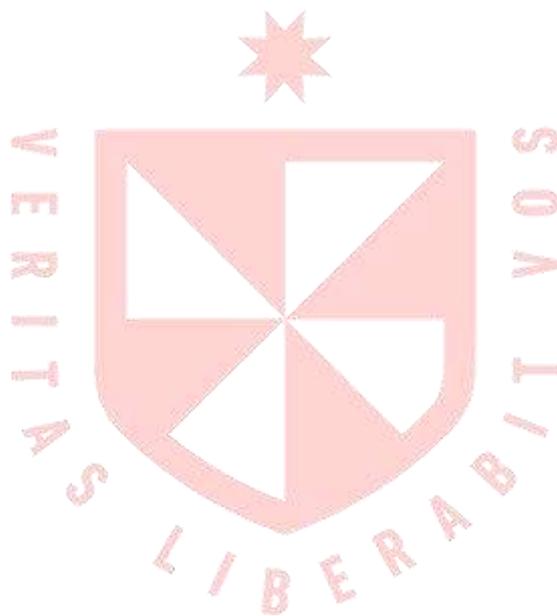
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

PRESENTADO POR
JAMIE YSABEL VALLAS CASTILLO

ASESORA
GEZEL RAQUEL VASQUEZ JIMENEZ

LIMA - PERÚ
2023



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**INCOMPATIBILIDAD SANGUÍNEA ASOCIADO AL REBOTE DE
HIPERBILIRRUBINEMIA SÉRICA EN RECIEN NACIDOS QUE
RECIBIERON FOTOTERAPIA
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2020-2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

**PRESENTADO POR
JAMIE YSABEL VALLAS CASTILLO**

ASESOR

DRA. GEZEL RAQUEL VASQUEZ JIMENEZ

LIMA, PERÚ

2023

ÍNDICE

	Pags
PORTADA	i
ÍNDICE	ii
Resumen	4
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DELPROBLEMA	6
1.1 Descripción de la situación problemática	6
1.2 Formulación del problema	8
1.3 Objetivos	8
1.3.1 Objetivo general	8
1.3.2 Objetivos específicos	8
1.4 Justificación	8
1.4.1. Importancia	8
1.4.2. Viabilidad y factibilidad	10
1.5 Limitaciones	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	11
2.1 Antecedentes	11
2.2 Bases teóricas	18
2.3 Definición de términos básicos	24
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	25
3.1 Formulación de la hipótesis	25
3.2 Variables y su definición operacional	25
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	26
4.1 Diseño metodológico	26
4.2 Diseño muestral	26
Población universo	26
Población de estudio	26
Criterios de elegibilidad	26
Tamaño de la muestra	27
Muestreo o selección de la muestra	27
4.3 Técnicas de recolección de datos	27
Instrumentos de recolección y medición de variables	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30

PRESUPUESTO	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	35
Matriz de consistencia	
Instrumento de recolección de datos	
Tabla de codificación de variables	
Gráficos	

Resumen

Las primeras horas de un recién nacido son cruciales para evaluar y la valorar la buena adaptación de los sistemas y el funcionamiento de los órganos a la vida extrauterina. Cierta población de neonatos nacen con una condición que los pone en riesgos de presentar alteraciones metabólicas, específicamente hablamos de la alteración hematológica que se genera cuando estamos frente al caso de incompatibilidad sanguínea. Esta incompatibilidad sanguínea, de grupo sanguíneo o factor RH, es una de las causas de hiperbilirrubinemia en el recién nacido la cual se puede expresar en las primeras 24 horas o en la primera semana de vida. La importancia de detectar la incompatibilidad, detectar la hiperbilirrubinemia e iniciar el tratamiento oportuna es evitar el compromiso neurológico a largo plazo y disminuir la estancia hospitalaria.

Objetivo: Comprobar si los recién nacidos con incompatibilidad sanguínea (de grupo sanguíneo y/o factor Rh) tienen mayor probabilidad de presentar un rebote de sus niveles de bilirrubina sérica.

Diseño: Estudio de enfoque cuantitativo, observacional, analítico

Se tomará como población de estudio a recién nacidos a término o prematuro tardía (> 35 semanas de EG) sanos quienes recibieron fototerapia y a quienes se les realizaron control de bilirrubina total en sérica entre 24 horas (entre 12 y 36 horas) y 48 horas después de la interrupción de la fototerapia. La población de estudio se obtendrá a partir de la base de datos de Excel y se utilizará la técnica de muestreo probabilístico aleatorio simple y los datos serán registrados en una ficha de recolección de datos. El estudio contará con un 95% de confianza y con un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$. Las variables cualitativas serán evaluadas con el test de Chi cuadrado y el test T de Student para las variables cuantitativas.

NOMBRE DEL TRABAJO

INCOMPATIBILIDAD SANGUÍNEA ASOCIADO AL REBOTE DE HIPERBILIRRUBINEMIA SÉRICA EN RECIEN NACIDOS QUE R E

AUTOR

JAMIE YSABEL VALLAS CASTILLO

RECUENTO DE PALABRAS

9375 Words

RECUENTO DE CARACTERES

50991 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

36 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

444.7KB

FECHA DE ENTREGA

Apr 6, 2022 3:49 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Apr 6, 2022 3:51 PM GMT-5

● **10% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 10% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

Desde las primeras horas de vida de un recién nacido se llevan a cabo una serie de procesos de adaptación, y entre estos, ciertos procesos metabólicos transitorios por los cuales hay que mantener en observación al paciente.

La hiperbilirrubinemia es uno de esos procesos de transición benigno que el recién nacido experimenta en su etapa postnatal y se trata de la situación clínica más común que exige evaluación y tratamiento en el recién nacido, y es además motivo frecuente de reingreso hospitalario durante la primera semana de vida⁽¹⁵⁾. El nivel elevado de bilirrubina en sangre, conocido como hiperbilirrubinemia, durante etapa neonatal puede ser de causa multifactorial cuya evolución varía dependiendo de varios factores ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la detección y así mismo su tratamiento han presentado cambios positivos con el paso de los años a consecuencia de los avances tecnológicos e innovaciones.

A nivel mundial la hiperbilirrubinemia está presente en más del 50% de los recién nacidos de término y en el 80% de los pretérmino durante los primeros días de vida y durante estos últimos años se hace uso de pruebas de laboratorio, así como también equipos que son capaces de realizar la detección inmediata y el tratamiento eficaz ⁽¹⁵⁾. La prueba de laboratorio universal y clave es la detección de nivel de bilirrubina en sangre no obstante se viene realizando análisis de sangre de cordón umbilical para una detección temprana principalmente en pacientes con factor de riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia antes de las 24 horas de vida que con frecuencia se presenta en recién nacidos con incompatibilidad sanguínea⁽⁸⁾. De esta manera, los resultados obtenidos determinarán la decisión de iniciar un tratamiento oportuno y efectivo que logre mejorar las condiciones de vida y reducir la cantidad de pacientes con secuelas irremediabiles.

Estudios nacionales coinciden sobre la importancia de la detección cada vez más temprana de niveles de bilirrubina, ya que existe evidencia de las graves secuelas y complicaciones que se puede presentar en pacientes cuyos niveles hiperbilirrubinemia no son controlados o tratados de manera oportuna.

En el Perú, los hospitales que tienen un servicio de Neonatología requieren de un laboratorio que detecte niveles de bilirrubina en sangre y posteriormente hacer un seguimiento estricto pre y post inicio de tratamiento indicado⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾.

De los procedimientos terapéuticos la fototerapia es el método de inicio y el más utilizado, antes de decidir por un procedimiento invasivo. Con este método se trata de controlar la velocidad de aumento y una disminución sostenida de niveles de bilirrubina; pero se ha visto en otros casos que una vez disminuido estos niveles se evidencia que existe un rebote o nuevo aumento de niveles de bilirrubina que obligan a mantener el tratamiento o reiniciarlo⁽¹¹⁾.

La decisión de continuar o terminar el uso de la fototerapia se basa en escalas que correlacionan niveles séricos de bilirrubina con la edad postnatal. Sin embargo, estas situaciones generan dudas o incógnitas sobre cuál sería el nivel de bilirrubina, o el rango necesario por debajo del rango de Fototerapia, indicado para decidir suspender el tratamiento sin riesgo a que se presente un nuevo aumento que obligue a iniciar nuevamente esta terapia prolongando así el tiempo hospitalario en los pacientes.

A nivel Nacional el Instituto Nacional Materno Perinatal, considerado el centro de salud de referencia perinatal a nivel nacional donde se atienden a más de 10 000 partos al año y se hospitaliza a aproximadamente 4000 recién nacidos al año⁽²⁵⁾, cuenta con los profesionales adecuados y equipos necesarios para manejar esta patología frecuente que enfrenta el neonato entre otras. Ante esta gran población es frecuente estar frente a un escenario en donde los niveles de bilirrubina se encuentran por niveles superiores a los recomendados.

Esta alteración metabólica de la bilirrubina, efecto o no de la prematuridad o de la incompatibilidad sanguínea, se maneja y se hace seguimiento en base a la variación cuantitativa de los niveles de bilirrubina en sangre. No existe un consenso actual en el que un rango mínimo específico de bilirrubina sea el parámetro utilizado para dar por terminado el tratamiento de fototerapia. Sin embargo, hay factores importantes que se toman en cuenta en el paciente y que influyen en la variación positiva o negativa de estos niveles de bilirrubina en sangre. Si se determinara la frecuencia de estos factores en pacientes que no

logran controlar y mantener sus niveles de bilirrubina en rangos no tóxicos, se podría definir el rango mínimo necesario para evitar un rebote de estos niveles.

1.2 Formulación del problema

¿Está la incompatibilidad sanguínea asociada al rebote de hiperbilirrubinemia sérica en recién nacidos que recibieron fototerapia en el instituto nacional materno perinatal durante el periodo 2020-2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Comprobar si los recién nacidos con incompatibilidad sanguínea (de grupo sanguíneo y/o factor Rh) tienen mayor probabilidad de presentar un rebote de sus niveles de bilirrubina sérica luego de haber recibido fototerapia como tratamiento inicial

1.3.2 Objetivos específicos

Identificar en recién nacidos con incompatibilidad sanguínea los rangos de variación de hiperbilirrubinemia luego de tratamiento con fototerapia

Identificar el rango del nivel de bilirrubina post fototerapia y previa a la aparición de rebote de hiperbilirrubinemia.

Determinar la variación de incompatibilidad sanguínea con mayor probabilidad de rebote de hiperbilirrubinemia.

1.4 Justificación

1.4.1. Importancia

La hiperbilirrubinemia, en sus diferentes niveles de manifestación, es una patología muy común y por consiguiente muy estudiada a lo largo de los años. La importancia de tratar esta patología radica en el alto riesgo de daño neurológico-sensorial ante la exposición de niveles altos de bilirrubina en sangre en el recién nacido en sus primeros días de vida. El uso de la fototerapia es la terapia de primera línea que además de haber sido estudiada para su uso actual también se tiene conocimiento de su acción sobre la bilirrubina siendo un método menos invasivo e inocuo para el recién nacido, y es por esa razón que los

estudios realizados confirman y prueban su efectividad y de esta manera fomentan el desarrollo de nuevos métodos que potencien el efecto terapéutico. El problema de hiperbilirrubinemia se basa principalmente en el potencial daño neurológico que se puede llegar a acontecer, siendo la población más vulnerable los recién nacidos que no han logrado aún una maduración completa de sus sistemas y/o presentan una variación hematológica al nacimiento que los predispone a este problema metabólico. El motivo por el cual me lleva a investigar a este grupo de neonatos se centra en que esta población representa el mayor porcentaje de recién nacidos más vulnerable y con mayor estancia hospitalaria puesto que se presenta, durante su hospitalización, otras complicaciones que en su mayoría se encuentran asociadas a otras comorbilidades.

El identificar un rango de bilirrubina adecuado y con el cual nos permita tomar la decisión de suspender una fototerapia sin miedo a una posible rebote igual o mayor al nivel anterior beneficiará a los pacientes en reducir su estancia hospitalaria y por ende aumentará el tiempo de apego y vínculo materno considerando que a la misma vez ese vínculo es indispensable para promover una lactancia materna adecuada a la cual todo recién nacido tiene derecho.

La detección de niveles de bilirrubina en ascenso en esta población y hacer un seguimiento de esta variación de niveles séricos es una de los objetivos que los especialistas deben cumplir para así disminuir la incidencia de daño o lesiones neurológicas permanentes, situaciones que genera en el paciente una incapacidad y limitación para su pleno desarrollo social, psicomotor, generando a su vez un problema de salud pública que puede evitarse con tratamientos que permiten un control y detección oportuna de la hiperbilirrubinemia.

Al lograr identificar este nivel óptimo de bilirrubinas ayudará a que las tomas de decisiones sean más asertivas con respecto a la terapia integral de la hiperbilirrubinemia disminuyendo de esta manera las posibles secuelas ya mencionadas.

Los resultados obtenidos se pueden aplicar para otro grupo de la población neonatal que presente otro factor asociado a una de las otras diversas causas de la hiperbilirrubinemia.

1.4.2. Viabilidad y factibilidad

El presente proyecto se basa en una investigación descriptiva transversal y la realización de este tiene como ventaja a la gran población neonatal que nace en el Instituto nacional materno perinatal con diversas patologías y comorbilidades, entre estas la incompatibilidad de grupo sanguíneo. Se solicitará el permiso correspondiente de las jefaturas del departamento de neonatología, así como también de la jefatura del servicio de cuidados intermedios neonatales, lugar donde se lleva a cabo la hospitalización y manejo de esta población de neonatos, para así tener acceso e identificación de Historias clínicas que cumplan con los criterios de inclusión determinados. También se cuenta con el recurso material indispensable y suficiente para el tratamiento primario de la hiperbilirrubinemia como son los dispositivos de fototerapia disponibles en cada servicio de cuidados intermedios neonatales.

1.5 Limitaciones

Las variaciones metabólicas, por las que pasa todo ser humano, son difícil de registrarlas en el preciso momento del cambio y son los exámenes de laboratorio los que nos ayudan a detectar las variaciones. El recién nacido presenta una serie de cambios adaptativos motivo por el cual es importante el seguimiento clínico y laboratorial para detectar cualquier anormalidad en la etapa de adaptación. Sin embargo, existen casos en los que estos cambios no se detectan a tiempo resultando en una mala evolución clínica o resolución de esta dependiendo de la capacidad adaptativa del paciente. El objetivo del estudio es detectar la variación del nivel de bilirrubina sérica, que luego de haber recibido tratamiento, presenta un nuevo aumento en pacientes con incompatibilidad sanguínea los cuales han mostrado tener mayor riesgo de esa variación. Para poder realizar una buena detección de realizará un adecuado seguimiento y análisis de datos laboratoriales en una cantidad considerable de pacientes, esperando así obtener datos correctos y verídicos.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Wang Yan et al. ⁽¹⁾ en el 2019, desarrollaron una investigación en China, de tipo retrospectivo y que incluyó como población de estudio a neonatos con hiperbilirrubinemia entre enero de 2015 y julio de 2018 con los criterios de inclusión: recién nacidos diagnosticados con hiperbilirrubinemia; 37 semanas de edad gestacional: 37-42 semanas; con diagnóstico hiperbilirrubinemia dentro de los 7 días de vida.

El estudio de tuvo como objetivo resumir las características epidemiológicas recientes de encefalopatía por bilirrubina y evaluar el papel de la relación bilirrubina-albúmina total en la bilirrubina neurotóxica. Encontraron que había una correlación positiva entre el nivel de la relación bilirrubina-albúmina y la encefalopatía por bilirrubina, pero no solo se describe la encefalopatía como potencial secuela de exposición a niveles elevados de hiperbilirrubinemia, sino también que el recién nacido puede desarrollar episodios de convulsiones.

Finalmente llegaron a la conclusión que el cociente bilirrubina-albúmina podría ser un predictor potencial del cociente bilirrubina-albúmina en pacientes neonatos.

Otro estudio en China, en el 2020, Zhang, F et al. ⁽²⁾ realizaron un estudio de tipo cohorte retrospectivo entre enero de 2015 y diciembre de 2018 de una población de 673 neonatos hospitalizados donde se incluyeron pacientes que tenían bilirrubina total sérica (BTS) ≥ 25 mg/dL, edad gestacional ≥ 35 semanas y edad de admisión de 14 días de vida.

El estudio determinó que la BTS, relación bilirrubina-albúmina (B/A) y la sepsis tienen una fuerte asociación con una encefalopatía aguda por bilirrubina (ABE) en recién nacidos a término o casi a término con hiperbilirrubinemia extrema. Con base en estos 3 predictores, idearon un puntaje de predicción para cuantificar la probabilidad de ABE. Entre los resultados encontrados resulta que los recién nacidos que tenían fases intermedias o avanzadas de ABE tienen un alto riesgo de desarrollar encefalopatía crónica por bilirrubina. De esta manera

este predictor sería una herramienta de ayuda para los médicos y padres a evaluar la necesidad de fototerapia o transfusión de intercambio sanguíneo.

Carlo D et al. ⁽³⁾ en el 2019, en Italia, realizaron un estudio prospectivo observacional, en una población de 105 recién nacidos que comenzaron la fototerapia a una edad promedio de 89 ± 37 h cuando la bilirrubina total sérica promedio fue $17,1 \pm 2,5$ mg / dL en el que los cambios en bilirrubina total sérica durante la fototerapia para la hiperbilirrubinemia no hemolítica se registraron en una cohorte de recién nacidos prematuros y a término tardíos. El estudio determinó que la Bilirrubina disminuyó durante la fototerapia y la diferencia entre la BT media y el umbral EXT aumentó progresivamente durante la fototerapia en recién nacidos prematuros y a término tardíos con hiperbilirrubinemia no hemolítica. Estos resultados apoyan la posibilidad de disminuir de manera segura el monitoreo de Bilirrubina total sérica durante fototerapia. Sin embargo, aún es una incógnita el momento exacto de cuando discontinuar la fototerapia aun cuando los niveles de bilirrubina no justifican el uso de fototerapia y más bien se usa como una prevención para un potencial rebote de estos niveles séricos.

Khurana R et al. ⁽⁴⁾ en la India, en 2019, realizaron un estudio de tipo prospectivo de Abril 2014 a marzo 2015, cuyo objetivo fue comparar los niveles de bilirrubina sérica a las 48 horas y 96 horas de vida en neonatos con y sin incompatibilidad ABO, incluyó neonatos de 34 semanas de gestación, con o sin incompatibilidad ABO (92 neonatos en cada grupo). Entre sus hallazgos encontraron que los recién nacidos prematuros tardíos y a término con y sin incompatibilidad ABO tienen niveles similares de bilirrubina y no aumentan el riesgo de hiperbilirrubinemia significativa y la hospitalización prolongada de estos recién nacidos parece innecesaria, en cambio los recuentos de reticulocitos de los bebés con incompatibilidad ABO fueron significativamente más altos que los de aquellos sin incompatibilidad. Al final del estudio mencionan que no pudieron encontrar estudios que describan la tendencia de los niveles de bilirrubina en recién nacidos con incompatibilidad ABO y cualquier factor de riesgo que predijera el desarrollo de hiperbilirrubinemia que amerite intervención.

Pearl W Chang et al. ⁽⁵⁾ en 2019, en EEUU-California, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en bebés nacidos entre los años 2012 – 2014

hospitalizados, de ≥ 35 semanas de edad gestacional, y en los cuales se le inicia fototerapia antes de los 14 días de vida. Investigan y formulan un modelo en base a 2 variables y el riesgo de rebote si la fototerapia se finaliza a 2mg/dl por debajo del umbral para el inicio de fototerapia.

Los resultados obtenidos de los 7048 niños tratados con fototerapia, el 4.6% tenía hiperbilirrubinemia de rebote. De esta manera la probabilidad de rebote después de detener la fototerapia a 2 mg/dL por debajo del umbral inicial fue del 2.5% para los bebés ≥ 38 semanas de EG y 10.2% para los RN con < 38 semanas de EG y en el caso de recién nacidos < 38 semanas de EG pueden necesitar fototerapia más prolongada debido a su mayor riesgo de rebote.

Eltatawy S et al. ⁽⁶⁾ en 2020, en Egipto, realizaron un estudio cohorte de tipo prospectivo que contó con 177 recién nacidos a término y cerca a término ingresados por hiperbilirrubinemia neonatal. El estudio tuvo como objetivo detectar el impacto de hiperbilirrubinemia neonatal severa sobre el desarrollo motor y mental y su evolución en el primer año de vida utilizando las escalas de desarrollo infantil de Bayley (BSID) II.

Los resultados obtenidos reflejaron que niveles de bilirrubina sérica total que oscilaron entre 10 y 63 mg / dL y las puntuaciones del score de BIND con rango de 0 a 7 a un año, se observó en 19 pacientes; 8 pacientes tenían kernicterus clásico, 3 tenían discapacidad auditiva aislada, 1 tenía retraso mental motor y leve grave y 7 tenían retardo motor leve. Por lo tanto, el estudio demostró que la duración de la exposición a la hiperbilirrubinemia afecta negativamente los puntajes del desarrollo neurológico; concluyendo de esta manera que el impacto de la hiperbilirrubinemia severa se observa principalmente sobre el deterioro motor y auditivo.

Wickremasinghe A et al. ⁽⁷⁾ realizaron en 2018, en EEUU- California, un estudio cohorte tipo retrospectivo de 25 895 recién nacidos de 35 o más semanas de gestación, con al menos 1 nivel de Bilirrubina sérica total de 0.1 a 3.0 mg / dL por debajo del umbral de fototerapia apropiado y sin exceder el umbral. El estudio tuvo como objetivo estimar la eficacia de la fototerapia para recién nacidos con hiperbilirrubinemia por debajo del rango de fototerapia durante la hospitalización para prevenir los reingresos para fototerapia, y para identificar predictores de

reingreso. Los resultados obtenidos fueron que los recién nacidos que recibieron alimentación con fórmula tuvieron menor ajuste probabilidades de reingreso para fototerapia en comparación con recién nacidos amamantados exclusivamente. Se concluyó que la fototerapia por debajo del umbral durante la hospitalización es eficaz en la prevención de reingresos para fototerapia, disminuyendo las probabilidades de tener un nivel de BTS igual o superior el umbral de fototerapia después del alta y de los pacientes recién nacidos readmitidos para fototerapia, el 11,5 % nunca tuvieron un nivel de BTS que alcanzara o excediera el umbral de fototerapia.

En Turquía, Aktas S et al. ⁽⁸⁾ en 2018, realizaron estudio de cohorte prospectivo en el que incluyó a 418 recién nacidos sanos con los criterios: edad gestacional de 37 semanas según la fecha de la última menstruación y medidas de puntuación de Ballard o ecografía fetal; Puntuaciones de Apgar ≥ 7 al 1 y 5 minuto de vida; y recién nacidos alojados con la madre. Los resultados fueron descritos fueron: en 17 recién nacidos se requirió fototerapia, el valor de corte de sangre de cordón umbilical para predecir la ocurrencia de la hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia fue de 1.67 mg / dL; de las variables de grupo sanguíneo, el nivel de bilirrubina de cordón umbilical, Test de coombs, el género y el modo de parto se asignaron como posibles factores de riesgo y que la variable de Grupo ABO, incompatibilidad Rh y nivel de bilirrubina de sangre de cordón umbilical aumentó el riesgo de requerimiento de fototerapia.

Tsujimae S et al. ⁽⁹⁾ en el 2018 realizó un estudio Japón de tipo observacional retrospectivo en el cual se recopilaron datos sobre recién nacidos diagnosticados con hiperbilirrubinemia de inicio temprano entre 2009 y 2016 en el Hospital General de Chibune. La investigación determinó que de una población de 76 recién nacidos a término, en veintisiete recién nacidos (36%) encontraron la causa (incompatibilidad de tipo sanguíneo ABO, policitemia y cefalohematoma). De esto, setenta (92%) recién nacidos solo tenían bilirrubina sérica total anormal y 5 (7%) tenían valores de bilirrubina sérica total y bilirrubina libre anormales. Solo 1 (1%) recién nacido con solo valores anormales de bilirrubina libre recibió fototerapia; llegando a la conclusión de que los recién nacidos aparentemente sanos con o sin pérdida de peso desarrollan hiperbilirrubinemia de inicio

temprano (dentro de las 48 horas de vida) y el criterio de tratamiento de fototerapia fue la bilirrubina sérica total.

Zhang L. ⁽¹⁰⁾ realizó un estudio en el 2018, en el cual se incluyó a todos los recién nacidos con convulsiones ingresados en el Centro Médico de Mujeres y Niños de Guangzhou, China desde enero de 2012 hasta enero de 2016 y cuyos criterios de inclusión específicos fueron una edad gestacional de 37 a 42 semanas, sin antecedentes de medicamentos anticonvulsivos y sin antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica u otros trastornos que pudieran afectar la función cerebral. En el estudio se analizaron las características del EEG de las convulsiones en recién nacidos con y sin hiperbilirrubinemia neonatal grave. Los resultados obtenidos fueron: De la población total, 931 pacientes tenían un nivel de bilirrubina sérica total (BST) de 340 a 425 $\mu\text{mol} / \text{L}$, de los cuales solo 2 tuvieron convulsiones; de los 28 pacientes con hiperbilirrubinemia grave y convulsiones, 26 tuvo convulsiones que se originaron en el lóbulo temporal y / u occipital. Con estos resultados se concluyó que la hiperbilirrubinemia neonatal grave puede inducir selectivamente convulsiones del lóbulo temporal y occipital.

Pearl W Chang et al. ⁽¹¹⁾ realizó en el 2016 en EEUU- California, un estudio de cohorte retrospectivo en recién nacidos ≥ 35 semanas los cuales recibieron fototerapia antes de los 14 días de vida y en los que se definió rebote de Bilirrubina sérica al retorno de la Bilirrubina, en rango de fototerapia, utilizando una fórmula de regresión logística con la que idearon y validaron un puntaje de predicción.

Con los resultados obtenidos demostraron que la probabilidad de hiperbilirrubinemia de rebote fue $<10\%$ con una puntuación <30 del score de predicción y un $<4\%$ de probabilidad en los recién nacidos que obtuvieron una puntuación <20 . La investigación concluyó que el riesgo de hiperbilirrubinemia de rebote se puede cuantificar en base a las variables incluidas en el score de predicción, siendo el mejor predictor la edad gestacional, la edad al inicio de la fototerapia y la bilirrubina total sérica en relación con el umbral del tratamiento al finalizar la fototerapia.

En el 2016, en Bélgica, Bart P et al. ⁽¹²⁾ realizó un estudio retrospectivo donde se investigó el valor predictivo de las pruebas de sangre del cordón umbilical para la hiperbilirrubinemia significativa con el objetivo de mejorar la predicción de hiperbilirrubinemia neonatal significativa y así optimizar protocolos de detección y el alta segura de los recién nacidos. Los resultados obtenidos en el estudio demostraron que la concentración media de bilirrubina de cordón umbilical fue significativamente mayor en caso de incompatibilidad ABO, test de antiglobulina directo de cordón umbilical (TAD) positivo, presencia de anticuerpos maternos contra glóbulos rojos, evaluación visual alarmante o hiperbilirrubinemia significativa. La investigación concluyó que el resultado combinado de bilirrubina de cordón umbilical, TAD y el análisis de grupo sanguíneo tuvo mayor desempeño clínico en comparación con los resultados individuales de estas variables y consideran que es un método confiable para predecir la gravedad de la hiperbilirrubinemia en los primeros 6 días de vida.

Bhutani V et al. ⁽¹³⁾ en EEUU, en el 2016, realizan un estudio en donde se incluyeron a recién nacidos sanos a término y prematuros tardíos con los criterios de inclusión: recién nacidos masculinos o femeninos con una edad gestacional ≥ 35 semanas y un peso al nacer ≥ 2000 g, edad posnatal de más de seis horas y < 6 días, y aquellos con consentimiento informado de los padres. El estudio prueba la capacidad de un novedoso monitor de monóxido de carbono tidal (ETCO, mediante las concentraciones de monóxido de carbono al final de espiración) para evaluar con precisión el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia en los recién nacidos. La investigación demostró que el riesgo de hiperbilirrubinemia no es independiente de la estratificación de ETCOc y que los pacientes en intervalos de ETCOc más altos son más propensos a niveles de alto riesgo de bilirrubina sérica. De esta manera confirman que las mediciones previas al alta de bilirrubina total junto con ETCOc se pueden usar como un índice del aumento de bilirrubina debido a la hemólisis concluyendo así que las mediciones casi simultáneas de ETCOc y la hiperbilirrubinemia identifican con precisión la hiperbilirrubinemia hemolítica.

En el 2015, en España, Corujo santana C et al. ⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio retrospectivo que contó con 796 recién nacidos con la condición de

hiperbilirrubinemia al nacer en los cuales se detectó hipoacusia. El estudio tuvo como objetivo establecer la relación entre la hiperbilirrubinemia neonatal como factor de riesgo para desarrollar hipoacusia neurosensorial.

En los resultados obtenidos el 4.39% presentaron hipoacusia, 51% hipoacusia de transmisión y el 17% eran hipoacusias neurosensoriales y de estos 3 con hipoacusia profunda bilateral. La conclusión que se llegó fue que el porcentaje de niños con diagnóstico de hipoacusia neuosensorial es superior a la esperada en la población general y que de los diagnosticados de hipoacusias neurosensoriales ninguno presentó niveles de bilirrubina indirecta en sangre \geq 20 mg/dl, el 47% tenían solo la hiperbilirrubinemia al nacer como factor de riesgo mientras que el 53% evidenciaba otro factor de riesgo auditivo asociado.

En el 2005, Kaplan et al.⁽²⁴⁾ en Israel, realizaron una encuesta clínica prospectiva en 226 recién nacidos sanos a término y casi a término que fueron tratados con fototerapia en el Centro Médico Shaare Zedek desde enero de 2001 hasta septiembre de 2002 y a quienes se les realizaron determinaciones de bilirrubina total en plasma (PTB) posteriores a la fototerapia 24 horas después de la interrupción de esta. Determinaron el tamaño muestral suponiendo un número igual de neonatos con condiciones hemolíticas y no hemolíticas, una tasa de rebote del 15 % en el grupo hemolítico y una tasa del 5 % en el grupo no hemolítico, con una potencia de 0,8 y un valor alfa de 0,05, estimando un muestra de 160 pacientes para comparar a los bebés con mayor hemólisis con los que no la tenían. En el estudio demostraron que el rebote se produjo en el 13,2 % de los recién nacidos y superó los 342 mmol/l, un nivel de bilirrubina preocupante en pacientes con hemólisis; y que además determinaron que estaban en mayor riesgo los bebés prematuros o aquellos con una prueba de Coombs directa positiva y que había mayor riesgo asociado en quienes se instituyó la fototerapia dentro de las primeras 72 horas de vida. Por lo tanto, concluyeron que ocurrir un rebote de bilirrubina neonatal post-fototerapia a niveles clínicamente significativos, en especial en casos de prematuridad, prueba de Coombs directa y tratados (72 horas).

2.2 Bases teóricas

Hiperbilirrubinemia

La hiperbilirrubinemia es uno de los signos clínicos más frecuentes de la vida, particularmente en el periodo neonatal, que está presente en más del 50% de los recién nacidos a término y en el 80% de los recién nacidos prematuros durante los primeros días de vida ⁽²⁰⁾. Esta manifestación clínica se vuelve patológica cuando el nivel de bilirrubina sobrepasa el percentil 95 para la edad en menos de 24 horas de vida y además es considerada una de las causas más frecuentes de hospitalización en el periodo neonatal ⁽¹⁸⁾. En la mayoría de los casos es un evento fisiológico que no requiere tratamiento, pero en determinadas condiciones la hiperbilirrubinemia puede producir un daño grave e incluso permanente a nivel del sistema nervioso central, y es por esta razón que es importante identificar esta condición para intervenir y prevenir estas consecuencias ⁽¹⁴⁾.

Pese a que esta patología ha sido estudiada es incluso actualmente es un desafío el abordar esta patología, diferenciar las causas fisiológicas de las patológicas, la variabilidad en precisar la estimación clínica de la bilirrubinemia, el momento indicado para solicitar el nivel de bilirrubina en sangre y la aún escasa evidencia sobre los límites de corte para el tratamiento tanto en su inicio como la decisión de sus suspensión (en el caso de la fototerapia), en especial en casos de un recién nacido enfermo o prematuro.

La bilirrubina proviene de una degradación de la ferriprotoporfirina XI por la heme-oxigenasa, dado por el catabolismo de la hemoglobina de los eritrocitos y por la destrucción de productos de la eritropoyesis inefectiva y fuentes no hemoglobínicas. Posteriormente se oxida a biliverdina, por acción de la heme-oxigenasa, a bilirrubina indirecta (no conjugada) que es liposoluble y por ende puede atravesar membranas celulares.

En la vida fetal la bilirrubina es metabolizada principalmente por el hígado materno luego de atravesar la placenta, a diferencia en la vida neonatal esta función debe ser asumida por el hígado del recién nacido. Posteriormente esta bilirrubina es transportada, unida a la albúmina, hacia el hígado donde es

captada por una proteína que la introduce dentro del hepatocito para su posterior conjugación con el ácido glucurónico, por acción de la enzima glucuronil transferasa, formando así la bilirrubina directa que es hidrosoluble y por ende no atraviesa las membranas celulares. Esta bilirrubina conjugada se excreta en forma activa a través de la membrana del hepatocito hacia la vía biliar que la transportará hacia el tracto intestinal donde es transformada en urobilinógeno por acción bacteriana, de esta manera es eliminada en las deposiciones. Sin embargo, una parte de esta es desconjugada del ácido glucurónico, por acción de la enzima beta-glucuronidasa en el intestino, y será reabsorbida a la circulación realizando el proceso conocido como la circulación enterohepática. Pero si la cantidad de bilirrubina indirecta (no conjugada) liposoluble supera la capacidad de transporte de la albúmina, ya sea por su aumento excesivo, albúmina disminuida o factores que debiliten su unión; aparece la bilirrubina libre, la cual es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica causan así el potencial riesgo de daño al sistema nervioso central.

Causas ⁽¹⁴⁾

La ictericia fisiológica es la causa de aproximadamente el 60% de los casos en los recién nacidos a término. Aparece aproximadamente desde las 36 horas y con una progresión cefalocaudal lenta, alcanzando un pico máximo entre los 3 y 5 días que en su mayoría no supera los 12 a 15 mg/dl, no presenta síntomas asociados y siempre de predominio indirecto.

La ictericia patológica es presentada en aproximadamente el 6% de los recién nacidos. Es característico que se presente antes de las 24 horas de vida, se presentan otros síntomas asociados, existe un aumento sobre 5mg/dl diarios, es de predominio directo o dura más de una semana en el recién nacido a término y más de 2 en el prematuro. Este tipo de hiperbilirrubinemia requiere estudios y tratamiento, y además puede tener causas hemolíticas o no hemolíticas.

Dentro de las causas hemolíticas encontramos una de las causas más frecuente de este tipo de patología: Incompatibilidad de grupo clásico ABO y la incompatibilidad Rh.

La incompatibilidad de grupo ABO ocurre cuando la madre tiene grupo 0 y el recién nacido grupo AII o BIII, y la madre se sensibiliza produciendo anticuerpos

anti-A o anti-B, siendo el tipo IgG los anticuerpos que atraviesan la placenta y que finalmente producen la enfermedad en el recién nacido. Se ha descrito que en un 20% de los embarazos tiene incompatibilidad teórica 0-A u 0-B, otro porcentaje cerca del 20% de los recién nacidos se sensibiliza y presenta una hiperbilirrubinemia importante, siendo un antecedente importante un hermano previo con enfermedad hemolítica. La presentación clínica es la presencia de ictericia dentro de las primeras 24 horas con ascenso rápido y que al examen físico se evidencia hepatoesplenomegalia y palidez. Otros estudios de laboratorio se encuentra la presencia de un test de Coombs directo (+), con una sensibilidad del 40% al 50%, que certifica la existencia de sensibilización, indicando esto una mayor severidad determinada por el nivel de Bilirrubina y su velocidad de ascenso. El hemograma puede mostrar la presencia de microesferocitos y signos de hemólisis, con recuento de reticulocitos >6% en <72 horas. Estos signos de severidad determinan además la necesidad de tratamiento.

La incompatibilidad Rh ocurre cuando la madre de Rh (-) y en recién nacido es Rh (+), determinado por el antígeno D del grupo Rh. Ante la exposición de la sangre materna a la sangre fetal genera una producción de anticuerpos tipo IgG que se unen al glóbulo rojo del recién nacido formando un complejo que es secuestrado en el bazo y en sistema reticuloendotelial donde finalmente es destruido. La presentación clínica se manifiesta como anemia, bilirrubina no conjugada elevada con eritropoyesis compensatoria y puntos de eritropoyesis extramedular, determinando esto la aparición de hepatoesplenomegalia. Dependiendo de la severidad se puede encontrar palidez, ictericia precoz, ante una falla hepática importante se puede presentar hipoalbuminemia con la consiguiente disminución de la presión osmótica, edema generalizado, falla cardíaca e hidrops fetal.

Dentro de las causas no hemolíticas por lo cuales existe el aumento de niveles de bilirrubina pueden ser por el aumento de la circulación enterohepática produciendo una ictericia asociada a la falta de alimentación por leche materna o deshidratación, o por algún tipo de obstrucción del tracto gastrointestinal donde se produce mayor reabsorción enterohepática. Una mayor producción de

bilirrubina puede deberse a una mayor masa de eritrocitos llamada Poliglobulia o a un proceso de reabsorción destrucción de los glóbulos rojos en lesiones traumáticas y/o hemorrágicas.

Otras causas asociadas a la hiperbilirrubinemia son la prematuridad que implica la inmadurez de los distintos procesos del metabolismo de la bilirrubina, ser hijo de madre diabética, causas endocrinológicas o trisomías asociadas como el síndrome de Down.

Tratamiento ^(14,17,19)

Antes de tomar la decisión sobre la terapia indicada, no enfrentamos a la incertidumbre de determinar la verdadera causa de la hiperbilirrubinemia sérica e incluso identificar si existe un factor de riesgo que puede producir daño a nivel cerebral. El tratamiento dependerá del valor de la bilirrubina de acuerdo a la edad del recién nacido y compararlo en tablas donde dependiendo el valor obtenido, y/o algún tipo de riesgo del recién nacido, recomiendan un tipo de tratamiento sea la fototerapia o exanguinotransfusión. La Academia Americana de Pediatría, publica en el 2004, gráficos orientadores para el manejo en recién nacidos sobre 35 semanas de edad gestacional que, si bien tiene la desventaja de no tener validación para estudios prospectivos, son utilizadas ampliamente. Otros gráficos orientadores ampliamente utilizados son las curvas de la GUIA NICE para el manejo de la hiperbilirrubinemia los cuales muestran los rangos de bilirrubina que indican el inicio de tratamiento adecuado necesario para el recién nacido de acuerdo con la edad gestacional y al tiempo de vida, que a diferencia de los gráficos de la AAP se expresa el nivel de bilirrubina en micromoles por litro (**Ver Gráfico 1**).

La fototerapia, técnica usada desde el año 1950, tiene como mecanismo la entrega de energía como fotones que son absorbidos por las moléculas de bilirrubina en la piel y tejido subcutáneo, produciéndose una reacción de foto isomerización de la bilirrubina, posteriormente transformándola en productos no tóxicos (como lumirrubina), eliminándose luego por la vía biliar y en menor grado por vía urinaria. Un equipo estándar consiste en una caja con 6 a 10 tubos fluorescentes de 20 watts cada uno, que se colocan a una distancia de 30 cm del niño, dando una irradiación de 8 a 10uW/cm². Se recomienda que los

pacientes deben cambiarse de posición cada 2 a 4 horas para aumentar la superficie corporal expuesta y si se usa la luz blanca, esta no debe estar a menos de 30cm para evitar quemaduras o lesiones. En resumen, la efectividad de la fototerapia dependerá de: La dosis de luz por cm^2 de superficie corporal (irradiancia: mínimo $5 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ y máximo de 30 a $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2$), la superficie corporal expuesta, la distancia de la fuente de luz (luz blanca menos de 30 cm y luz azul de 15 a 20 cm de acuerdo con la necesidad) y del espectro de luz.

Se hará uso de fototerapia intensiva cuando el nivel de bilirrubina este a menos de $2\text{mg}/\text{dl}$ de la curva de indicación de exanguinotransfusión o mayor de $20\text{mg}/\text{dl}$, de esta manera se alcanza una irradiancia de $> 20 \mu\text{W}/\text{cm}^2$. Esta técnica se puede alcanzar con el uso de fuentes de luz dobles o triples, aumentar la superficie corporal, menor distancia entre fuente de luz y paciente.

Al iniciar este tratamiento de fototerapia como primera instancia, el otro problema al cual nos enfrentamos es la decisión del momento ideal para terminar el tratamiento y pensar en el alta del paciente ya que no existe un consenso de este escenario en específico. Normalmente se espera que se obtenga al menos una cifra menor a la inicial bajo la curva y existe recomendaciones como de la AAP que menciona se espere al menos dos valores bilirrubinemia bajo $11\text{mg}/\text{dl}$ en la hospitalización inicial y bajo $14\text{mg}/\text{dl}$ en caso de rehospitalización. Por otro lado, la NIH recomendando que el valor sea mayor o igual a $3 \text{mg}/\text{dl}$ inferior del límite de corte.

En un último estudio realizado por la AAP en el 2017 (8), publican un nuevo score con la finalidad de predecir el riesgo de rebote en recién nacidos que cursan su primera hospitalización por fototerapia luego de la suspensión de esta y predecir una rehospitalización. La interpretación del resultado al aplicar esta fórmula explica que un score bajo 20 implica un riesgo de rebote menor al 4%, mientras que con el valor de score sobre 30 el riesgo de rebote es mayor al 10%.

El uso de este score permitiría tomar la decisión de suspender la fototerapia de forma más segura y sin miedo a una alta posibilidad de rebote de niveles de bilirrubina sérica. No obstante, se sugiere realizar control a las 24 a 48 horas, según factores de riesgo, posterior a la suspensión de la fototerapia teniendo siempre presente la posibilidad de rebote (**Ver Gráfico 2**).

La Hiperbilirrubinemia que existe en el recién nacido prematuro (RN <36s) se presenta en más del 30% de los ingresos a la UCI, que además es una población vulnerable con un resultado neurológico adversos incluso a menores niveles de bilirrubina a diferencia de los recién nacido a término. Además, existe una relación indirecta entre la edad gestacional y la gravedad o posibles complicaciones; es decir a mayor prematuridad, mayor es la inmadurez de las diferentes fases del metabolismo de la bilirrubina. Por lo tanto, estos pacientes pueden llegar a presentar niveles mucho más altos y prolongados de bilirrubina en el periodo neonatal, y además un mayor daño neurológico con niveles bajos de bilirrubina. Es por este motivo que en esta población es más frecuente un mayor riesgo de neurotoxicidad y una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, no teniendo aún un valor exacto sobre el cual se inicia el daño y no presentarse como una clínica exacta, dada la inmadurez de la arquitectura enmascarado así los síntomas.

El inicio de fototerapia indicada en prematuros extremos o menores de 35 semanas no ha sido muy estudiada y no existe evidencia suficiente que demuestre el nivel exacto con el cual se produce el daño en el sistema nervioso central. Es por esto, que el manejo de esta población dependerá de cada unidad de Neonatología. Sin embargo, podemos estimar el inicio de fototerapia cuando los valores de bilirrubina total mayores al 0.5% del peso u optar por la exanguinotransfusión si el valor es mayor al 1% del peso en gramos.

Toxicidad

La toxicidad de la bilirrubina ocurre cuando esta pasa a través de la barrera hematoencefálica, este proceso patológico ocurre en presencia de la bilirrubina no conjugada libre (cuando esta sobrepasa la capacidad de unión a albúmina en casos de hemólisis, hipoalbuminemia) o al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (que ocurre en presencia de infección, asfixia, hipoxia tisular, shock, hipercapnia, inmadurez o hemólisis)¹⁴.

Cuando pasa la bilirrubina al sistema nervioso central puede causar necrosis tisular y alteración de la función mitocondrial neuronal con su inminente apoptosis. El daño neuronal es determinado por los siguientes factores:

Tiempo de exposición

Inmadurez del sistema nervioso central

Nivel de bilirrubina (no existe un valor exacto con el cual se inicia el daño, clásicamente se utiliza como valor de 20mg/dl, pudiendo ser menor en prematuros, y 25mg/dl en caso no existe factores de riesgo. Si existen estudios en donde los recién nacidos con nivel de bilirrubina > 30mg/dl desarrollan secuelas neurológicas).

Mayor cantidad de Bilirrubina libre

Barrera hematoencefálica dañada.

Las consecuencias de este daño neurológico pueden ser:

Neuropatía auditiva (hipoacusia en sus diferentes grados)

Encefalopatía bilirrubínica o kernícterus

2.3 Definición de términos básicos

Hiperbilirrubinemia: Cifra de bilirrubina total superior al percentil 95 en el nomograma horario específico de Bhutani.

Hiperbilirrubinemia de rebote: Retorno de la Bilirrubina sérica en rango de fototerapia post tratamiento.

Hiperbilirrubinemia no patológica: Concentración sérica total de bilirrubina mayor a 2mg/dl hasta 6-8mg/dl máximo en neonatos a término y en prematuros hasta 10-12mg/dl hasta los 5 días de vida y luego disminuye.

Hemólisis: Destrucción de la membrana del eritrocito que produce aumento de bilirrubina libre secundario a liberación de fragmentos de ácidos grasos libres, ambos compiten por los sitios de unión a la albúmina.

Encefalopatía bilirrubínica: Manifestación clínica del Kernicterus.

Kernicterus: Diagnóstico anatomopatológico de impregnación por bilirrubina en los núcleos basales (globus pallidus), núcleo subtalámico, hipocampo, sustancia negra, núcleos de pares craneales (motor ocular común, patético y vestibular, y cerebelo. Expresa decoloración amarilla y muerte neuronal.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H₀: La incompatibilidad sanguínea no está asociada al rebote de hiperbilirrubinemia sérica en recién nacidos que recibieron fototerapia en el instituto nacional materno perinatal durante el periodo 2020-2021

H₁: La incompatibilidad sanguínea está asociada al rebote de hiperbilirrubinemia sérica en recién nacidos que recibieron fototerapia en el instituto nacional materno perinatal durante el periodo 2020-2021.

3.2 Variables y su definición operacional

TIPO DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS Y SUS VALORES	MEDIO DE VERIFICACIÓN
V. INDEPENDIENTE	Edad gestacional	Número de semanas del RN al momento de nacer	Cuantitativa	Semanas	De razón	<37s: Recién nacido prematuro ≥37s: Recién nacido a término	Historia clínica neonatal
	Sexo	Características biológicas de cada individuo	Cualitativa	Género	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Historia clínica neonata
	Bilirrubina sérica	Nivel de bilirrubina total en sangre (mg/dl)	Cuantitativa	mg/dl	Numérica continua	Hiperbilirrubinemia en rango de fototerapia Hiperbilirrubinemia sin rango de fototerapia	Gráfico de recomendaciones de la AAP (2017) para fototerapia
	Incompatibilidad de GS	Mamá con sangre tipo O y RN con sangre tipo A, B o AB	Cualitativa	Grupo Sanguíneo	Nominal Policotómica	Tipo O Tipo A Tipo B Tipo AB	Historia clínica neonatal (resultado de laboratorio)
	Incompatibilidad de factor Rh	Mamá con sangre tipo Rh (-) y RN con sangre tipo Rh (+)	Cualitativa	Factor Rh	Nominal Dicotómica	Si: Presencia de incompatib. No: No incompatibilidad	Historia clínica neonatal (resultado de laboratorio)
V. DEPENDIENTE	Rebote de bilirrubina	Retorno de la Bilirrubina sérica en rango de fototerapia post tratamiento.	Cualitativa	Bilirrubina (mg/dl) en rango de fototerapia	Nominal Dicotómica	Si: Rebote de bilirrubina en rango de fototerapia No: No rebote de bilirrubina en rango de fototerapia	Historia clínica neonatal (resultado de laboratorio)

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Es un estudio de enfoque cuantitativo.

El tipo y diseño se presenta según los siguientes parámetros:

Según la intervención del investigador: Observacional

Según el alcance: Analítico

Según el número de mediciones de las variables: Transversal

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo

4.2 Diseño muestral

Población universo

Recién nacidos mayores de 35 semanas de Edad Gestacional con diagnóstico de Hiperbilirrubinemia Neonatal (CIE10: P59) en rango de fototerapia

Población de estudio

Recién nacidos mayores de 35 semanas de Edad Gestacional con diagnóstico de Hiperbilirrubinemia Neonatal (CIE10: P59) en rango de fototerapia hospitalizados en los servicios de la Unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Instituto Nacional Materno perinatal durante el periodo 2020-2021.

Criterios de elegibilidad

Como criterios de selección aplicados serán:

Criterios de inclusión:

Recién nacido a término o prematuro tardía (> 35 semanas de EG) sanos quienes recibieron fototerapia y a quienes se les realizaron control de bilirrubina total en sérica entre 24 horas (entre 12 y 36 horas) y 48 horas después de la interrupción de la fototerapia.

Criterios de exclusión será todo recién nacido:

- Mayor de 2 semanas de vida
- Menor de 35 semanas de EG
- Con patología asociada (sepsis temprana o tardía, cardiopatías, hepatopatía, neoplasia, endocrinopatía)
- Con tratamiento antibiótico y/ antoconvulsivante
- Con Nutrición parenteral

- Con deshidratación mayor del 10%
- Recién nacido que habiendo recibido fototerapia no cuenten con control de bilirrubina total sérica para su seguimiento.

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra requerido se determinó en base al estudio realizado en 2005, en Israel () en el cual la población incluida cumple también con los criterios de inclusión definidos en el presente estudio. Dicho esto, se definirá el tamaño de una muestra estadísticamente representativa haciendo uso del programa Epidat (versión 4.2).

[1] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:	
Población 1:	8,800%
Población 2:	51,700%
Razón entre tamaños muestrales:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	22	22	44

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).

Muestreo o selección de la muestra

Se utilizará la técnica de muestreo probabilístico aleatorio simple la cual se aplicará en la población de estudio que cumpla con los criterios de inclusión. La población de estudio se obtendrá a partir de la base de datos de Excel, previo permiso correspondiente, de la oficina de estadística del INMP de los años 2020 - 2021. Se asignará un número a cada paciente y a través un listado de números aleatorios generados por un ordenador, se designarán y escogerán los sujetos necesarios para completar el tamaño muestral requerido.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Al obtener la base de datos de las historias clínicas de recién nacidos hospitalizados en los servicios de cuidados intermedios Neonatales durante el año 2020-2021 serán seleccionadas las historias que cumplan los criterios de selección ya explicados. Mediante la técnicas de muestreo ya descrita se

procederá a coleccionar los datos a través de una ficha de recolección de datos en donde se tendrá registro del grupo sanguíneo y factor Rh del recién nacido y de la madre, Test de Coombs Directo, niveles de bilirrubina sérica de inicio y a la suspensión de fototerapia; así como también la detección de los casos con rebote de bilirrubina sérica, reflejando de esta manera la variación de bilirrubina séricas antes y luego de la fototerapia, así como también datos relevantes como edad gestacional de cada paciente.

Instrumentos de recolección y medición de variables

La recolección de datos se llevará a cabo a través de una ficha de recolección de datos la cual se divide en dos partes.

La primera parte se recolecta datos de afiliación (Nombre y apellido, EG, Fecha de nacimiento, Peso de nacimiento, Talla, PC, APGAR, sexo, Tipo de parto, Tipo de alimentación, Peso actual) y en la segunda parte se registran datos de laboratorio (Grupo sanguíneo y factor Rh del RN y de la madre, Test de Coombs directo, Nivel de Bilirrubina sérica de indicación de fototerapia, post fototerapia, Nivel de bilirrubina de rebote, tiempo de fototerapia instaurada). Todos los datos y variables reflejadas en la ficha de recolección, y las cuales son las variables de interés en el estudio para cumplir con los objetivos, se ubicarán durante la revisión de la historia clínica.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Una vez obtenidos los datos de las Historias clínicas se iniciará la tabulación de estos en cuadro de Excel ingresando las variables codificadas (Ver Anexos), posteriormente y según el tipo de variable analizada se emplearán los siguientes métodos y modelos de análisis :

Para la estadística descriptiva: Con los datos obtenidos de la variables cuantitativas se realizarán medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o coeficiente de variación).

La evaluación de la normalidad de las variables, y para un tamaño muestral < 50, se realizará a través del test Shapiro-Wilk.

Las variables que se analizarán serán: Tiempo de vida, edad gestacional, nivel de bilirrubina de inicio, nivel de bilirrubina a la suspensión de fototerapia, tiempo de fototerapia.

Para la estadística inferencial: El estudio contará con un 95% de confianza y con un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$. Las variables cualitativas (Incompatibilidad sanguínea, Rebote de bilirrubina) serán evaluadas con el test de Chi cuadrado (para variables cualitativas dicotómicas) y ,si hubiera la necesidad de categorizar las variables, serán corregido según test de Fisher. Para las variables cuantitativas, si estamos frente a una distribución normal, se analizarán con el test T de Student.

Los programas estadístico que se utilizarán serán:

Para la recolección de datos: Microsoft Excel y Word versión para Windows 11

Para el análisis de datos descriptivos: Programa estadístico SPSS versión 26.0

4.5 Aspectos éticos

En la actualidad, todo progreso científico o tecnológico busca aportar nuevos avances en la medicina que generan beneficios para las personas, pero conlleva también diversos dilemas éticos. Sin embargo, y gracias a la enunciación del Código de Nuremberg es que desde el año 1947 se tiene las medidas de protección necesarias para respetar la autonomía de los seres humanos que le permita la libertad de decidir y es obligación del investigador brindar la información completa a la persona que participaría en una investigación.

Cumpliendo con estas medidas de protección, y para cumplir el objetivo de la investigación, se tomará en cuenta las historias clínicas que cuenten con el consentimiento informado de procedimientos generales del servicio de cuidados intermedios del Servicio de neonatología del Instituto nacional materno perinatal, firmado por la madre o padre o apoderado del paciente.

CRONOGRAMA

PASOS	2021										
	Feb	Marz	Abrl	My	Jun	Jul	Agst	Sep	Oct	Nov	Dic
Redacción final del proyecto de investigación	x										
Aprobación del proyecto de investigación											
Recolección de datos						x	x				
Procesamiento y análisis de datos								x			
Elaboración del informe									x		
Correcciones del trabajo de investigación		x	x	x	x				x		
Aprobación del trabajo de investigación										x	
Publicación del artículo científico											x

PRESUPUESTO

CONCEPTO	MONTO ESTIMADO (soles)
Empastado de Anillado	50.00
Impresiones	30.00
Logística	20.00
Movilidad	300
Total	400

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Wang Y, Sheng G, Shi L, Cheng X. Increased serum total bilirubin-albumin ratio was associated with bilirubin encephalopathy in neonates. *Biosci Rep.* 2020 Ene 31; 40(1)
2. Zhang, F., Chen, L., Shang, S., & Jiang, K. A clinical prediction rule for acute bilirubin encephalopathy in neonates with extreme hyperbilirubinemia: A retrospective cohort study. 2020. *Medicine*, 99(9)
3. Dani C, Becciani S, Pratesi S. Changes in total serum bilirubin during phototherapy in late preterm and term infants with non-haemolytic hyperbilirubinemia. *Early human development.* 2019 Abril; 131: 41-44.
4. Khurana R, Batra P, Faridi M, Khan N. Revisiting ABO incompatibility as a risk factor for significant neonatal hyperbilirubinemia. *Trop Doct.* 2019; 49(3): 201-204.
5. Chang P, Newman T. A Simpler Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2019; 144(1): e20183712.
6. ElTatawy S, Elmazzahy E, El shennawy A, Madami H, Abou Youssef H, Iskander I. The spectrum of bilirubin neurotoxicity in term and near-term babies with hyperbilirubinemia: Does outcome improve with time?. *Early Hum Dev.* 2019; 140: 104909. [published online ahead of print, 2019 Nov 19].
7. Wickremasinghe A, Kuzniewicz M, McCulloch C, Newman T. Efficacy of Subthreshold Newborn Phototherapy During the Birth Hospitalization in Preventing Readmission for Phototherapy. *JAMA Pediatrics.* 2018 Feb 26; 172(4): 378-385.
8. Aktas S, Cogan C, Okmen Z, Gulec S. Is Cord Blood Bilirubin Level a Reliable Predictor for Developing Significant Hyperbilirubinemia?. *American Journal of Perinatology.* 2018 Junio 25; 36(3):317-321.
9. Tsujima S, Yoshii K, Yamana K, Fujioka K, Iijima K, Morioka I. Hyperbilirubinemia in Term Newborns Needing Phototherapy within 48 Hours

- after Birth in a Japanese Birth Center. *Kobe J Med Sci.* 2018; 64(1): E20-E25. [Published 2018 Sep 11].
10. Zhang L. Severe neonatal hyperbilirubinemia induces temporal and occipital lobe seizures. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0197113. [Published 2018 May 11].
 11. Chang P, Kuzniewicz M, McCulloch C, Newman T. A Clinical Prediction Rule for Rebound Hyperbilirubinemia Following Inpatient Phototherapy. *Pediatrics.* 2017; 139(3): e20162896.
 12. Peeters B, Geerts I, Mullen M, Micalessi I, Saegeman V, Moerman J. Post-test probability for neonatal hyperbilirubinemia based on umbilical cord blood bilirubin, direct antiglobulin test, and ABO compatibility results. *Europe Journal Pediatric.* 2016; 175(5): 651-657.
 13. Bhutani V, Srinivas S, Castillo M, Aby J, Wong R, Stevenson S. *Acta Padiatr.* 2016; 105(5): e189-e194.
 14. Corujo-Santana C, Falcón Gonzales J, Borkoski Barreiro S, Perez Plasencia D, Ramos Macías A. Relación entre hiperbilirrubinemia neonatal e hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2015 Nov - Dic; 66 (6): 326-331.
 15. Tapia IJ., Gonzáles MA. Neonatología. 4ta ed. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2019. 493-506.
 16. Eichenwald E., Hansen A., Martin C., Starl A. 8va ed. Philadelphia: Editorial Wolters Kluwer; 2017. 316.
 17. Gleason C, Juul S. Avery Enfermedades del recién nacido. 10ma ed. España. GEA consultoría editorial. 2018. 1198-1218.
 18. Wong R, Bhutani V. Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn: Interventions. [Internet] 2020. [Extraído el 1 de Marzo del 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-the-newborn-interventions>.
 19. Sanchez M, Leante J, Benavente I, Perez A, Rite S, Ruiz C et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la

- hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. *Anales de pediatría*. Noviembre 2017; 87 (5): 294.e1-294.e8.
20. Durán M, García J, Sanchez A. Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería universitaria*. 2015; 12(1): 41-45.
 21. Olusanya B, Kaplan M, Hansen T. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018
 22. Organización Mundial de la Salud (WHO). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
 23. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para fototerapia en RN normales (rangos según factores de riesgo) *Pediatrics* 2004, 114:297-316.
 24. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, Algur N, Bromiker R, Schimmel M S, Eidelman A I. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 2006;91:31-34.
 25. INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL. Boletín estadístico 2020. Oficina de Estadística e Informática. 104-114

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVO	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
<p>¿La incompatibilidad de grupo sanguíneo o factor Rh tienen un mayor riesgo de presentar rebote de niveles de bilirrubina sérica en recién nacidos del instituto nacional materno perinatal 2020-2021?</p>	<p>Comprobar si los recién nacidos con incompatibilidad de grupo sanguíneo o factor Rh tienen mayor riesgo de presentar rebote de sus niveles de bilirrubina sérica post tratamiento de fototerapia</p>	<p>Los recién nacidos con incompatibilidad de grupo sanguíneo o factor Rh presentan mayor riesgo de rebote de niveles de bilirrubina sérica.</p>	<p>Estudio observacional de tipo transversal retrospectivo</p>	<p>Recién nacidos mayores de 35 semanas de Edad Gestacional con o sin incompatibilidad de Grupo Sanguíneo y/o incompatibilidad de factor RH hospitalizados en los servicios de la Unidad de cuidados intermedios del servicio de Neonatología del Instituto Nacional Materno perinatal con el diagnóstico de Hiperbilirrubinemia Neonatal (CIE10: P59) durante el año 2020-2021. Se elaborará una ficha de recolección de datos para una muestra determinada.</p>	<p>Historia clínica neonatal</p>

Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

FECHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS							
DATOS DE FILIACIÓN							
NOMBRE Y APELLIDOS DE RN:					N° HC:		
FECHA DE NACIMIENTO:					EDAD (días):		
PESO DE NACIMIENTO (gr):							
PESO ACTUAL (gr):							
APGAR:			1"		5"		
EDAD GESTACIONAL:							
TIPO DE PARTO:			<input type="checkbox"/> EUTÓCICO		<input type="checkbox"/> CESÁREA		
SEXO:			<input type="checkbox"/> MASCULINO		<input type="checkbox"/> FEMENINO		
TIPO DE DIETA:			<input type="checkbox"/> LM	<input type="checkbox"/> FÓRMULA LÁCTEA		<input type="checkbox"/> EV	
DATOS DE LABORATORIO							
GRUPO SANGUÍNEO (RN):			<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> AB	
GRUPO SANGUÍNEO (MATerno)			<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> AB	
FACTOR RH (RN):			<input type="checkbox"/> POSITIVO		<input type="checkbox"/> NEGATIVO		
FACTOR RH (MAT):			<input type="checkbox"/> POSITIVO		<input type="checkbox"/> NEGATIVO		
HEMOGLOBINA (RN):				HCTO (RN):			
RETICULOCITOS (RN):				TCD:	<input type="checkbox"/> POSITIVO	<input type="checkbox"/> NEGATIVO	
BILIRRUBINA SÉRICA (de inicio) mg/dl:							
BILIRRUBINA SÉRICA (al suspender) mg/dl:							
NIVEL DE BILIRRUBINA DE REBOTE mg/dl:							
TIEMPO DE FOTOTERAPIA 2° (min):							
REBOTE DE BILIRRUBINA:			<input type="checkbox"/> SI			<input type="checkbox"/> NO	

Tabla de codificación de variables

VARIABLE	CATEGORÍA	CÓDIGO PARA BASE DE DATOS
SEXO	MASCULINO	1
	FEMENINO	2
HIPERBILIRRUBINEMIA	RANGO DE FOTOTERAPIA	1
	NO RANGO DE FOTOTERAPIA	2
EDAD GESTACIONAL	PREMATURO TARDÍO	1
	A TÉRMINO	2
INCOMPATIBILIDAD DE GRUPO	SÍ	1
	NO	2
INCOMPATIBILIDAD DE FACTOR RH	SÍ	1
	NO	2
HIPERBILIRRUBINA DE REBOTE	SÍ	1
	NO	2

Gráficos

Gráfico 1: Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para fototerapia en RN normales (rangos según factores de riesgo).⁽²³⁾

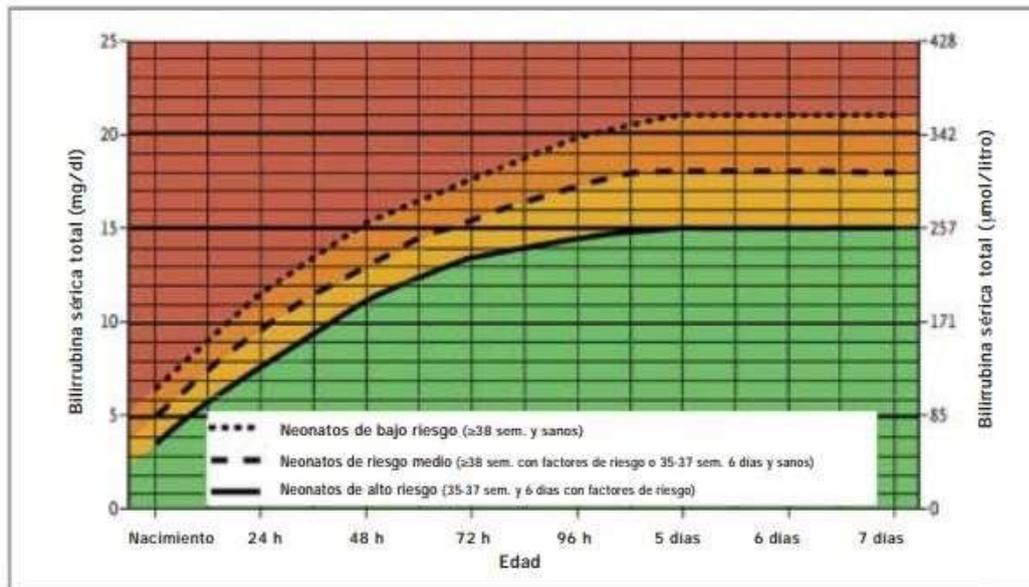


Gráfico 2: Score de predicción de rebote de bilirrubina⁽⁸⁾

SCORE:

$15 \text{ si EGS } \geq 38 \text{ss} - 7x (\text{edad de inicio de FT}) - 4x (\text{valor de bilirrubina de indicación de FT por AAP} - \text{valor de bilirrubina al suspender FT}) + 50$

FT: fototerapia, EG: edad gestacional