



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES  
ASOCIADAS A KERNICTERUS EN NEONATOS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: JESSIE MARIE GONZÁLEZ GUERRERO**

**DIRECTOR: VÍCTOR MIGUEL CRESPO REGALADO**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS A  
KERNICTERUS EN NEONATOS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: JESSIE MARIE GONZÁLEZ GUERRERO**

**DIRECTOR: DR. VÍCTOR MIGUEL CRESPO REGALADO**

**AZOGUES - ECUADOR**

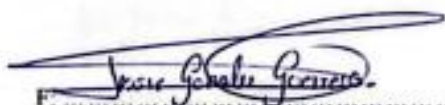
**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Jessie Marie González Guerrero** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302596879. Declaro ser el autor de la obra: "Factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernicterus en neonatos", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 22 de noviembre de 2023



**Jessie Marie González Guerrero**

C.I. 0302596879

## CERTIFICACIÓN DEL TUTOR / DIRECTOR

Dr. Víctor Miguel Crespo Regalado

**DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA**

De mis consideraciones:

Certifico que el presente trabajo denominado: **Factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernicterus en neonatos**, realizado por **Jessie Marie González Guerrero** con documento de identidad: **0302596879** previo a la obtención del título de médico/a ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica, por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 22 noviembre de 2023



Dr. Víctor Miguel Crespo Regalado  
**Email:** [vmcrespor@ucacue.edu.ec](mailto:vmcrespor@ucacue.edu.ec)  
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA CAMPUS  
AZOGUES

II

## **DEDICATORIA**

*“Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad.”*

*(Platón)*

A Dios, quien ha sido el gestor y mentor de este gran logro e iluminar y encaminar cada paso de este trayecto.

A mis abuelos, Gricelda Guillen y Ariolfo Guerrero (+) porque han sido y serán siempre un ejemplo incuestionable de fortaleza, integridad, sabiduría y responsabilidad.

A mi madre, mejor amiga y confidente Sonia Guerrero quien con su amor, paciencia y esfuerzo me ha permitido llegar a cumplir hoy un sueño e inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía.

A mi padre, Diego González por su apoyo y amor infinito durante esta travesía universitaria, este logro se lo dedico a su esfuerzo y dedicación diaria por forjar el futuro de sus hijos y ser fuente de inspiración y dedicación en cada meta alcanzada.

A mis hermanos Jonathan y Geovanna me han acompañado en las buenas y en las malas, han estado para escuchar mis dramas, mis locuras y sé que puedo confiar en ustedes más que en nadie en este mundo. Son mi ángel de la guarda.

Por su amor inquebrantable y apoyo incondicional les dedico este proyecto y sueño alcanzado.

## AGRADECIMIENTO

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por guiar mis pasos y brindarme sabiduría para culminar mi etapa de formación profesional.

Al apoyo incondicional de mis padres por asumir su rol con amor, responsabilidad y guiarme siempre por el camino correcto.

Mi querida madre no hay suficientes palabras en la tierra para expresar todo el amor y gratitud que siento por ud, desde el momento de mi nacimiento ha sido mi brújula, su apoyo inquebrantable, sus cuidados y sacrificios todo eso me ha moldeado y ha hecho de mi lo que soy hoy, su amor siempre ha estado presente, me ayuda a superar los altibajos de la vida, en su presencia encuentro consuelo y comprensión, su sabiduría y sus consejos me han enseñado cosas muy importantes sobre la vida, el amor y la resiliencia; su confianza en mi me ha impulsado a ser realmente yo mismo, ha sido mi roca en momentos de incertidumbre, mi mayor fan en mis victorias y mi hombro fuerte cuando me sentía abrumada. Su amor es incondicional y sin límites siempre ha estado allí para escuchar, comprender y brindar consejos de oro que me han orientado por el camino correcto.

En cada etapa de mi vida llevo tus enseñanzas y amor conmigo, por haberme formado como una mujer de bien, por ser la mujer que me dio la vida y me enseñó a vivirla, gracias por ser el ejemplo de mujer, madre e hija.

A mi padre por el valor y el coraje que ha tenido para levantarse ante cualquier adversidad, por las enseñanzas brindadas y darme ánimos siempre, no tengo palabras para agradecer su amor, cariño y apoyo, espero ser portadora de alegrías y orgullo como respuesta al esfuerzo y lucha diaria. Muchas gracias papi.

A mi abuelita sus oraciones y cariño de madre han sabido traer sabiduría, alegría, calidez y amor a mi vida, gracias por cuidar de mí, ser ejemplo de lucha, superación diaria, mi apoyo y acompañarme en todo este trayecto.

A mi abuelito creo que nunca le agradecí lo suficiente, hoy sus oraciones se hicieron realidad, se que sigue y guía mis pasos desde allí arriba y que en cada momento difícil se manifestaba de una manera extraordinaria, me enseñó a ser mejor persona, su ejemplo de perseverancia, fuerza y dedicación a su familia, siempre quedara sellado en mi corazón.

Su recuerdo en mí será imborrable. Me quisiste desde que nací, pero yo te querré toda mi vida, te amo y te extraño cada día de mi vida.

A mi hermano gracias por estar ahí para mí, en ocasiones fuiste un gran amigo y en otras, el más severo de los padres, gracias por tomar mi mano y acompañarme en el camino de la vida, tus sabias enseñanzas me han ayudado a enfrentar la vida y cumplir mis sueños, gracias por creer en mí siempre.

A mi hermana no pude tener el milagro de la vida reflejada en una persona tan pequeña y de corazón tan noble como tú, a tu corta edad eres paz y alegría en mi vida, gracias por ser mi apoyo, amiga y compañera.

A Fabricio Rodríguez, tu apoyo ha sido invaluable y un simple gracias no incluye toda la gratitud y el amor que puedo sentir hacia ti, gracias por ser luz en los momentos más oscuros y mi mejor amigo en los momentos más felices, agradezco tu amor incondicional, paciencia, comprensión y apoyo. Gracias por escucharme, por ser mi confidente, compañero de vida y apoyo incondicional en todo momento.

A Mayra Pesantez y Karen Bermeo su amistad ha traído a mi vida anécdotas y momentos inolvidables, gracias por ser una amiga tan incondicional y por estar siempre a mi lado, espero que nuestra amistad siga fortaleciéndose con el tiempo y que podamos seguir compartiendo muchos momentos juntas, me han demostrado el significado de la amistad verdadera. Su amistad es de las cosas que atesoro y agradezco en mi vida las quiero mucho.

A Joselyn por su cariño, tiempo y momentos compartidos; del cual formamos un lazo de amistad y unión que perdurara por siempre.

A todos aquellos que compartieron conmigo sus conocimientos a lo largo de mi educación universitaria y que contribuyeron en mi formación académica y profesional.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Víctor Miguel Crespo Regalado, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

## **Factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernicterus en neonatos**

Jessie Marie Gonzalez Guerrero, Víctor Miguel Crespo Regalado

Universidad Católica de Cuenca, [jmgonzalezg79@est.ucacue.edu.ec](mailto:jmgonzalezg79@est.ucacue.edu.ec)

### **1. RESUMEN**

**Introducción:** Alrededor del 60 % de los recién nacidos sanos a término desarrollarán ictericia reconocible, en este caso se puede esperar que la concentración sérica de bilirrubina total (STB) sea de al menos 5 a 7 mg/dl, en la mayoría de los casos, la STB no excederá el rango fisiológico, pero ocasionalmente puede elevarse a niveles muy altos y representar una amenaza para el recién nacido al ingresar a los tejidos del sistema nervioso central, causando así kernícterus o encefalopatía por bilirrubina. **Objetivo general:** Analizar los factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernícterus en neonatos mediante una revisión sistemática. **Metodología:** Estudio no experimental, descriptivo que reporten factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernícterus en neonatos, desde 2018 al 2023, en los idiomas inglés, español basado en el método PRISMA 2020. **Resultados:** Se escogieron 35 artículos para el análisis, en donde encontramos que la incidencia estimada de hiperbilirrubinemia grave (definida como BTS >25 mg/dL o 428 micromol/L) varía a nivel mundial, oscilando entre aproximadamente 10 y 40 por 100 000 nacidos vivos. El factor de riesgo más importante de la neurotoxicidad es la gravedad y la duración de la exposición a la bilirrubina. El riesgo es mayor con BTS  $\geq$ 30 mg/dL (513 micromol/L). La principal consecuencia de la hiperbilirrubinemia neonatal grave es un espectro de lesiones neurotóxicas denominadas trastornos neurológicos inducidos por bilirrubina. El espectro clínico varía desde hallazgos sutiles hasta discapacidad permanente grave. **Conclusiones:** Los niveles elevados de bilirrubina ocurren en casi todos los recién nacidos y pueden presentarse con ictericia visible, los neonatos con hiperbilirrubinemia grave (BTS >25 mg/dL o 428 micromol/L) tienen riesgo de desarrollar neurotoxicidad por bilirrubina, sin embargo, si la hiperbilirrubinemia en este rango no se trata rápidamente, puede provocar una lesión neurológica permanente grave.

*Palabras clave:* ictericia, hiperbilirrubinemia, bilirrubinemia, kernícterus, neonato

## *Risk factors and complications associated with kernicterus in neonates*

### **1.1 ABSTRACT**

**Introduction:** About 60% of healthy newborns delivered at term will develop recognizable jaundice. In this case, serum total bilirubin concentration (STB) can be expected to be at least 5 to 7 mg/dl; in most cases, STB will not exceed the physiological range, but occasionally, it can rise to very high levels and pose a threat to the newborn by entering the central nervous system tissues, thus causing kernicterus or bilirubin encephalopathy. **Objective:** To analyze the risk factors and complications associated with kernicterus in neonates through a systematic review. **Methodology:** A non-experimental, descriptive study was conducted, which reported risk factors and complications associated with kernicterus in neonates from 2018 to 2023 in English and Spanish based on the PRISMA 2020 method. **Results:** The results of this study were obtained from 35 articles. The most critical risk factor for neurotoxicity is the severity and duration of bilirubin exposure. The risk is most significant with STB  $\geq 30$  mg/dL (513 micromol/L). The main consequence of severe neonatal hyperbilirubinemia is a spectrum of neurotoxic lesions termed bilirubin-induced neurological disorders. The clinical spectrum varies from subtle findings to severe permanent disability. **Conclusions:** Elevated bilirubin levels occur in almost all neonates and may occur with visible jaundice; neonates with severe hyperbilirubinemia (BTS  $>25$  mg/dL or 428 micromol/L) are at risk for developing bilirubin neurotoxicity; however, if hyperbilirubinemia in this range is not treated promptly, it can lead to severe permanent neurologic injury.

*Keywords:* jaundice, hyperbilirubinemia, bilirubinemia, kernicterus, neonate

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>VI</b>
<b>1.1 ABSTRACT .....</b>	<b>VII</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>3</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>6. OBJETIVOS .....</b>	<b>5</b>
6.1 Objetivo general .....	5
6.2 Objetivos específicos.....	5
<b>7. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA .....</b>	<b>6</b>
7.1 Hiperbilirrubinemia no conjugada en recién nacidos .....	6
<b>7.2 Metabolismo de la bilirrubina:</b> .....	<b>6</b>
<b>7.3 Causas de hiperbilirrubinemia neonatal no conjugada significativa:</b> .....	<b>7</b>
7.3.1 Aumento de la producción:.....	7
7.3.2 Disminución del aclaramiento:.....	7
7.3.3 Síndrome de Crigler-Najjar: .....	7
7.3.4 Síndrome de Gilbert: .....	8
7.3.5 Polimorfismo OATP-2: .....	8
7.3.6 Ictericia por leche materna .....	8
7.3.7 Íleo u obstrucción intestinal.....	8
<b>8. DESCRIPCIÓN Y METODOLÓGIA .....</b>	<b>9</b>
8.1 Diseño y tipo de investigación:.....	9
8.2 Área de estudio .....	9
<b>9. CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>9</b>
9.1 Criterios de inclusión .....	9
9.2 Criterios de exclusión del estudio:.....	9
<b>10. Fuentes de Información.....</b>	<b>9</b>
<b>11. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>10</b>
<b>12. ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>13. Resultados.....</b>	<b>12</b>
13.1 Selección de estudios .....	12
<b>14. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>

<b>15.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>16.</b>	<b>RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES</b> .....	<b>39</b>
	16.1 Recursos Humanos.....	39
	16.2 Recursos Materiales .....	39
<b>17.</b>	<b>PRESUPUESTO</b> .....	<b>39</b>
<b>18.</b>	<b>Cronograma</b> .....	<b>39</b>
<b>19.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>41</b>
<b>20.</b>	<b>Anexos</b> .....	<b>47</b>

## **2. INTRODUCCIÓN**

Se sabe desde hace tiempo que la hiperbilirrubinemia neonatal extrema causa el síndrome clínico de kernícterus o encefalopatía crónica por bilirrubina (CBE). El kernícterus se caracteriza con mayor frecuencia por presentar disfunción motora central, desvío de la mirada, pérdida auditiva, conservando la cognición (1).

La condición crónica de kernícterus puede estar precedida, pero no siempre, en la etapa aguda por una encefalopatía aguda por bilirrubina (EBA), esta condición neonatal aguda también se debe a hiperbilirrubinemia y se caracteriza por letargo y comportamiento anormal, evolucionando a encefalopatía neonatal franca, opistótonos y convulsiones (1).

BIND es la constelación de secuelas neurológicas que siguen a grados más leves de hiperbilirrubinemia neonatal que los asociados con el kerníctero. Los modelos animales y la investigación científica básica han definido cómo la hiperbilirrubinemia puede resultar específicamente en deficiencias posteriores del desarrollo neurológico (2). Clínicamente, BIND puede manifestarse después del período neonatal como retraso en el desarrollo, deterioro cognitivo, función ejecutiva alterada y trastornos psiquiátricos y del comportamiento (3).

En muchos casos, los niños afectados tienen múltiples factores de riesgo de deterioro del desarrollo neurológico (NDI, por sus siglas en inglés), que incluyen prematuridad, complicaciones perinatales y enfermedad hemolítica, existe controversia con respecto a la contribución relativa de la hiperbilirrubinemia neonatal frente a otros factores de riesgo en el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo posteriores en niños con BIND. Asimismo, se han propuesto varios modificadores del efecto, como la unión alterada de albúmina y bilirrubina y las vulnerabilidades hereditarias (1).

Numerosos estudios retrospectivos han intentado apoyar o refutar la relación de los niveles de bilirrubina con el desarrollo neurológico, un desafío particular para comprender esta relación ha sido el uso de diferentes medidas de neurodesarrollo, algunos estudios cuantifican el desarrollo utilizando instrumentos validados, como las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID), otros se basan en el informe verbal de los padres sobre el desenvolvimiento de sus hijos (1).

La hiperbilirrubinemia neonatal es una causa importante de deterioro del neurodesarrollo de por vida (4). Dadas las herramientas efectivas para la evaluación y prevención de riesgos, así como para el diagnóstico y tratamiento, la devastadora hiperbilirrubinemia neonatal debería ser una condición prevenible (5). Sin embargo, el kernícterus ocurre en entornos de altos recursos a pesar de las pautas basadas en la evidencia y en condiciones que podrían considerarse óptimas (6). Por lo tanto, se necesita una mejor comprensión de los procesos que conducen al kernícterus.

Existen algunos estudios basados en la población sobre la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal extrema y kernícterus (7). Estudios previos reportan diagnósticos asociados al kernícterus, como enfermedades hemolíticas o no hemolíticas, niveles de bilirrubina y análisis de causa raíz pero no hay ningún estudio previo, hasta donde sabemos, sobre la hiperbilirrubinemia que resulta en kernícterus utilizando la epidemiología basada en la población para establecer las tasas de incidencia con el análisis del cumplimiento de las guías de mejores prácticas (5).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se estima que 6 de cada 10 de los recién nacidos sanos desarrollarán ictericia reconocible, en cuyo caso se puede esperar que la concentración sérica de bilirrubina total (STB) sea de al menos 5 a 7 mg/dl (8). En la mayoría de los casos, el STB no excederá el rango fisiológico, pero ocasionalmente puede elevarse a niveles muy altos y representar una amenaza para el recién nacido al ingresar a los tejidos del SNC, causando daño neurológico irreversible. El motivo de la demanda de muchas determinaciones de STB es detectar la ictericia neonatal para instituir el tratamiento antes de que el STB entre en la zona de peligro (9).

El kernícterus era una ocurrencia común antes de la década de 1970, momento en el cual el factor etiológico más frecuente era la isoimmunización Rh. Las técnicas terapéuticas modernas que incluyen la transfusión de intercambio, la fototerapia y el uso de la terapia con inmunoglobulina intravenosa fueron fundamentales para eliminar casi por completo esta afección, según la experiencia adquirida durante esa época, los médicos continuaron evitando que el valor de la bilirrubina total sérica (STB) excediera los 20 mg/dL a término y recién nacidos a término. Como resultado, durante las dos décadas anteriores a 1990 prácticamente no hubo informes publicados de kernícterus en niños nacidos a término sanos de países industrializados (10).

Desde la década de 1990, ha habido alguna evidencia de un resurgimiento del kernícterus. Los informes han emanado de los Estados Unidos, Canadá, Europa, África y Nueva Zelanda (11). Muchos casos en América del Norte se han recopilado en un registro informal de Kernícterus, del cual se informaron recientemente 125 casos recopilados durante este período (12). Una razón que lleva a este cambio en la epidemiología del kernícterus incluye la noción de que este no ocurrirá en recién nacidos sanos sin hemólisis, lo que resulta en la adopción de un enfoque menos agresivo para estos recién nacidos (13).

Además, los pacientes son dados de alta antes de que se manifieste la ictericia clínicamente aparente, y un número cada vez mayor de lactantes recibe lactancia materna (14). La prematuridad limítrofe (35 a 37 semanas de gestación) se ignora con frecuencia como un factor de riesgo adicional (15).

La Comisión Conjunta para la Acreditación de Organizaciones Hospitalarias, y el American Academia de Pediatría (AAP), han hecho hincapié en que la mayoría de los casos de kernícterus deberían poder prevenirse (16). Por lo que han recomendado el seguimiento dentro de los 2 a 3 días posteriores al alta para todos los recién nacidos dados de alta <48 h. y los nacidos <38 semanas de gestación (17).

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La ictericia es el signo más común que se observa en el primer o primeros días de un recién nacido, se trata de un cambio amarillento en el color de la piel y las membranas mucosas, que se produce en el contexto de una hiperbilirrubinemia predominantemente indirecta, en la mayoría de los casos es un proceso fisiológico benigno, aunque por otro lado puede llegar a ser patológico, su frecuencia está muy relacionada con factores tanto de la madre como del recién nacido, alrededor del 60 o 70% de los recién nacidos lo padecen (18).

Es muy frecuente que los recién nacidos que aparentan estar sanos, es decir, sin ictericia, sean dados de alta luego de 1 o 2 días de hospitalización, lo que camufla la patología, y tengan que regresar a emergencia con los pacientes ya con sintomatología, lo que aumenta la preocupación de los padres, como los gastos económicos, es por esto, que se deben identificar los factores de riesgo para poder realizar exámenes complementarios y así poder brindar el tratamiento y seguimiento adecuado para estos pacientes (19).

Es conocido que la ictericia es una de las causas más frecuente para que un paciente sea rehospitalizado cuando aún es neonato, es más, en Ecuador, esta patología representa la segunda causa de egreso hospitalario (9,12%) en pacientes menores de 1 año (20). Es por esto que, dada la alta morbilidad de los recién nacidos con la ictericia neonatal, es importante determinar los factores de riesgo y las complicaciones que están asociadas al kernícterus para así poder realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, a fin de evitar complicaciones.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernícterus en neonatos?

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

- Analizar los factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernícterus en neonatos mediante una revisión sistemática.

### **6.2 Objetivos específicos**

- Establecer el impacto y epidemiología del kernícterus en los neonatos en base a los resultados de los artículos revisados.
- Definir los factores de riesgo para kernícterus en neonatos en base a los resultados encontrados en revisiones de bibliografía actualizada.
- Identificar posibles complicaciones relacionadas a kernícterus en neonatos.

## **7. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

### **7.1 Hiperbilirrubinemia no conjugada en recién nacidos**

Un gran número de recién nacidos presentan niveles de bilirrubina elevados (>1 mg/dL), y según como aumenten los niveles de esta, el recién nacido puede ir adquiriendo la coloración amarillenta, propia de este aumento; los niveles mayores de 25 mg/dl son considerados graves y puede haber neurotoxicidad (21). Existen 4 tipos de definiciones para el aumento de bilirrubina, la primera es la benigna o fisiológica en donde el aumento es transitorio y ocurre en la mayoría de recién nacidos, la segunda es la grave en donde los valores son por encima de 25 mg/dl, y hay riesgo de que se produzca neurotoxicidad, la tercera clase es la extrema en donde los valores son mayores de 30 mg/dl, y el riesgo es mayor que el anterior, y por último la BLIND, que se trata del trastorno neurológico ya producido por el aumento de la bilirrubina, en donde hay daño cerebral establecido (21).

### **7.2 Metabolismo de la bilirrubina:**

La bilirrubina se produce como un residuo del catabolismo del grupo hemo en el 90% de los eritrocitos, y el 10% de la descomposición de las proteínas que también contienen hemo como el citocromo, esto se da mediante la enzima hemo oxigenasa que va a estar catalizando la descomposición del hemo dando como resultado hierro, monóxido carbónico y biliverdina, la misma que se convierte en bilirrubina (21).

Luego la bilirrubina que está circulando en la sangre unida a la albumina se dirige al hígado en donde se vuelve a disociar y es captada por los hepatocitos en donde se conjuga con el ácido glucurónico, una vez que ya está conjugada se vuelve más soluble al agua y se secreta por la bilis para ser excretada por el tracto digestivo (21).

Para que se dé la circulación enterohepática, la bilirrubina que esta conjugada no puede reabsorberse por el intestino, cuando los recién nacidos nacen el intestino de estos es estéril, para luego contener menos bacterias en el intestino, por lo que muy poca o ninguna bilirrubina conjugada se reduce a urobilina. En el lactante, la beta-glucuronidasa de la mucosa intestinal desconjuga la bilirrubina conjugada. La bilirrubina no conjugada puede luego reabsorberse a través de la pared intestinal y reciclarse a la circulación, un proceso conocido como circulación enterohepática de la bilirrubina (21).

La bilirrubina sérica o plasmática total máxima (BTS) y el tiempo hasta la resolución varían según la edad gestacional (EG), la dieta y el origen étnico/ascendencia del bebé, probablemente debido a diferencias en la captación, eliminación y excreción hepática (22).

### **7.3 Causas de hiperbilirrubinemia neonatal no conjugada significativa:**

Se debe identificar la causa patológica para que se dé el aumento de la bilirrubina para así poder determinar si se debe dar tratamiento y en qué momento evitar que esta progrese a grave (23).

#### **7.3.1 Aumento de la producción:**

Esta es la causa más común para que se dé la hiperbilirrubinemia, las cuales pueden darse por procesos hemolíticos como (24):

- Hemólisis mediada por isoimmune (25).
- Alteraciones en la membrana de los eritrocitos (21).
- Alteraciones enzimáticas como la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos (26).
- Sepsis, ya que cuando se produce esta hay daño de los eritrocitos porque aumenta el estrés oxidativo (27).
- Acumulo de sangre en espacio cerrado, como se da en el caso del cefalohematoma (21).
- Los recién nacidos de madres con diabetes realizan la eritropoyesis ineficaz por lo que tienen producción aumenta de bilirrubina (21).

#### **7.3.2 Disminución del aclaramiento:**

Pueden darse por alteraciones genéticas cuando se realiza la conjugación con el ácido glucurónico de la bilirrubina, se da una disminución de esta y reduce el aclaramiento, por ende aumenta los niveles séricos de la bilirrubina (28).

#### **7.3.3 Síndrome de Crigler-Najjar:**

Existen dos tipos, en donde el tipo I, es el más grave, en el cual existe una deficiencia del gen que cataliza la conjugación de la bilirrubina, por lo que esta se desarrolla dos días después del nacimiento, y se va a necesitar fototerapia de

manera permanente o trasplante hepático, el tipo II, es un poco menos grave, este gen está en poca cantidad y se trata con fenobarbital (21).

#### **7.3.4 Síndrome de Gilbert:**

De igual manera que el trastorno anterior, también existe la mutación del gen encargado de catalizar la conjugación de la bilirrubina (29). Sin embargo, los datos de series de casos han informado que el genotipo Gilbert por sí solo no es suficiente para aumentar la incidencia de hiperbilirrubinemia (30). Más bien, el genotipo Gilbert es distinguido cuando existe mayor producción de bilirrubina (31). Existe también la afectación además de la deficiencia de la glucosa 6 fosfato lo cual se asocia con hiperbilirrubinemia significativa (32).

#### **7.3.5 Polimorfismo OATP-2:**

Existen estudios realizados en Taiwán, en donde se demostró que cuando existe una proteína transportadora de aniones OATP-2 alterada se podía producir hiperbilirrubinemia grave (33).

**Otras causas de disminución del aclaramiento:** Estas incluyen la diabetes gestacional, el hipotiroidismo congénito, la galactosemia, entre otras (34).

#### **7.3.6 Ictericia por leche materna**

Esta se presenta desde los primeros 5 días de vida hasta después de las dos o tres semanas, y va disminuyendo hasta la semana 12, con niveles mayores a 5 mg/dl, el color amarillento que se presenta usualmente es leve por lo que no va a requerir tratamiento (35). La ictericia como tal debe diferenciarse de la originada por una mala técnica de lactancia ya que esta suele ser producida por una ineficiente ingesta de líquidos y calorías durante la primera semana de vida, lo cual da como resultado hipovolemia, pérdida de peso e hipernatremia, todo esto da como resultado una eliminación lenta de la bilirrubina y aumento de la circulación enterohepática.

#### **7.3.7 Íleo u obstrucción intestinal**

Las variaciones anatómicas producidas por una obstrucción intestinal ocasionan un aumento de la circulación enterohepática, provocando de esta manera alteración en los niveles de bilirrubina, siendo con mayor prevalencia las relacionadas con el intestino delgado.

## **8. DESCRIPCIÓN Y METODOLÓGIA**

### **8.1 Diseño y tipo de investigación:**

Se realizó la presente investigación con enfoque cualitativo, diseño no experimental, descriptivo con relación a factores de riesgo y complicaciones asociados a kernicterus en neonatos, mediante el empleo de bibliografía actualizada basada en el método PRISMA 2020.

### **8.2 Área de estudio**

Neonatología – Pediatría

## **9. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **9.1 Criterios de inclusión**

Se buscará artículos de los últimos 5 años que reporten información de factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernicterus en neonatos, además artículos escritos en inglés o español, con texto completo disponible y con disponibilidad de datos clínicos.

### **9.2 Criterios de exclusión del estudio:**

Los artículos excluidos serán aquellos estudios que no identificaron pacientes con kernicterus, pacientes no neonatos, tipos de publicación como cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, además revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre kernicterus que no se encuentren en los idiomas descritos anteriormente y que no correspondan a los últimos cinco años.

## **10. FUENTES DE INFORMACIÓN**

Se realizará una indagación de información en bases de datos científica como: PubMed, NIH, Science direct, Google académico, y Cochrane, de artículos con mayor relevancia publicados con 5 años de antigüedad, basados en los criterios de inclusión e idiomas planteados.

Este estudio fue guiado por la pregunta guía, considerando la población o problema de interés.

## **11. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Para seleccionar artículos en función de los términos de búsqueda anteriores, también seguimos los criterios de inclusión, exclusión y criterios de acceso a todo el contenido gratuito, así como los objetivos antes mencionados. Además, la selección se realizó en base al método PICO y los criterios analíticos definidos por PRISMA. Por lo tanto, los estudios recuperados se analizaron según la información proporcionada en el título y el resumen y se leyeron en su totalidad. Además, las conjunciones booleanas como AND, OR y NOT utilizadas para simplificar la recolección de información.

La búsqueda inicial arrojó 101 resultados, de los cuales 24 fueron excluidos por duplicación, 11 por coincidencias parciales, 19 por revisión de título o resumen y 6 por revisión de texto completo, y finalmente se excluyó 5 artículos que no cumplían con los requisitos, criterios de inclusión, quedando para el análisis un total de 35 artículos.

### **Difusión de resultados**

Para el análisis de los datos, respecto a la información relacionada con kernicterus, tanto de los factores de riesgo como de las complicaciones se organizará de manera sistemática toda la documentación que se encuentre, mediante un cuadro de Excel en donde se organicen los archivos por la importancia, relevancia, los criterios de inclusión y en la pertinencia de cada uno, de cada uno de ellos filtramos la información por autor, año de publicación, tipo de investigación, objetivos, y los resultados relevantes, información que fue organizada en un cuadro de Excel.

### **Desarrollo**

Mediante los términos MESH o palabras clave desarrollamos la búsqueda de información, en donde del total de artículos revisados se dividirán según el buscador en donde fueron encontrados, luego se realizará una lectura crítica en donde se excluirán los duplicados, por parcialmente relevantes, por cribado de título o de abstract, y otros luego de la revisión del texto completo, lo mismo que se va a organizar en un diagrama.

La selección de los artículos se llevará a cabo, basándonos en la importancia, relevancia, los criterios de inclusión y en la pertinencia de cada uno.

Fuente Bibliográfica	Método de búsqueda	Número	Idioma	Tipo de Documento
<b>PUBMED</b>	Kernicterus en neonatos	50	Español	Artículos
	Factores de riesgo de kernicterus	10	Español	Artículos
	The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction.	1	Inglés	Artículos
<b>SCIENCE DIRECT</b>	Complicaciones asociadas a kernicterus	10	Español	Artículos
	Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes	5	Inglés	Artículos
<b>GOOGLE ACADEMICO</b>	Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término sano.	10	Español e inglés	Artículos
<b>COCHRANE</b>	Factores de riesgo asociados a kernicterus.	8	Español	Artículos
<b>SCIELO</b>	Complicaciones y factores de riesgo en neonatos con kernicterus.	7	Español e inglés	Artículos

**TABLA 1:** Estrategia de búsqueda; Jessie Marie Gonzalez.

Se identificó 101 artículos originales, 61 de Pubmed, 15 de Science Direct, 10 de Google Académico, 8 de Cochrane y 7 de Scielo. Al final del proceso se realizó una lectura metódica, de las cuales se excluyeron 23 por duplicación, 11 por relevancia, 21 por cribado de título o resumen, 6 por revisión de texto completo y un total de 5 artículos no cumplieron con los criterios de inclusión, quedando un total de 35 artículos para análisis.

## 12. ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

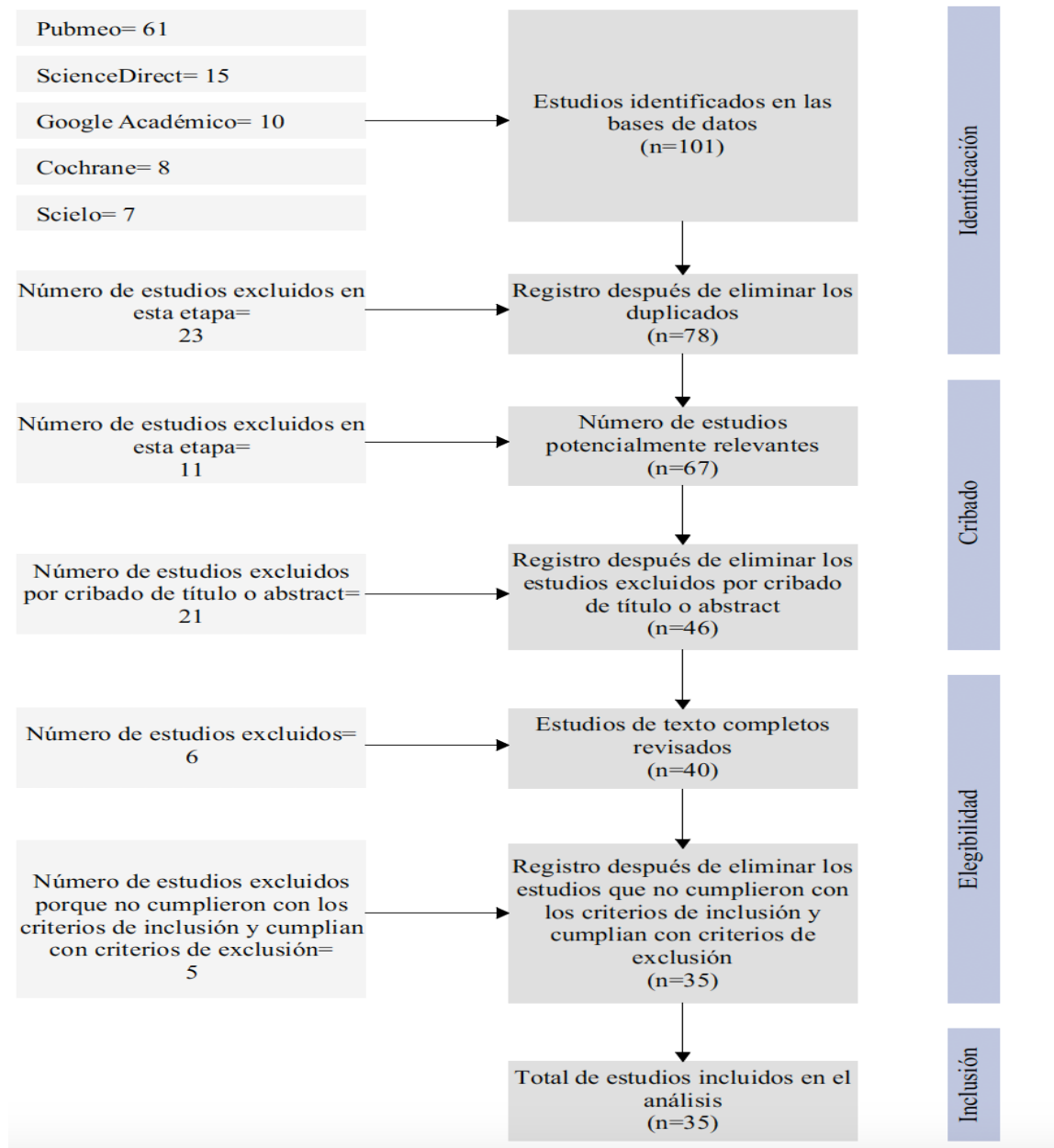
La información obtenida será organizada en una matriz Excel, el cual incluirá número de artículos, autor, título, año de publicación, resumen e idioma. Empleando el gestor bibliográfico Zotero.

Se realizarán respecto a los resultados de la revisión realizada de forma sintética, teniendo en consideración los objetivos planteados, resaltando los aspectos que puedan contribuir a su abordaje en el futuro en nuevas investigaciones relacionadas con la temática de kernicterus en neonatos

## 13. RESULTADOS

### 13.1 Selección de estudios

**Gráfico 1.** Diagrama de flujo PRISMA, para la búsqueda y exclusión de artículos.



Los artículos fueron seleccionados en función de la importancia, criterios de inclusión y relevancia de cada artículo. Para cada artículo se filtró la información por autor, año de publicación, tipo de estudio, objetivos y resultados relevantes según los objetivos planteados.

## 14. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS Y RESULTADOS

*Establecer el impacto y epidemiología del kernícterus en los neonatos en base a los resultados de los artículos revisados*

Impacto y prevalencia					
Autor	Año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Newman	2005	Combinación de factores de riesgo clínicos con niveles de bilirrubina sérica para predecir la hiperbilirrubinemia en recién nacidos	Validar un índice de riesgo informado previamente para predecir niveles de bilirrubina sérica total (TSB) de 25 mg/dL	Casos y controles	Los recién nacidos de $\geq 35$ semanas de gestación, se informaron las siguientes incidencias de <ul style="list-style-type: none"> <li>•BTS &gt;20 mg/dL 2 por ciento</li> <li>•BTS &gt;25 mg/dL 0,14 por ciento</li> <li>•BTS &gt;30 mg/dL 0,01 por ciento</li> </ul>
Wickremasinghe	2012	La raza negra no protege contra niveles peligrosos de bilirrubina	Determinar incidencias según la raza de kernícterus.	Revisión bibliográfica	Los bebés de raza negra tienen un riesgo menor de desarrollar niveles de bilirrubina sérica total $\geq 20$ mg/dL que los bebés blancos, parecen tener un mayor riesgo de desarrollar niveles $\geq 30$ mg/dL

Kuzniewicz	2014	Incidencia, etiología y resultados de hiperbilirrubinemia peligrosa en recién nacidos	Comprensión de su incidencia, causas y resultados podría ayudar a fundamentar los esfuerzos preventivos.	Estudio observacional	La incidencia informada de BTS >30 mg/dL fue de 8,6 por 100.000 nacidos vivos.
Manning	2006	Estudio de vigilancia prospectivo de la hiperbilirrubinemia grave en recién nacidos en el Reino Unido e Irlanda	Determinar la incidencia de hiperbilirrubinemia grave en el recién nacido e identificar variables clínicas, demográficas asociadas y resultados a corto plazo.	Estudio prospectivo de base poblacional	La incidencia de BTS >30 mg/dL (513 micromol/L) fue de 7 por 100.000 nacidos vivos (0,007 por ciento), y la edad gestacional media (EG) de los 108 bebés identificados fue de 38,2 semanas

McGillivray	2016	Vigilancia prospectiva de la hiperbilirrubinemia neonatal extrema en Australia	Determinar la incidencia, las causas, los factores asociados y los resultados a corto plazo de la hiperbilirrubinemia neonatal extrema en Australia para identificar oportunidades de prevención	Estudio prospectivo de base poblacional	Se estima que la incidencia australiana de hiperbilirrubinemia neonatal extrema es de 9,4/100.000 nacidos vivos
Ebbesen	2012	Relación entre niveles de bilirrubina sérica $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ y encefalopatía por bilirrubina; un estudio danés basado en la población	Describir la relación entre los niveles de bilirrubina sérica total (TSB) $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ y la encefalopatía por bilirrubina aguda intermedia, aguda avanzada y crónica.	Estudio prospectivo de base poblacional	Se identificaron 502.766 recién nacidos con edad gestacional $\geq 35$ semanas. Doscientos veinticuatro desarrollaron una BS $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ , equivalente a una incidencia de 45/100.000/año, y aumentó durante el período

Gamaleldin	2011	Factores de riesgo de neurotoxicidad en recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal grave	Evaluar la importancia de la bilirrubina sérica total (BST) y los factores de riesgo de neurotoxicidad en la predicción de la encefalopatía por bilirrubina aguda	Estudio observacional	De 249 bebés con BTS >25 mg/dL o 428 micromol/L durante una duración desconocida, se diagnosticó EBA moderada o grave en 44 bebés (18 por ciento) y EBA leve en 55 bebés (22 por ciento)
Alken	2019	Tasas de hiperbilirrubinemia neonatal extrema y kernícterus en niños y cumplimiento de las directrices nacionales para la detección, el diagnóstico y el tratamiento en Suecia	Determinar las tasas de incidencia de hiperbilirrubinemia peligrosa y kernícterus entre recién nacidos casi a término	Estudio de cohorte	La hiperbilirrubinemia peligrosa en recién nacidos a término o casi a término todavía ocurre en Suecia y se asoció con daño cerebral incapacitante en 13 por millón de nacimientos.
Wong	2023	Hiperbilirrubinemia no conjugada en	Realizar una revisión sobre los factores de	Revisión bibliográfica	Los niveles elevados de bilirrubina sérica total (BTS) ocurren en casi todos los recién nacidos

		recién nacidos: factores de riesgo, manifestaciones clínicas y complicaciones neurológicas	riesgo y manifestaciones clínicas de la hiperbilirrubinemia neonatal		y pueden presentarse con ictericia visible. Los bebés con hiperbilirrubinemia grave (BTS >25 mg/dL [428 micromol/L]) tienen riesgo de desarrollar neurotoxicidad por bilirrubina.
--	--	--	--	--	---

*Definir los factores de riesgo para kernícterus en neonatos en base a los resultados encontrados en revisiones de bibliografía actualizada.*

FACTORES DE RIESGO					
Autor	Año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos
Wong	2023	Hiperbilirrubinemia no conjugada en recién nacidos: factores de riesgo, manifestaciones clínicas y complicaciones neurológicas	Realizar una revisión sobre los factores de riesgo y manifestaciones clínicas de la hiperbilirrubinemia neonatal	Revisión bibliográfica	Los niveles elevados de bilirrubina sérica total (TSB) ocurren en casi todos los recién nacidos y pueden presentarse con ictericia visible. Los bebés con hiperbilirrubinemia grave (TSB >25 mg/dL [428 micromol/L]) tienen riesgo de desarrollar neurotoxicidad por bilirrubina.

Kemper	2022	Revisión de las guías de práctica clínica: manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 semanas o más de gestación	Revisar guías de práctica clínica para el manejo de hiperbilirrubinemia en el recién nacido.	Revisión bibliográfica	El predictor más fuerte del desarrollo de hiperbilirrubinemia progresiva a grave es el nivel BTS del recién nacido antes del alta, que generalmente se mide entre 24 y 48 horas después del nacimiento
Norman	2015	Predicción de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica	Determinar los factores de riesgo maternos y obstétricos para la hiperbilirrubinemia en bebés nacidos a término	Estudio poblacional	La recopilación de algunos factores de riesgo maternos y obstétricos fácilmente disponibles predice una variación >100 veces mayor en la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal.
Newman	2002	Ictericia observada en las primeras 24 horas después del nacimiento en una organización de atención administrada	Investigar la importancia de la ictericia observada en las primeras 24 horas después del nacimiento en un entorno comunitario.	Casos y controles	La ictericia observada en el expediente médico en las primeras 24 horas después del nacimiento fue poco común y a menudo clínicamente significativa en este contexto, pero también es necesario considerar otros factores para determinar su importancia.

Kuzniewicz	2014	Incidencia, etiología y resultados de hiperbilirrubinemia peligrosa en recién nacidos	Comprender la incidencia, causas y resultados podría ayudar a fundamentar los esfuerzos preventivos.	Estudio poblacional	La deficiencia de G6PD fue la principal causa de hiperbilirrubinemia peligrosa cuando se identificó una etiología, pero muchas no fueron analizadas
Maisels	1998	Duración de la estancia hospitalaria, ictericia y reingreso hospitalario.	Evaluar el efecto de la edad posnatal en el momento del alta sobre el riesgo de reingreso al hospital con referencia específica al reingreso por hiperbilirrubinemia.	Casos y controles	El alta en cualquier momento < 72 horas aumenta significativamente el riesgo de reingreso al hospital y el riesgo de reingreso con hiperbilirrubinemia en comparación con el alta después de 72 horas
Newman	2000	Predicción y prevención de hiperbilirrubinemia neonatal extrema en una organización madura de mantenimiento de la salud.	Investigar los predictores biológicos y de servicios de salud de la hiperbilirrubinemia neonatal extrema en una organización de mantenimiento de la salud.	Casos y controles	Los predictores más fuertes de hiperbilirrubinemia fueron antecedentes familiares de ictericia en un recién nacido (OR = 6,0), lactancia materna exclusiva (OR = 5,7), hematomas (OR = 4,0), raza asiática (OR = 3,5), cefalohematoma. (OR = 3,3), edad materna de 25 años o más (OR = 3,1) y edad gestacional menor (OR = 0,6/semana)
Berk	1989	Macrosomía en lactantes de madres		Estudio prospectivo	Los factores de riesgo son el bebé macrosómico (grande para la edad gestacional)

		diabéticas insulino dependientes	Evaluar los factores que afectan la tasa de macrosomía y las complicaciones relacionadas en una población de bebés de madres diabéticas insulino dependientes		[LGA]) de una madre diabética y la necesidad de fototerapia durante la hospitalización del parto
Flaherman	2015	Nomogramas de pérdida temprana de peso en recién nacidos amamantados exclusivamente	Determinar pérdida temprana de peso en recién nacidos	Estudio observacional	La lactancia materna exclusiva con ingesta subóptima es un factor de riesgo para presentar kernícterus.

Lain	2015	Alta precoz de lactantes y riesgo de reingreso por ictericia	Examinar la asociación entre el alta temprana del hospital después del nacimiento y el reingreso al hospital por ictericia entre los lactantes a término y entre los lactantes dados de alta tempranamente	Estudio observacional	8 de cada 1.000 recién nacidos a término fueron reingresados por ictericia. Los bebés nacidos a las 37 semanas de EG con una LOS al nacer de 0 a 2 días fueron más de 9 veces (odds ratio ajustado [aOR] 9,43; IC del 95 %, 8,34-10,67) y a las 38 semanas de EG fueron 4 veces (aOR 4,05 ; IC del 95%, 3,62-4,54) tenían más probabilidades de ser reingresados por ictericia en comparación con los bebés nacidos con 39 semanas de EG
Johnson	2009	Informe clínico del registro piloto de Kernícterus de EE. UU.	Identificar antecedentes de eventos clínicos y de servicios de salud en bebés ( $\geq$ 35 semanas de edad gestacional (EG)) que fueron dados de alta sanos de su lugar de nacimiento y posteriormente presentaron kernícterus	Estudio observacional	Se informaron signos clínicos de EAB en 7 de 125 bebés con un diagnóstico posterior de kernícterus que no fueron reevaluados ni tratados por hiperbilirrubinemia, aunque se observó ictericia en las visitas ambulatorias.

Bratlid	1990	Cómo llega la bilirrubina al cerebro	Determinar recorrido de la bilirrubina hasta llegar al cerebro.	Revisión bibliográfica	Existen otros factores que aumentan la vulnerabilidad a la neurotoxicidad de la bilirrubina, ya sea al reducir la unión de bilirrubina-albúmina o al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que son medicamentos como la ceftriaxona, la acidosis ya sea metabólica o respiratoria y la hiperosmolaridad
Iskander	2013	Bilirrubina sérica y cociente bilirrubina/albúmina como predictores de encefalopatía por bilirrubina	Identificar umbrales y comparar las especificidades de TSB y B/A en la detección de pacientes con deterioro auditivo y neurológico agudo y posterior al tratamiento.	Estudio observacional	Un factor de riesgo asociado con el kernícterus es la hipoalbuminemia (albúmina sérica <3,0 g/dl).
Sgro	2012	Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008	establecer la incidencia de EBC en Canadá e identificar factores de riesgo médicos y epidemiológicos asociados con su aparición.	Estudio observacional	Los factores de riesgo asociados con el kernícterus son los trastornos hemolíticos como la enfermedad hemolítica autoinmune del recién nacido, anemias hereditarias, también la inestabilidad hemodinámica y la sepsis ya sea bacteriana o viral.

Gotink	2013	Hiperbilirrubinemia neonatal grave en los Países Bajos	Evaluar los efectos de los partos domiciliarios y el alta hospitalaria temprana sobre la incidencia de HS en recién nacidos a término en los Países Bajos.	Estudio observacional	La incidencia de hiperbilirrubinemia grave en recién nacidos a término en los Países Bajos es de 10,4 por 100.000, similar a la de otros países desarrollados.
Bhutani	2013	Hiperbilirrubinemia neonatal y enfermedad de Rhesus del recién nacido	Analizar la hiperbilirrubinemia neonatal y enfermedad de Rhesus del recién nacido	Revisión sistemática	Si no se previene la sensibilización al Rh y no se controla la hiperbilirrubinemia neonatal, se producen 114.100 muertes neonatales evitables y muchos niños crecen con discapacidades

*Identificar los posibles complicaciones y prevención relacionados con a kernícterus en neonatos*

COMPLICACIONES					
Autor	Año	Título	Objetivos	Tipo de estudio	Hallazgos

Amin	2011	Is neonatal jaundice associated with Autism Spectrum Disorders: a systematic review	Encontrar asociación entre BTS y TEA	Revisión sistemática	La ictericia, evaluada mediante la bilirrubina sérica total (TSB), se asoció con el TEA (OR, 1,43; IC del 95 %: 1,22 a 1,67, modelo de efectos aleatorios
Maimburg	2008	Ictericia neonatal: ¿un factor de riesgo para el autismo infantil?	Investigar razones para el traslado a una sala neonatal, en particular hiperbilirrubinemia y anomalías neurológicas	Casos y controles	Se observó una fuerte asociación entre los signos neurológicos anormales después del nacimiento y el autismo infantil, especialmente la hipertoncidad (OR 6,7 [IC del 95%: 1,5; 29,7])
Anderson	2002	Assessment and development of executive function (EF) during childhood	Describir los problemas asociados con la evaluación de la función ejecutiva (FE) en niños y adolescentes	Revisión bibliográfica	El control de la atención parece surgir en la infancia y desarrollarse rápidamente en la primera infancia
Hokkanen	2014	Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates-a 30 year prospective follow-up study	Encontrar asociación entre hiperbilirrubinemia y trastornos de neurodesarrollo	Casos y controles	La HB neonatal tiene consecuencias negativas en la edad adulta

Maizeiras	2012	Hiperbilirrubinemia y resultados del desarrollo neurológico de lactantes con muy bajo peso al nacer	Analizar la relación entre los niveles máximos de bilirrubina no conjugada (SBL) en suero y el resultado del desarrollo neurológico a los 2 años de edad corregida en bebés con MBPN.	Estudio observacional	Cuando se aplicaron las recomendaciones de Maisels, los SBL máximos fueron mayores en el 8% de los lactantes que pesaban entre 1.001 y 1.500 g y en el 15% de los lactantes que pesaban menos de 1.001 g
Jangaard	2007	Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of $\geq 325$ micromol/L ( $\geq 19$ mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000	Estudiar la incidencia de kernícterus, retraso en el desarrollo, autismo, parálisis cerebral y pérdida auditiva en bebés con niveles máximos de bilirrubina sérica total en comparación con lactantes con hiperbilirrubinemia menos grave o nula	Estudio observacional	No hubo aumento en los efectos adversos reportados previamente asociados con la toxicidad de la bilirrubina. Se observaron asociaciones con retraso en el desarrollo, trastorno por déficit de atención y autismo.

Oh	2003	Asociación entre el pico de bilirrubina sérica y los resultados del desarrollo neurológico en bebés con peso extremadamente bajo al nacer	Evaluar la asociación entre los niveles máximos de bilirrubina sérica total (PSB) durante las primeras 2 semanas de vida y los resultados del desarrollo neurológico de bebés con peso extremadamente bajo al nacer (EBPN) entre 18 y 22 meses de edad posmenstrual.	Estudio de cohorte	Las concentraciones de PSB durante las primeras 2 semanas de vida se correlacionan directamente con la muerte o NDI, discapacidad auditiva y PDI <70 en bebés con EBPN
Seidman	1991	Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age	Estimar el efecto de la hiperbilirrubinemia neonatal sobre la capacidad cognitiva a largo plazo en recién nacidos a término	Estudio observacional	El riesgo de obtener puntuaciones bajas en las pruebas de inteligencia (puntuación de CI inferior a 85) era significativamente mayor (P = 0,014) entre los varones nacidos a término con niveles de bilirrubina sérica superiores a 342 µmol/L (20 mg/dL) (odds ratio). , 2,96; intervalo de confianza del 95%, 1,29-6,79)

Maimburg	2010	Ictericia neonatal, autismo y otros trastornos del desarrollo psicológico.	Estudiar la asociación entre la ictericia neonatal y los trastornos del desarrollo psicológico en una cohorte poblacional nacional y estudiar si la edad gestacional, la paridad y la estación de nacimiento influyeron en esa asociación	Estudio observacional	La ictericia neonatal en niños nacidos a término se asocia con trastornos del desarrollo psicológico.
Wolf	1999	Resultado del desarrollo neurológico al año en recién nacidos de Zimbabwe con hiperbilirrubinemia extrema	Estimar la magnitud del efecto de un único factor de riesgo, la bilirrubina sérica total máxima (TSB) superior a 400 micromol/l (23,4 mg/dl), sobre el resultado del desarrollo neurológico de 50 recién nacidos	Estudio observacional	Los lactantes con niveles de bilirrubina entre 400 y 500 micromol/l (23,4 y 29,2 mg/dl) que obtuvieron puntuaciones anormales o sospechosas en la Escala de Desarrollo Infantil de Bayley eran prematuros o tenían enfermedad hemolítica

Wusthoff	2015	Impacto de la disfunción neurológica inducida por bilirrubina en los resultados del desarrollo neurológico	Analizar la relación entre disfunción neurológica e hiperbilirrubinemia neonatal	Revisión sistemática	BIND después de una hiperbilirrubinemia neonatal relativa puede manifestarse como una variedad de dificultades del desarrollo neurológico, que incluyen retraso en el desarrollo, deterioro cognitivo, función ejecutiva alterada y trastornos psiquiátricos y del comportamiento
----------	------	--	--	----------------------	---

**Autor:** Jessie Marie González Guerrero

**Fuente:** Resultados de la investigación

## 15. DISCUSIÓN

### Impacto y epidemiología del kernícterus neonatal

Se sabe desde hace tiempo que la hiperbilirrubinemia neonatal extrema causa el síndrome clínico de kernícterus o encefalopatía crónica por bilirrubina, el mismo que se caracteriza con mayor frecuencia por presentar disfunción motora central, desvío de la mirada, pérdida auditiva, conservando la cognición (1).

Wong indica que, en el recién nacido, los valores de bilirrubina varían según la región por la lactancia materna, la raza y los factores de riesgo genéticos que intervienen en la producción de bilirrubina (36).

En estudios realizados por Newman et al, de recién nacidos mayores 35 semanas, se informaron las siguientes incidencias de hiperbilirrubinemia con diferentes valores de BTS a partir de datos de nacimiento (37):

- BTS >20 mg/dL – 2 por ciento
- BTS >25 mg/dL – 0,14 por ciento
- BTS >30 mg/dL – 0,01 por ciento (37).

En el estudio realizado por Wickremasinghe et al, la incidencia de BTS >20 mg/dL (342 micromol/L) fue menor en los recién nacidos de madres negras comparado con las blancas (0,9 versus 1,5 por ciento, RR 0,62, IC del 95%: 0,56- 0,69), sin embargo, el riesgo de desarrollar BTS >30 mg/dL (513 micromol/L) fue mayor en los bebés negros (0,13 versus 0,03 por ciento, RR 4,2, IC 95 % 1,33-13,2) (38).

En una cohorte de nacimiento posterior de bebés nacidos entre 1995 y 2011, informa Kuzniewicz, en la misma red, la incidencia de 8,6% de valores de BTS más de 30 mg/dl (39). En un estudio realizado en Reino Unido por parte de Manning et al, en el año 2005 la incidencia fue de 7 de cada 100 mil nacidos vivos para valores mayores a 30 mg/dl (40). En otro estudio realizado en Australia por McGillivray et al en el año 2013, una incidencia de 9,4 por cada 100 mil nacidos vivos para valores mayores de 26,3 mg/dl (41).

**Ebbese et al, comenta que** se desconoce la verdadera incidencia de BIND en la población neonatal general y varía debido a múltiples factores epidemiológicos, entre los bebés a término y prematuros tardíos con hiperbilirrubinemia extrema  $BTS \geq 30$  mg/dL, las tasas

informadas de neurotoxicidad por bilirrubina aguda y crónica oscilan entre el 10 y el 30 por ciento (42).

Encefalopatía aguda por bilirrubina (EBA) se refiere a signos agudos de neurotoxicidad por bilirrubina en un recién nacido con hiperbilirrubinemia persistente grave (36). Según información de estudios poblacionales realizados por Kuzniewicz et al, en entornos con abundantes recursos, la incidencia estimada de EBA es de aproximadamente 0,5 a 1 por 100.000 recién nacidos vivos (39).

En una cohorte de bebés de un solo sistema de salud en los Estados Unidos nacidos entre 1995 y 2011, 47 de 525.409 bebés (0,01 por ciento) tenían al menos un nivel de BTS >30 mg/dL, cuatro de estos 47 pacientes (9 por ciento) tenían signos clínicos de EBA y todos tenían BTS >35 mg/dL (599 micromol/L) (39). En un estudio de población danés, realizado por Ebbese et al, cinco de 224 bebés (2 por ciento) con BTS  $\geq$ 30 mg/dL o 513 micromol/L, desarrollaron EBA; tres con EBA grave tuvieron niveles máximos de BTS de 38 a 57,7 mg/dL o 650 a 9987 micromol/L que resultaron en kernícterus o EBC (42). En otro estudio poblacional del Reino Unido e Irlanda, realizado por Manning et al, 14 de 108 bebés (13 por ciento) con BTS >30 mg/dL o 513 micromol/L, mostraron evidencia de EBA, incluidos tres que murieron (40).

En una serie de casos observacionales de Egipto realizados por Gamaleldin et al, de 249 bebés con BTS >25 mg/dL o 428 micromol/L durante una duración desconocida, se diagnosticó EBA moderada o grave en 44 bebés (18 por ciento) y EBA leve en 55 bebés (22 por ciento) (43).

En cuanto a la encefalopatía crónica por bilirrubina (EBC) las tasas de incidencia oscilan entre 0,4 y 2,3 por 100.000 nacidos vivos por año según el estudio realizado por Alken et al (44).

- BTS >20 y  $\leq$ 25 mg/dL: la EBC es extremadamente rara
- BTS >25 y  $\leq$ 30 mg/dL: aproximadamente 5 por ciento
- BTS >30 y  $\leq$ 35 mg/dL: aproximadamente del 10 al 25 por ciento
- BTS >35 mg/dL: casi todos los bebés desarrollarán signos de EBC (44)

## **Factores de riesgo de kernícterus neonatal**

Kemper et al, comenta que el predictor más fuerte del desarrollo de hiperbilirrubinemia progresiva a grave es el nivel BTS del recién nacido antes del alta, que generalmente se mide entre 24 y 48 horas después del nacimiento, incluso propone una calculadora para evaluar el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia grave y determinar el umbral de BTS específico de la hora para el tratamiento (23), además, Wong et al, menciona que las evaluaciones de riesgos se basan en la bilirrubina total en lugar de los niveles de bilirrubina no conjugada únicamente porque la hiperbilirrubinemia neonatal se debe principalmente al aumento de la producción de bilirrubina, lo que resulta principalmente en bilirrubina no conjugada (36).

Según Kemper además, existen **factores clínicos asociados con un mayor riesgo** aparte del nivel de bilirrubina previo al alta, las pautas de práctica clínica de la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) de 2022 reconocen los siguientes factores de riesgo clave para desarrollar hiperbilirrubinemia progresiva o grave (23). Norman et al, define como factor de riesgo a la prematuridad, ya que el riesgo aumenta con cada semana adicional antes de las 40 semanas de gestación (45); Newman et al, agrega la ictericia de aparición temprana (dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento) (46). Kuzniewicz et al, añade además la enfermedad hemolítica conocida o sospechada debido a hemólisis mediada por isoimmune por incompatibilidades de grupos sanguíneos o trastornos hemolíticos hereditarios, como la incompatibilidad ABO o Rh (independientemente del estado de la prueba de antiglobulina directa, la ictericia de aparición temprana dentro de las primeras 24 horas después del nacimiento, y los niveles de BTS en rápido aumento ( $>0,3$  mg/dL o 5 micromol/L) (39).

Maisels et al, encontró como factor de riesgo un padre o hermano que requirió fototerapia o exanguinotransfusión cuando era recién nacido y los antecedentes familiares o ascendencia que sugieran un trastorno hemolítico hereditario (8). Newman menciona al cefalohematoma u otros hematomas importantes por traumatismo de nacimiento y al Síndrome de Down (47). Otro factor asociado a un mayor riesgo menciona Berk et al, al bebé macrosómico de una madre diabética y la necesidad de fototerapia durante la hospitalización del parto (48). Flaherman agrega la lactancia materna exclusiva con ingesta subóptima (49).

Norman menciona que existen otros factores de riesgo informados que no están incluidos en las pautas de la AAP de 2022 que son la policitemia, los fetos pequeño para la edad gestacional (PEG) (36). Newman agrega el sexo masculino (47); Maisel agrega la edad materna de más de 25 años (8); y Bhutani añade los recién nacidos atendidos en centros con recursos limitados (50).

Según Newman et al, los **factores asociados con un menor riesgo** incluyen, la edad gestacional (EG)  $\geq 41$  a 42 semanas, la alimentación exclusiva con fórmula (47), a esto Maisels agrega el alta de hospitalización en más de 72 horas después del nacimiento (8); y Norman agrega el parto por cesárea planificada (36).

En cuanto a los factores de riesgo para la neurotoxicidad, Wong indica que estos se relacionan principalmente con la cantidad de bilirrubina libre en la sangre y la integridad de la barrera hematoencefálica e indica que el factor de riesgo más importante es la gravedad y la duración de la exposición a la bilirrubina (36). Según estudios observacionales realizados por Gotink et al, el riesgo de encefalopatía por bilirrubina aguda y crónica entre los recién nacidos sanos es mayor cuando los niveles de BTS  $\geq 30$  mg/dL o 513 micromol/L (51). Wong agrega que la neurotoxicidad puede ocurrir con niveles más bajos de BTS (es decir,  $> 20$  a  $30$  mg/dL o  $342$  a  $513$  micromol/L, en el contexto de enfermedad Rh, hemólisis grave, sepsis, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) u otras enfermedades agudas con hiperbilirrubinemia progresiva, los márgenes de seguridad pueden verse disminuidos por la tasa de aumento de BTS (36).

Además del nivel de BTS, la Revisión de la Guía de práctica clínica de la AAP de 2022 reconoce los siguientes factores de riesgo clave para desarrollar neurotoxicidad por bilirrubina, la hiperbilirrubinemia en lactantes prematuros menores de 38 semanas (23); Sgro agrega los trastornos hemolíticos como la enfermedad hemolítica autoinmune del recién nacido, anemias hereditarias, también la inestabilidad hemodinámica y la sepsis ya sea bacteriana o viral (52); y por último Iskander añade la hipoalbuminemia (albúmina sérica  $< 3,0$  g/dl) (53).

Bratilić et al, menciona que existen otros factores que aumentan la vulnerabilidad a la neurotoxicidad de la bilirrubina, ya sea al reducir la unión de bilirrubina-albúmina o al aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que son medicamentos como la ceftriaxona, la acidosis ya sea metabólica o respiratoria y la hiperosmolaridad (54).

Un estudio realizado por Johnson et al, en donde evalúa los factores que contribuyen a la neurotoxicidad, en donde se estudiaron 125 pacientes, todos los cuales fueron dados de alta de la hospitalización del parto (presumiblemente sanos en el momento del alta) pero luego reingresados para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia grave, los factores encontrados fueron, la deficiencia de G6PD en el 21%, moretones por traumatismo de nacimiento 14%, condiciones hemolíticas 20%, infecciones en el 14%, galactosemia 2%, dificultades en la lactancia materna el 17% (55).

Y por último los factores de riesgo de reingreso por aumento de la bilirrubina en recién nacidos a término según los datos de un gran estudio australiano, realizados por Lain et al, de población incluyeron el alta hospitalaria en menos de 48 horas posparto prematuro, edad gestacional menor a 39 semanas, madre de origen asiático, parto vaginal y primigesta (56)

## **Complicaciones de kernícterus neonatal**

### **1. Neurodesarrollo:**

Numerosos estudios retrospectivos han intentado apoyar o refutar la relación de la hiperbilirrubinemia neonatal con los resultados del desarrollo neural, un desafío particular para comprender esta relación ha sido el uso de diferentes medidas de neurodesarrollo (1).

La evidencia sugiere una relación entre la hiperbilirrubinemia neonatal y el retraso en el desarrollo, aunque la asociación parece compleja. Algunos estudios han identificado una asociación directa entre la hiperbilirrubinemia y el retraso en el desarrollo. Un estudio realizado por Wolf et al, de cohortes de 50 bebés con bilirrubina BTS > 400 mmol/L (23,4 mg/dL) nacidos en 1991 y 1992, se evaluaron al año de edad, incluyeron una población mixta de bebés prematuros y nacidos a término con ictericia por causas múltiples. Los autores encontraron una correlación estadísticamente significativa entre las puntuaciones de BTS y BSID (prueba para analizar el retraso de desarrollo) en este grupo (0,59, P < 0,001). Si bien este estudio se destaca por una alta tasa de enfermedad hemolítica entre los bebés con la BTS más alta, la población es quizás más representativa de la hiperbilirrubinemia neonatal en todo el mundo (57).

Un estudio más grande, realizado por Mainburg et al, en Dinamarca en el 2004, examinando nuevamente la relación entre la ictericia neonatal y el retraso en el desarrollo posterior, utilizaron códigos de diagnóstico para identificar tanto la exposición a la ictericia como los resultados de los trastornos del desarrollo psicológico, incluidos los trastornos del habla y del aprendizaje, los sujetos con ictericia neonatal tenían un mayor riesgo general de trastornos del desarrollo, con un índice de riesgo ajustado significativo de 1,29 (IC del 95 %: 1,06–1,56). Esto fue más pronunciado entre los recién nacidos a término ( $P < 0,001$ ) (58). En ambos estudios, la hiperbilirrubinemia parecía estar directamente relacionada con un retraso posterior en el desarrollo neurológico. Sin embargo, el trabajo adicional no confirma una relación directamente lineal entre la BTS y el retraso en el desarrollo.

Varios estudios han encontrado que la hiperbilirrubinemia está asociada con un mayor riesgo de retraso en el desarrollo, pero solo en un subconjunto de medidas o poblaciones. Un estudio prospectivo, realizado por Seidman et al, comparó los registros médicos del período neonatal y los resultados de las pruebas de inteligencia entre los reclutas militares de 1948 en Israel y encontraron que entre los varones a término con  $BTS > 342$  mmol/L (20 mg/dL), había un mayor riesgo de  $CI < 85$  OR: 2,96; (IC 95%: 1,29-6,79). No se demostró el mismo efecto en las mujeres (59).

Un análisis retrospectivo realizado por la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano examinó la asociación entre el pico de BTS y el resultado del desarrollo neurológico entre los 18 y los 22 meses de edad entre 2575 bebés con peso extremadamente bajo al nacer y encontró que la BTS máxima se correlacionó directamente con puntajes significativamente más bajos en el índice psicomotor del BSID (OR: 1,057; IC 95%: 1,00–1,12) (60).

Igualmente, un estudio realizado por Jangaard et al, basado en la población de Nueva Escocia examinó la relación entre el pico neonatal de BTS y el resultado posterior del desarrollo neurológico entre >50.000 recién nacidos entre 1994 y 2000, y encontraron un riesgo significativamente mayor de retraso en el desarrollo entre los niños con hiperbilirrubinemia moderada en comparación con los que no tenían hiperbilirrubinemia, con un riesgo relativo RR de 1,6 (IC del 95 %: 1,3–2,0) (61).

Más recientemente, un estudio realizado por Mazeiras, de 631 recién nacidos con dos años de seguimiento también informó una relación parcial entre la hiperbilirrubinemia neonatal y los resultados en el neurodesarrollo, encontraron que entre los lactantes con peso al nacer <1000 g, hubo un riesgo significativamente elevado de deterioro funcional asociado con un pico más alto de BTS (62).

## **2. Cognición:**

Además de los datos que sugieren que la hiperbilirrubinemia puede provocar un retraso en el desarrollo, también hay pruebas controvertidas de que la hiperbilirrubinemia puede conducir a un deterioro general de la capacidad cognitiva en algunos niños, aunque de ninguna manera es definitiva, la capacidad cognitiva se cuantifica con frecuencia con fines de investigación en forma de cociente de inteligencia (CI); en los niños, esto ahora se mide generalmente a través de la Escala de inteligencia para niños de Weschler (1).

Existen algunos datos clínicos que sugieren un vínculo entre la hiperbilirrubinemia neonatal y la disminución posterior del coeficiente intelectual (1). Un estudio realizado por Hokkanen et al, se siguió durante 30 años a una cohorte prospectiva nacida entre 1971 y 1974 en Helsinki, Finlandia, para determinar los resultados neuroconductuales, en donde estudiaron 128 casos de pacientes que tenían hiperbilirrubinemia neonatal, definida como TB > 340 mmol/L (20 mg/dL, los cuales fueron comparados con 85 controles, los investigadores encontraron que el 45% de los casos mostraban al menos una discapacidad neuroconductual a la edad de 9 años. Esto fue significativamente más alto que las tasas en los controles, con un OR de 4,8 (IC del 95 %: 2,21–10,11); además, aquellos casos que habían sido identificados a los 9 años con discapacidad neuroconductual tenían tasas más bajas de finalización de la escuela y tasas más bajas de empleo a tiempo completo a los 30 años, las dificultades continuas de lectura también fueron significativamente más frecuentes (63).

## **3. Desarrollo del lenguaje:**

La pérdida de audición es una característica común del kernícterus y conlleva los desafíos esperados en el progreso del lenguaje y el habla (1).

Maimburg et al, investigó si los recién nacidos con hiperbilirrubinemia tenían un alto riesgo de diagnóstico posterior de trastornos específicos del desarrollo del habla y el

lenguaje, y encontraron un mayor riesgo entre los recién nacidos a término, con un cociente de riesgos ajustado de 1,56 (IC del 95 %: 1,01–2,40) (58).

#### **4. Función ejecutiva:**

Esta función describe las habilidades de componentes múltiples como la capacidad de retener la información mientras se manipula otra información; flexibilidad cambiante o cognitiva que es la capacidad de alternar entre diferentes tareas; e inhibición de respuesta que es la capacidad de suprimir una acción refleja para hacer lo que se desea o se necesita; y planificación (64).

Los estudios sobre la neurotoxicidad de la bilirrubina no se han centrado en las funciones ejecutivas solamente, algunos estudios realizados por Jangaard et al, y por Hokkanen et al, han identificado problemas de atención y menor rendimiento académico en niños con hiperbilirrubinemia dos dominios afectados en otras poblaciones clínicas con alto riesgo de deterioro de la función ejecutiva (63).

#### **5. Trastornos del comportamiento**

##### **TDAH**

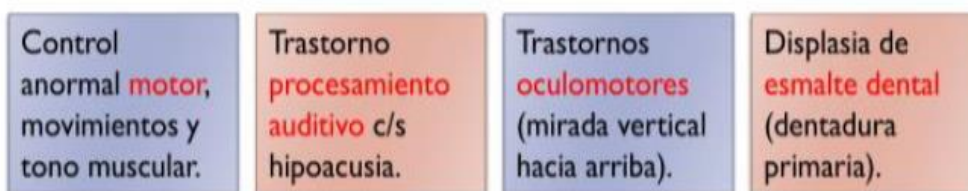
Jangaard et al, en su estudio de cohorte comparó a bebés con hiperbilirrubinemia grave con bebés con hiperbilirrubinemia menos grave o sin hiperbilirrubinemia en cualquier momento del período neonatal en una variedad de resultados adversos, en donde, el grupo de hiperbilirrubinemia grave mostró un aumento significativo del riesgo de TDAH RR: 1,9; (IC del 95 %: 1,1–3,3), pero el grupo menos grave no lo hizo (61).

Un estudio realizado por Hokkanen et al, estudiaron niños a las edades de 5 y 9 años con evaluación directa y cuestionarios para padres, el 15% tenía hiperactividad y déficit de atención, en esta instancia se clasificaron como afectados los que tenían o no afectados los que no tenían diferentes trastornos del desarrollo a la edad de 9 años y fueron reevaluados a los 30 años, y encontraron que el grupo afectado con hiperbilirrubinemia obtuvo una puntuación más alta para la falta de atención infantil en comparación con los grupos de hiperbilirrubinemia no afectada y de control, y también más alto para la hiperactividad/impulsividad infantil en comparación con los controles (63).

## Trastorno espectro autista (TEA)

Estudios recientes de posibles asociaciones entre la hiperbilirrubinemia y los trastornos del espectro autista también muestran resultados mixtos, en el estudio de cohorte basado en la población de Nueva Escocia realizado por Jangaard et al, mencionado anteriormente, hubo un aumento no significativo en el autismo asociado con el autismo moderado  $>13,5$  mg/dL y grave  $>19$  mg /dL grupos de hiperbilirrubinemia RR:1,6; IC del 95 %: 1,0–2,5 (61).

De igual manera, Maimburg et al, en Dinamarca, en su estudio de casos y controles del 2008, en donde estudiaron de 473 niños con autismo y 473 encontró un riesgo de 3,7; IC del 95 %: 1,3-10,5 para que la hiperbilirrubinemia (65). Otro estudio realizado de igual manera en Dinamarca en el 2004, encontró un riesgo de OR: 1,67; IC del 95 %: 1,03–2,71 para desarrollar autismo en pacientes que presentaron hiperbilirrubinemia en el nacimiento (58). Y un metaanálisis posterior de 13 estudios de ictericia neonatal y TEA encontró una asociación entre la BTS elevada y TEA, con un OR de 1,43 (IC 95 %: 1,22–1,67), lo que sugiere que existe un vínculo real entre estas afecciones (66).



*Ilustración 1 Tétrada característica de Kernicterus clásico.*

## 16. CONCLUSIONES

Los niveles elevados de BTS ocurren en casi todos los recién nacidos y pueden presentarse con ictericia visible. Los neonatos con hiperbilirrubinemia grave  $BTS >25$  mg/dL tienen riesgo de desarrollar neurotoxicidad por bilirrubina. Si la hiperbilirrubinemia en este rango no se trata rápidamente, puede provocar una lesión neurológica permanente grave. En cuanto a la incidencia de hiperbilirrubinemia grave varía a nivel mundial, oscilando entre aproximadamente 10 y 40 por 100 000 nacidos vivos, el predictor más fuerte para desarrollar hiperbilirrubinemia severa es el nivel de BTS del recién nacido antes del alta, que generalmente se mide entre 24 y 48 horas después del nacimiento.

El factor de riesgo más importante de la neurotoxicidad es la gravedad y la duración de la exposición a la bilirrubina. El riesgo es mayor con  $BTS \geq 30$  mg/dL (513 micromol/L) y la principal consecuencia de la hiperbilirrubinemia neonatal grave es un espectro de lesiones neurotóxicas denominadas colectivamente trastornos neurológicos inducidos por bilirrubina (BIND). El espectro clínico de BIND varía desde hallazgos sutiles hasta discapacidad permanente grave.

La EBA se refiere a signos agudos de neurotoxicidad. Los hallazgos clínicos pueden ser sutiles inicialmente (somnolencia, hipotonía leve, llanto agudo). Sin intervención, la EBA puede progresar a manifestaciones más graves (apnea, convulsiones, hipertensión grave) y, en última instancia, coma o muerte. La EBC es una lesión cerebral posictérica permanente caracterizada por presentar disfunción motora central, desvío de la mirada, pérdida auditiva, conservando la cognición.

Se necesitan más estudios con grandes muestras de pacientes para sacar conclusiones definitivas sobre los factores de riesgo de kernícterus, los estudios futuros deben tener el poder estadístico adecuado para examinar a los recién nacidos prematuros por separado de los recién nacidos a término, y deben considerar no solo la BTS máxima, sino también la conjugada y no conjugada, como variables independientes, en los recién nacidos con hiperbilirrubinemia los análisis deben controlar edad gestacional, peso al nacer y causa de la hiperbilirrubinemia, sin embargo, se necesita una investigación cuidadosamente diseñada para desentrañar el papel de la prematuridad, la hemólisis y la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con riesgo.

## 16. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

### 16.1 Recursos Humanos

Autor: Jessie Marie Gonzalez Guerrero

Tutor: Dr. Víctor Miguel Crespo Regalado

### 16.2 Recursos Materiales

- Gestor de información bibliográfica (Scielo, Pubmed, Google Académico)
- Zotero
- Prisma 2020
- Word, Excel y Power point.
- Hojas de papel bond, esferos, hojas valoradas.

## 17. PRESUPUESTO

Tabla 2 Presupuesto. Jessie González

Fuentes	Discriminación detallada de recursos	Unidades que se requieren	Valor de cada unidad (USD)	Costo total (USD)
Autofinanciado	Computadora e internet	1	50	50
Autofinanciado	Impresora	1	1	1
Autofinanciado	Hoja	7	35	35
Autofinanciado	Impresiones	10	1	10
Autofinanciado	Internet (horas)	100	100	100
Autofinanciado	Esfero	1	1	1
<b>TOTAL</b>	--	--	USD	197 dólares

## 18. CRONOGRAMA

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Meses (Semanas)						
	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero

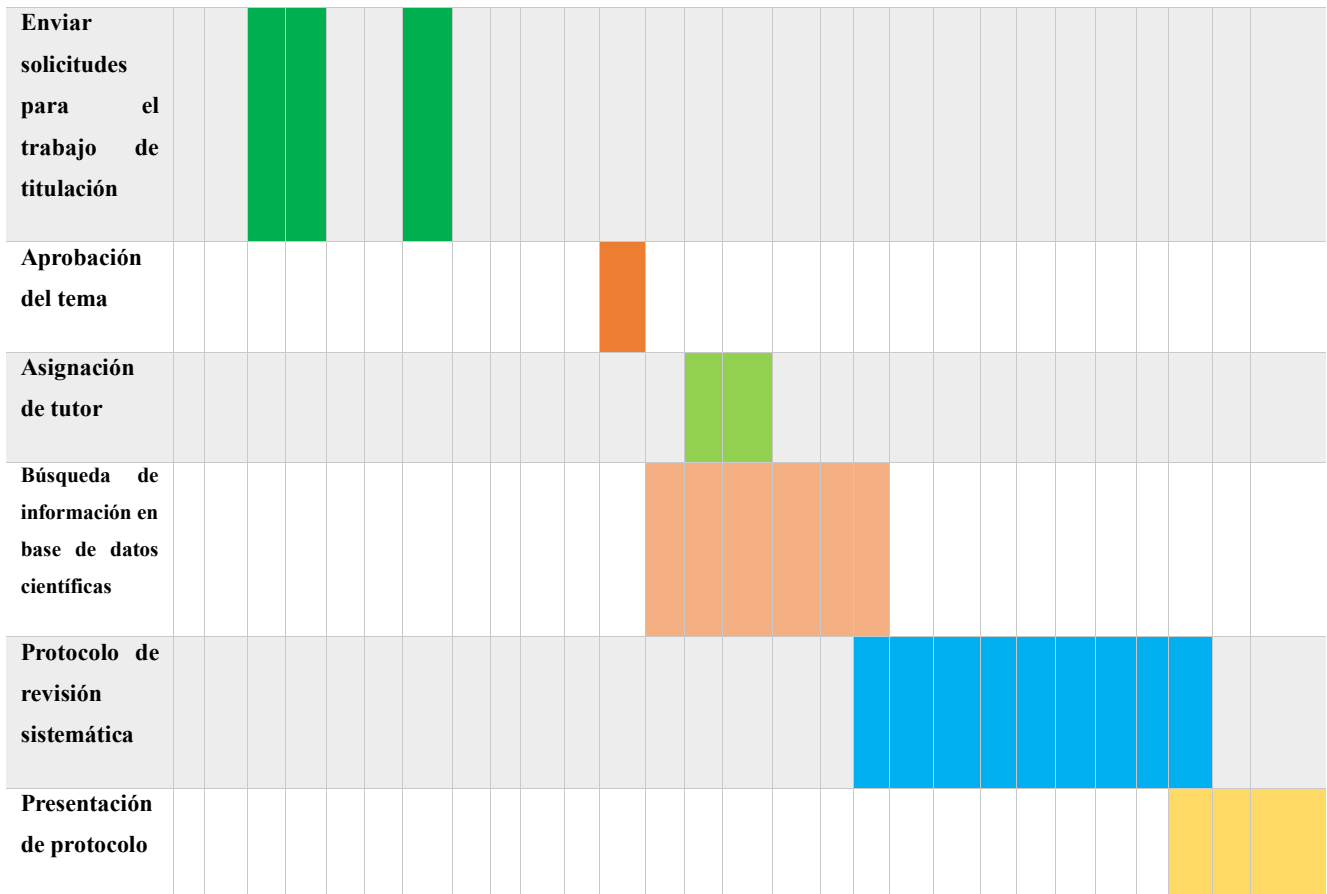


Tabla 3 Cronograma de Actividades. Jessie Marie Gonzalez.

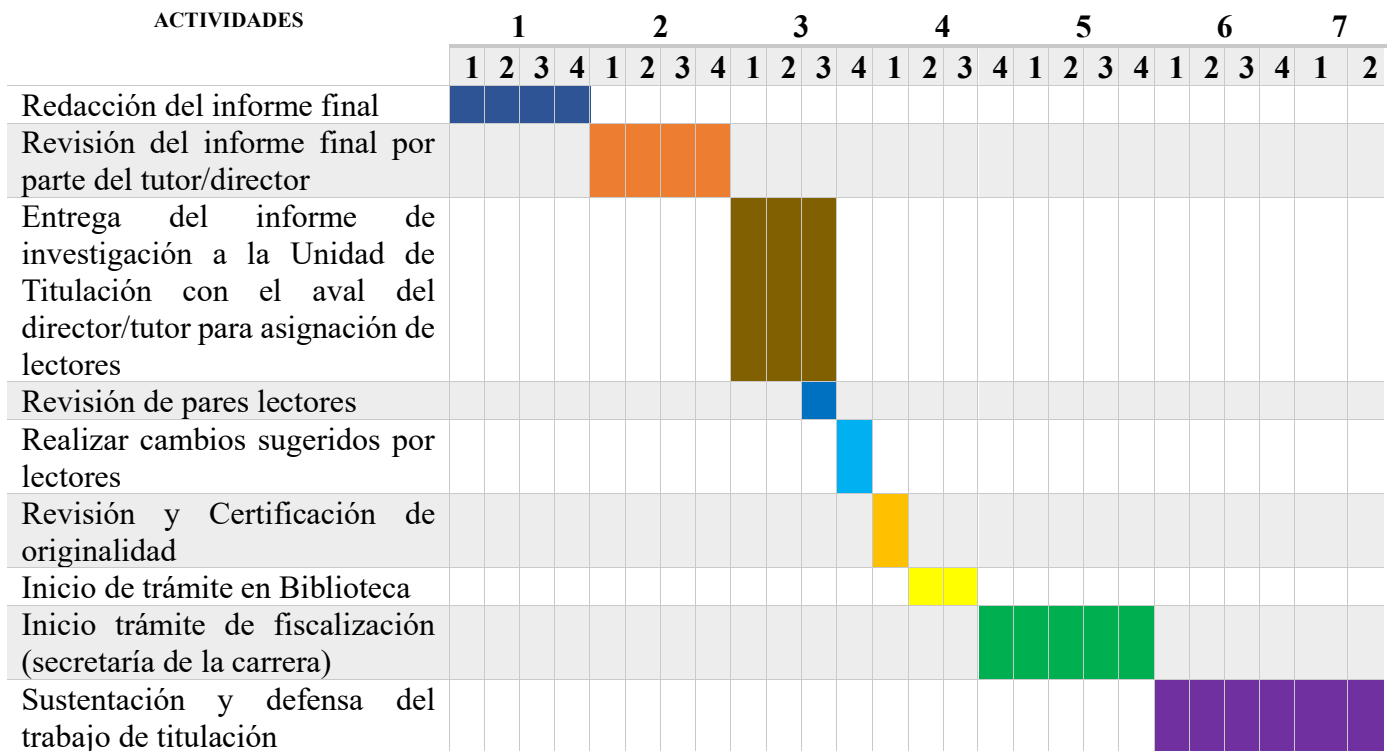


Tabla 4 Cronograma de Actividades. Jessie Marie Gonzalez.

## 19. BIBLIOGRAFÍA

1. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(1):52-7.
2. Brites D, Fernandes A, Falcão AS, Gordo AC, Silva RFM, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* f 2009;29 Suppl 1:S8-13.
3. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol.* j 2011;35(3):101-13.
4. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CRJC. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9814):445-52.
5. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2019;2(3):e190858.
6. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1):297-316.
7. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, Stanke JU, Strand MA, Lee BW, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open.* 2017;1(1):e000105.
8. Maisel M. El abordaje clínico del recién nacido icterico. Academic Publishers. 2000;139-68.
9. Kaplan M, Hammerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: Adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chim Acta.* 2005;356(1):9-21.
10. WATCHKO JF, OSKI FA. Bilirubin 20 mg/dL = Vigintiphobia. *Pediatrics.* 1983;71(4):660-3.
11. Stanley TV. A case of kernicterus in New Zealand: A predictable tragedy? *J Paediatr Child Health.* 1997;33(5):451-3.
12. Johnson L, Brown AK. A pilot registry for acute and chronic kernicterus in term and near-term infants. *Pediatrics.* 1999;104(SUPPL.).
13. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and Treatment of Jaundice in the Term Newborn: A Kinder, Gentler Approach. *Pediatrics.* 1992;89(5):809-18.

14. Braveman P, Egerter S, Pearl M, Marchi K, Miller C. Early Discharge of Newborns and Mothers: A Critical Review of the Literature. *Pediatrics*. 1995;96(4):716-26.
15. Uribe AG. Ministerio de Salud y Protección Social. 2013;
16. Academia Americana de Pediatría. Ictericia neonatal y querníctero. 2001;108:763-5.
17. Parámetro de práctica de la Academia Estadounidense de Pediatría. Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término sano. 1994;94:558-65.
18. Campo A, Moran R. Comparación de dos métodos diagnósticos de ictericia neonatal. *Revista Cubana de Pediatría*. 2012;84(1):67-72.
19. Paris E, Snachez I. Meneghello *Pediatría*. 6.<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Argentina: Medica Panamericana; 2017.
20. INEC Ecuador. INEC Ecuador. 2022. Diez principales causas de morbilidad infantil año 2022. Disponible en: [http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Estadisticas\\_Sociales/Camas\\_Egresos\\_Hospitalarios/Cam\\_Egre\\_Hos\\_2016/Anuario\\_camas\\_y\\_egresos\\_hospitalarios\\_2022.xlsx](http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2016/Anuario_camas_y_egresos_hospitalarios_2022.xlsx)
21. Wong R. UpToDate. 2023 [citado 2 de octubre de 2023]. Unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: Etiology and pathogenesis.
22. Shibuya A, Itoh T, Tukey RH, Fujiwara R. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep*. 2013;3:2903.
23. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022;150(3):e2022058859.
24. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(14):8170-4.
25. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Direct antiglobulin titer strength and hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1340-1344.
26. Riskin A, Gery N, Kugelman A, Hemo M, Spevak I, Bader D. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2012;161(2):191-196.e1.

27. Kaplan M, Wong R, Sibley E, Stevenson D. Neonatal jaundice and liver disease. 2011. p. 1443-96.
28. Skierka JM, Kotzer KE, Lagerstedt SA, O’Kane DJ, Baudhuin LM. UGT1A1 genetic analysis as a diagnostic aid for individuals with unconjugated hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2013;162(6):1146-52, 1152.e1-2.
29. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert’s syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(18):1171-5.
30. Travan L, Lega S, Crovella S, Montico M, Panontin E, Demarini S. Severe neonatal hyperbilirubinemia and UGT1A1 promoter polymorphism. *J Pediatr*. 2014;165(1):42-5.
31. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(22):12128-32.
32. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, Kelleher AS, Walker MW, Spitzer AR, et al. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics*. 2009;124(5):e868-877.
33. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res*. 2004;56(5):682-9.
34. Stevenson DK, Ostrander CR, Hopper AO, Cohen RS, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide as an index of bilirubin production. IIa. Evidence for possible delayed clearance of bilirubin in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*. 1981;98(5):822-4.
35. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics*. 2014;134(2):e340-345.
36. Wong R. UpToDate. 2023 [citado 3 de octubre de 2023]. Unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: Risk factors, clinical manifestations, and neurologic complications - UpToDate.
37. Newman TB, Liljestrang P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):113-9.
38. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Newman TB. Black race is not protective against hazardous bilirubin levels. *J Pediatr*. 2013;162(5):1068-9.

39. Kuzniewicz MW, Wickremasinghe AC, Wu YW, McCulloch CE, Walsh EM, Wi S, et al. Incidence, etiology, and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns. *Pediatrics*. 2014;134(3):504-9.
40. Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(5):F342-346.
41. McGillivray A, Polverino J, Badawi N, Evans N. Prospective Surveillance of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia in Australia. *J Pediatr*. 2016;168:82-87.e3.
42. Ebbesen F, Bjerre JV, Vandborg PK. Relation between serum bilirubin levels  $\geq 450$   $\mu\text{mol/L}$  and bilirubin encephalopathy; a Danish population-based study. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2012;101(4):384-9.
43. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aravkin A, Sampson PD, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2011;128(4):e925-931.
44. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190858.
45. Norman M, Åberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekéus C. Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2015;136(6):1087-94.
46. Newman TB, Liljestrang P, Escobar GJ. Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(12):1244-50.
47. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(11):1140-7.
48. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics*. 1989;83(6):1029-34.
49. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. Early weight loss nomograms for exclusively breastfed newborns. *Pediatrics*. 2015;135(1):e16-23.
50. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1(Suppl 1):86-100.

51. Gotink MJ, Benders MJ, Lavrijsen SW, Rodrigues Pereira R, Hulzebos CV, Dijk PH. Severe neonatal hyperbilirubinemia in the Netherlands. *Neonatology*. 2013;104(2):137-42.
52. Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, Shah V. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008. *Pediatrics*. 2012;130(4):e886-890.
53. Iskander I, Gamaleldin R, El Houchi S, El Shenawy A, Seoud I, El Gharbawi N, et al. Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy. *Pediatrics*. noviembre de 2014;134(5):e1330-1339.
54. Bratlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol*. 1990;17(2):449-65.
55. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2009;29 Suppl 1:S25-45.
56. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics*. 2015;135(2):314-21.
57. Wolf MJ, Wolf B, Beunen G, Casaer P. Neurodevelopmental outcome at 1 year in Zimbabwean neonates with extreme hyperbilirubinaemia. *Eur J Pediatr*. 1999;158(2):111-4.
58. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics*. 2010;126(5):872-8.
59. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics*. 1991;88(4):828-33.
60. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ, et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003;112(4):773-9.
61. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near-term infants with serum bilirubin levels of  $\geq 325$  micromol/L ( $\geq 19$  mg/dL) who were born in Nova Scotia, Canada, between 1994 and 2000. *Pediatrics*. 2008;122(1):119-24.
62. Mazeiras G, Rozé JC, Ancel PY, Caillaux G, Frondas-Chauty A, Denizot S, et al. Hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants: results from the LIFT cohort. *PloS One*. 2012;7(1):e30900.
63. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates-a 30 year prospective follow-up study.

PeerJ. 2014;2:e294.

64. Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* 2002;8(2):71-82.
65. Maimburg RD, Vaeth M, Schendel DE, Bech BH, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(6):562-8.
66. Amin SB, Smith T, Wang H. Is neonatal jaundice associated with Autism Spectrum Disorders: a systematic review. *J Autism Dev Disord.* noviembre de 2011;41(11):1455-63.

## 20. ANEXOS

### PROTOCOLO PARA TRABAJO DE TITULACIÓN

#### DATOS GENERALES DEL PROYECTO DE TITULACIÓN

<b>TÍTULO:</b>	
<b>FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS A KERNICTERUS EN NEONATOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.</b>	
<b>UNIDAD ACADÉMICA:</b>	
Salud y Bienestar	
<b>CARRERA:</b>	
Medicina	
<b>RESPONSABLE(S) DEL PROYECTO:</b>	
<i>Jessie Marie González Guerrero</i> <i>Tutor: Dr. Víctor Miguel Crespo Regalado</i>	
<b>LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DE LA CARRERA</b>	
<i>Para información sobre las líneas de investigación, consultar Líneas de Investigación Institucionales, puesta en vigencia mediante Resolución Nro. C.U. 866-2020-UCACUE (29 de abril de 2020).</i>	
Línea de Investigación. Línea 12: Salud y Bienestar por ciclos de vida	
<b>TIEMPO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO</b>	
Duración del proyecto en meses:	8 meses
<b>FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO</b>	
Monto total del financiamiento para ejecutar el PROYECTO en dólares.	50 dólares.

#### DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA

#### INTRODUCCIÓN

Se sabe desde hace tiempo que la hiperbilirrubinemia neonatal extrema causa el síndrome clínico de kernícterus o encefalopatía crónica por bilirrubina (CBE). El kernícterus se caracteriza con mayor frecuencia por parálisis cerebral (PC) coreoatetoide, alteración de la mirada hacia arriba y pérdida auditiva neurosensorial, mientras que la cognición está relativamente preservada (1).

La condición crónica de kernícterus puede estar precedida, pero no siempre, en la etapa aguda por una encefalopatía aguda por bilirrubina (EBA), esta condición neonatal aguda también se debe a hiperbilirrubinemia y se caracteriza por letargo y comportamiento anormal, evolucionando a encefalopatía neonatal franca, opistótonos y convulsiones. Menos completamente definido es el síndrome de disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND) (1).

BIND es la constelación de secuelas neurológicas que siguen a grados más leves de hiperbilirrubinemia neonatal que los asociados con el kerníctero. Los modelos animales y la investigación científica básica han definido cómo la hiperbilirrubinemia puede resultar específicamente en deficiencias posteriores del desarrollo neurológico (2). Clínicamente, BIND puede manifestarse después del período neonatal como retraso en el desarrollo, deterioro cognitivo, función ejecutiva alterada y trastornos psiquiátricos y del comportamiento (3).

En muchos casos, los niños afectados tienen múltiples factores de riesgo de deterioro del desarrollo neurológico (NDI, por sus siglas en inglés), que incluyen prematuridad, complicaciones perinatales y enfermedad hemolítica, existe controversia con respecto a la contribución relativa de la hiperbilirrubinemia neonatal frente a otros factores de riesgo en el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo posteriores en niños con BIND. Asimismo, se han propuesto varios modificadores del efecto, como la unión alterada de albúmina y bilirrubina y las vulnerabilidades hereditarias (1).

Numerosos estudios retrospectivos han intentado apoyar o refutar la relación de la hiperbilirrubinemia neonatal con los resultados del desarrollo neurológico. Un desafío particular para comprender esta relación ha sido el uso de diferentes medidas de neurodesarrollo. El retraso en el desarrollo se refiere a la imposibilidad de alcanzar los hitos del desarrollo en una o más áreas a una edad esperada. Mientras que algunos estudios cuantifican el desarrollo utilizando instrumentos validados, como las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley (BSID), otros se basan en el informe de los padres sobre el

retraso en el desarrollo o no especifican cómo se definió el retraso en el desarrollo durante el seguimiento (1).

La hiperbilirrubinemia neonatal es una causa importante de deterioro del neurodesarrollo de por vida (4). Dadas las herramientas efectivas para la evaluación y prevención de riesgos, así como para el diagnóstico y tratamiento, la devastadora hiperbilirrubinemia neonatal debería ser una condición prevenible (5). Sin embargo, el kernícterus ocurre en entornos de altos recursos a pesar de las pautas basadas en la evidencia y en condiciones que podrían considerarse óptimas (6). Por lo tanto, se necesita una mejor comprensión de los procesos que conducen al kernícterus.

Existen algunos estudios basados en la población sobre la incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal extrema y kernícterus (7). Estudios previos reportan diagnósticos asociados al kernícterus, como enfermedades hemolíticas o no hemolíticas, niveles de bilirrubina y análisis de causa raíz pero no hay ningún estudio previo, hasta donde sabemos, sobre la hiperbilirrubinemia que resulta en kernícterus utilizando la epidemiología basada en la población para establecer las tasas de incidencia con el análisis del cumplimiento de las guías de mejores prácticas (5).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

Alrededor del 60% de los recién nacidos sanos a término desarrollarán ictericia reconocible, en cuyo caso se puede esperar que la concentración sérica de bilirrubina total (STB) sea de al menos 5 a 7 mg/dl (8). En la mayoría de los casos, el STB no excederá el rango fisiológico, pero ocasionalmente puede elevarse a niveles muy altos y representar una amenaza para el recién nacido al ingresar a los tejidos del sistema nervioso central, causando así kernícterus o encefalopatía por bilirrubina (generalmente daño neurológico irreversible). El motivo de la demanda de muchas determinaciones de STB es detectar la ictericia neonatal para instituir el tratamiento antes de que el STB entre en la zona de peligro (9).

El kernícterus era una ocurrencia común antes de la década de 1970, momento en el cual el factor etiológico más frecuente era la isoinmunización Rh. Las técnicas terapéuticas modernas que incluyen la transfusión de intercambio, la fototerapia y el uso de la terapia con inmunoglobulina intravenosa fueron fundamentales para eliminar casi por completo esta afección. Durante muchos años después de que la administración materna de

anticuerpos anti-D (Rhogam) fuera fundamental para eliminar prácticamente la enfermedad Rh, según la experiencia adquirida durante esa época, los médicos continuaron evitando que el valor de la bilirrubina total sérica (STB) excediera los 20 mg/dL a término y recién nacidos a término. Como resultado, durante las dos décadas anteriores a 1990 prácticamente no hubo informes publicados de kernícterus en niños nacidos a término sanos de países industrializados (10).

Desde la década de 1990, ha habido alguna evidencia de un resurgimiento del kernícterus. Los informes han emanado de los Estados Unidos, Canadá, Europa, África y Nueva Zelanda (11). Muchos casos en América del Norte se han recopilado en un registro informal de Kernícterus, del cual se informaron recientemente 125 casos recopilados durante este período (12). Una razón que lleva a este cambio en la epidemiología del kerníctero incluye la noción de que el kerníctero no ocurrirá en recién nacidos a término sanos en ausencia de hemólisis, lo que resulta en la adopción de un enfoque menos agresivo para estos recién nacidos (13).

Además, los recién nacidos son dados de alta antes del hospital, antes de que se manifieste la ictericia clínicamente aparente, y un número cada vez mayor de lactantes recibe lactancia materna (14). La prematuridad limítrofe (35 a 37 semanas de gestación) se ignora con frecuencia como un factor de riesgo adicional (15).

Recientemente, la Comisión Conjunta para la Acreditación de Organizaciones Hospitalarias, los Centros para el Control de Enfermedades, el Foro Nacional de Calidad (Agencia para la Regulación de la Calidad de la Atención Médica) y el American Academia de Pediatría (AAP), han hecho hincapié en que la mayoría de los casos de kerníctero deberían poder prevenirse (16).

La AAP hace hincapié en prestar atención a los factores de riesgo, incluidos la prematuridad limítrofe, la lactancia materna y la ictericia que se manifiesta dentro de las primeras 24 horas posteriores al parto, y ha recomendado el seguimiento dentro de los 2 a 3 días posteriores al alta para todos los recién nacidos dados de alta <48 h. y los nacidos <38 semanas de gestación (17).

## **JUSTIFICACIÓN**

La ictericia neonatal es el signo más frecuente que se observa durante el primer o primeros días en el recién nacido, que consiste en la coloración amarilla de la piel y mucosas,

secundaria a la hiperbilirrubinemia de predominio indirecta, y que además constituye una de las principales causas de ingreso en hospitales con atención neonatal, la mayoría de veces suele ser un proceso benigno, fisiológico, aunque por otro parte puede llegar a ser patológico, su incidencia tiene íntima relación tanto con factores maternos como del recién nacido, alrededor del 60 o 70 % de los recién nacidos la presentan (18).

En la mayoría de las veces, no existe un efecto perjudicial sobre la salud, sin embargo, en un grupo representativo los riesgos potenciales pueden ser graves, ocasionando efectos irreversibles principalmente de neurotoxicidad. En los últimos años se presenta el problema que gran mayoría de los recién nacidos aparentemente sanos con ictericia se dan de alta de la maternidad entre las 36 y 48 horas de vida, ocasionando posteriormente reiteradas citas ambulatorias, solicitud de análisis, molestias para los neonatos, preocupación a los padres, aumento de gastos económicos. Por lo cual el aspecto más importante es conocer e identificar las situaciones en las que sea necesario efectuar estudios complementarios, decidir el tratamiento oportuno y realizar un apropiado seguimiento posterior al alta, disminuyendo así posibles complicaciones de la presente morbilidad neonatal (19).

Se ha demostrado que la ictericia es la causa comunicada más frecuente de readmisión en el periodo neonatal precoz, por lo que es importante conocer acerca de esta patología en los recién nacidos, factores de riesgo que los predisponen y la importancia del tratamiento oportuno, para prevenir posibles complicaciones que en algunas ocasiones suelen ser irreversibles, dejando secuelas de por vida.

En el Ecuador, la ictericia neonatal representa la segunda causa de egresos hospitalarios, según los datos de morbilidad infantil en menores de 1 año, con una tasa de 214,35 por cada 10 000 niños menores de 1 año, y representa el 9,12% del total de egresos de menores de un año (20).

Debido a la morbilidad representativa asociada con la ictericia en los recién nacidos y a la importancia de su diagnóstico y tratamiento oportuno, en el presente estudio se pretendió determinar cuáles son los factores de riesgo y las posibles complicaciones del kernícterus en recién nacidos, conocer con que niveles de bilirrubinemia se decidió el uso de fototerapia en relación a la edad del neonato, lo cual servirá al médico especialista a enfrentar con éxito el diagnóstico de la patología, determinar que pacientes necesitan mayor observación, e indicar exámenes complementarios y medidas terapéuticas

adecuadas con evidencia que lo justifique. Así como al paciente quien podrá ser diagnosticado y tratado oportunamente, a fin de evitar complicaciones.

## **MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE**

### **Hiperbilirrubinemia no conjugada en recién nacidos**

Casi todos los recién nacidos desarrollan niveles elevados de bilirrubina (es decir, bilirrubina total sérica o plasmática (BTS)  $>1$  mg/dL o 17 micromol/L, que es el límite superior normal para los adultos). A medida que aumentan los niveles de bilirrubina, el recién nacido puede desarrollar ictericia visible. Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia grave (definida como BTS  $>25$  mg/dL o 428 micromol/L en recién nacidos a término y prematuros tardíos con edad gestacional  $\geq 35$  semanas, tienen riesgo de desarrollar neurotoxicidad inducida por bilirrubina (21).

#### **Definiciones:**

- **La hiperbilirrubinemia neonatal benigna** es un aumento normal y transitorio de los niveles de bilirrubina que ocurre en casi todos los recién nacidos. También se la conoce como ictericia "fisiológica" (21).
- **La hiperbilirrubinemia neonatal grave** se define como una BTS  $>25$  mg/dL (428 micromol/L). Se asocia con un mayor riesgo de desarrollar neurotoxicidad inducida por bilirrubina (21).
- **La hiperbilirrubinemia neonatal extrema** se define como una BTS  $>30$  mg/dL (513 micromol/L). Se asocia con un mayor riesgo de desarrollar disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND) (21).

**Los trastornos neurológicos inducidos por bilirrubina (BIND)** son el resultado de un daño cerebral selectivo causado por la bilirrubina libre (no unida) que cruza la barrera hematoencefálica y se une al tejido cerebral. El espectro de lesión neurotóxica, que incluye disfunción sutil y encefalopatía por bilirrubina aguda y crónica (ABE y CBE, respectivamente), se denomina colectivamente BIND (21).

#### **Metabolismo de la bilirrubina:**

El conocimiento de los pasos básicos del metabolismo de la bilirrubina es esencial para comprender la patogénesis de la hiperbilirrubinemia neonatal (21).

**Producción de bilirrubina:** la bilirrubina es un producto del catabolismo del hemo, en los recién nacidos, aproximadamente entre el 80 y el 90 por ciento de la bilirrubina se produce durante la descomposición de la hemoglobina de los glóbulos rojos o por una eritropoyesis ineficaz, el 10 al 20 por ciento restante se deriva de la descomposición de otras proteínas que contienen hemo, como los citocromos y la catalasa (21).

La bilirrubina se produce en dos pasos primero la enzima hemo oxigenasa (HO), ubicada en todas las células nucleadas, cataliza la descomposición del hemo, lo que da como resultado la formación de cantidades equimolares de hierro, CO y biliverdina; segundo la biliverdina se convierte rápidamente en bilirrubina mediante la enzima biliverdina reductasa (21).

**Aclaramiento y excreción de bilirrubina:** el aclaramiento y la excreción de bilirrubina se producen en los siguientes pasos posteriores (21).

Captación hepática: la bilirrubina circulante unida a la albúmina se transporta al hígado, luego, la bilirrubina se disocia de la albúmina y es captada por los hepatocitos, donde se procesa para su excreción.

Conjugación: en los hepatocitos, la enzima uridina difosfogluconurato glucuronosiltransferasa (UGT1A1) cataliza la conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico, produciendo diglucurónidos de bilirrubina y, en menor grado, monoglucurónidos de bilirrubina (21).

Excreción biliar: la bilirrubina conjugada, que es más soluble en agua que la bilirrubina no conjugada, se secreta en la bilis en un proceso activo que depende de los transportadores canaliculares y luego se excreta en el tracto digestivo (21).

Circulación enterohepática: la bilirrubina conjugada secretada no puede ser reabsorbida por las células epiteliales intestinales, al nacer el intestino de un bebé es estéril y, posteriormente, los bebés tienen muchas menos bacterias en el intestino, por lo que muy poca o ninguna bilirrubina conjugada se reduce a urobilina. En el lactante, la beta-glucuronidasa de la mucosa intestinal desconjuga la bilirrubina conjugada. La bilirrubina no conjugada puede luego reabsorberse a través de la pared intestinal y reciclarse a la circulación, un proceso conocido como circulación enterohepática de la bilirrubina (21).

La bilirrubina sérica o plasmática total máxima (BTS) y el tiempo hasta la resolución varían según la edad gestacional (EG), la dieta y el origen étnico/ascendencia del bebé, probablemente debido a diferencias en la captación, eliminación y excreción hepática (22).

### **Causas de hiperbilirrubinemia neonatal no conjugada significativa:**

La hiperbilirrubinemia puede ser causada por condiciones patológicas subyacentes específicas o por exageraciones de los mecanismos responsables de la ictericia "ictericia fisiológica" neonatal normal (21). La identificación de una causa patológica subyacente de la hiperbilirrubinemia neonatal es útil para determinar si se necesitan intervenciones terapéuticas y el momento de la intervención para prevenir la hiperbilirrubinemia grave (23). Cualquier aumento en la carga de bilirrubina que resulte en una hiperbilirrubinemia significativa se debe a uno o ambos, un aumento en la producción de bilirrubina o una disminución en el aclaramiento de bilirrubina.

**Aumento de la producción:** la causa más común de hiperbilirrubinemia no conjugada clínicamente significativa es el aumento de la producción de bilirrubina debido a procesos de enfermedades hemolíticas, como (24):

Hemólisis mediada por isoimmune (incompatibilidad ABO o Rh) (25).

Defectos hereditarios de la membrana de los glóbulos rojos (p. ej., esferocitosis y eliptocitosis hereditarias) (21).

Defectos enzimáticos de los eritrocitos (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvato quinasa y porfiria eritropoyética congénita) (26).

Sepsis: se desconoce el mecanismo; sin embargo, una teoría sugiere que el aumento del estrés oxidativo debido a la sepsis daña los glóbulos rojos neonatales (27).

Otras causas de aumento de la producción de bilirrubina debido a una mayor descomposición de los glóbulos rojos incluyen la policitemia o el secuestro de sangre dentro de un espacio cerrado, como en los cefalohematomas (21).

Los bebés macrosómicos de madres diabéticas (IDM) tienen una mayor producción de bilirrubina debido a policitemia o eritropoyesis ineficaz (21).

**Disminución del aclaramiento:** los defectos hereditarios en el gen que codifica la enzima UGT1A1, que cataliza la conjugación de la bilirrubina con el ácido glucurónico, disminuyen la conjugación de la bilirrubina, esto reduce el aclaramiento de bilirrubina hepática y aumenta los niveles totales de BTS (28).

**Síndrome de Crigler-Najjar:**

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I (CN-I): esta es la forma más grave de trastornos hereditarios UGT1A1. La actividad de UGT1A1 está esencialmente ausente y se desarrolla hiperbilirrubinemia grave en los primeros dos o tres días después del nacimiento. Se requiere fototerapia de por vida para evitar el desarrollo de BIND a menos que se realice un trasplante de hígado, el modo de herencia es autosómico recesivo (21).

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (CN-II): el CN-II es menos grave que el CN-I. La actividad de UGT1A1 es baja pero detectable, aunque algunos niños afectados desarrollan ictericia grave, la hiperbilirrubinemia suele responder al tratamiento con fenobarbital, se hereda de forma autosómica recesiva, aunque en algunos casos se produce una transmisión autosómica dominante (21).

**Síndrome de Gilbert:** El síndrome de Gilbert es el trastorno hereditario más común de la glucuronidación de la bilirrubina debido a mutaciones en el gen *UGT1A1* (29). La mutación provoca una producción reducida de UGT1A1, lo que lleva a una hiperbilirrubinemia no conjugada (21).

Sin embargo, los datos de series de casos han informado que el genotipo Gilbert por sí solo no es suficiente para aumentar la incidencia de hiperbilirrubinemia (30). Más bien, el genotipo Gilbert parece volverse clínicamente relevante sólo cuando los recién nacidos afectados tienen una mayor producción de bilirrubina o una mayor circulación enterohepática de bilirrubina (31). En particular, la combinación de un genotipo Gilbert con una afección subyacente que aumenta la producción de BTS, como la deficiencia de G6PD, se asocia con una hiperbilirrubinemia grave o significativa (32).

**Polimorfismo OATP-2:** además de los polimorfismos de *UGT1A1* discutidos anteriormente, un estudio de recién nacidos taiwaneses informó que aquellos con una variante polimórfica de la proteína transportadora de aniones orgánicos OATP-2 tenían más probabilidades de desarrollar hiperbilirrubinemia grave (33).

**Otras causas de disminución del aclaramiento:** otras causas de disminución del aclaramiento de bilirrubina incluyen diabetes materna, hipotiroidismo congénito, galactosemia y pan hipopituitarismo, aunque en las dos últimas afecciones, los bebés suelen presentar hiperbilirrubinemia conjugada elevada (34).

**Ictericia por leche materna:** la ictericia por leche materna se define como la persistencia de hiperbilirrubinemia neonatal benigna más allá de las primeras dos o tres semanas de edad, por lo general, se presenta después de los primeros tres a cinco días de vida, alcanza su punto máximo dentro de las dos semanas posteriores al nacimiento y disminuye progresivamente a niveles normales durante 3 a 12 semanas (35). La ictericia por leche materna debe distinguirse de la ictericia por fallo de la lactancia materna (lactancia); esta última se debe a una ingesta subóptima de líquidos y calorías durante los primeros siete días de vida.

En los lactantes con ictericia que reciben exclusivamente leche materna, los niveles de BTS  $>5$  mg/dL (86 micromol/L) a menudo persisten durante varias semanas después del parto, aunque la hiperbilirrubinemia es generalmente leve y normalmente no requiere intervención, se debe controlar para garantizar que permanezca en la forma no conjugada y no aumente (35).

**Íleo u obstrucción intestinal:** el íleo o las causas anatómicas de obstrucción intestinal aumentan la circulación enterohepática de la bilirrubina y provocan hiperbilirrubinemia. Los niveles de BTS son frecuentemente más altos en las obstrucciones del intestino delgado que en las obstrucciones del intestino grueso. Por ejemplo, la hiperbilirrubinemia ocurre entre el 10 y el 25 por ciento de los bebés con estenosis pilórica cuando comienzan los vómitos (21).

**Ingesta inadecuada de leche:** las dificultades para amamantar son comunes durante la primera semana después del nacimiento, estas pueden provocar una ingesta inadecuada de líquidos y calorías, lo que provoca hipovolemia y una pérdida de peso significativa. Esto produce hiperbilirrubinemia (ictericia) y, en algunos casos, hipernatremia (sodio sérico  $>150$  mEq/L), la ingesta inadecuada también provoca una eliminación más lenta de la bilirrubina y aumenta la circulación enterohepática de bilirrubina, lo que contribuye a un nivel elevado de BTS (21).

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo y complicaciones asociados a kernicterus en neonatos?

## **OBJETIVOS**

### ***GENERAL***

- Analizar los factores de riesgo y las complicaciones asociadas a kernicterus en neonatos mediante una revisión bibliográfica.

### ***ESPECÍFICOS***

- Establecer el impacto y epidemiología del kernicterus en los neonatos en base a los resultados de los artículos revisados.
- Definir los factores de riesgo para kernicterus en neonatos en base a los resultados encontrados en revisiones de bibliografía actualizada.
- Identificar los posibles complicaciones y prevención relacionados con kernicterus en neonatos.

## **DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA**

### **Diseño del estudio:**

La presente investigación es descriptiva, revisión sistemática basada en método PRISMA 2020.

### **Área de estudio**

Neonatología – Pediatría

### **Estrategias de búsqueda:**

Fuente Bibliográfica	Método de búsqueda	Número	Idioma	Tipo de Documento
PUBMED	Kernicterus en neonatos	50	Español	Artículos
	Factores de riesgo de kernicterus	10	Español	Artículos
	The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction.	1	Inglés	Artículos
SCIENCE DIRECT	Complicaciones asociadas a kernicterus	10	Español	Artículos
	Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes	5	Inglés	Artículos
GOOGLE ACADEMICO	Manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido a término sano.	10	Español e inglés	Artículos
COCHRANE	Factores de riesgo asociados a kernicterus.	8	Español	Artículos
SCIELO	Complicaciones y factores de riesgo en neonatos con kernicterus.	7	Español e inglés	Artículos

**TABLA 1:** Estrategia de búsqueda en las bases de datos

### Técnicas e Instrumentos:

Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos de PubMed, NIH, Science direct, Google académico, y Cochrane, de artículos con mayor relevancia publicados con 5 años de antigüedad y que no constituyan más del 20% de la bibliografía total, basados en los criterios de inclusión e idiomas inglés y español.

Para la selección de los artículos nos basamos en los términos de búsqueda mencionados anteriormente, además nos guiamos en los criterios de inclusión y exclusión y los de acceso a todo el contenido gratis, y rigiéndonos también en los objetivos propuestos. Además, para la selección nos basamos en la metodología PICO y en los criterios definidos por PRISMA para el análisis. Así, los estudios resultantes fueron analizados con base en la información del título y el resumen y leídos en su totalidad.

Como resultado de la búsqueda inicial obtuvimos 101 resultados, de los cuales se excluyeron 24 por duplicados, 11 por parcialmente relevantes, 19 por cribado de título o abstract, 6 por revisión del texto completo, y por último después de eliminar 5 que no cumplieron con los criterios de inclusión quedando un total de 35 artículos que se analizaron.

### Criterios de selección:

Los artículos incluidos en la revisión debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios que reporten información sobre los factores de riesgo del kernicterus
- Estudios que reporten información sobre las complicaciones del kernicterus
- Artículos escritos en inglés o español
- Artículos con texto completo disponible
- Estudios con disponibilidad de datos clínicos.

**Criterios de exclusión del estudio:**

- Estudios que no identificaron pacientes con kernicterus
- Estudios en pacientes no neonatos
- Tipos de publicación: cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas.
- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre kernicterus que no se encuentren en idioma inglés o español.
- Revisiones sistemáticas y artículos científicos sobre kernicterus que no correspondientes a los últimos cinco años.

**RESULTADOS ESPERADOS**

Se realizarán respecto a los resultados de la revisión realizada de forma sintética, teniendo en consideración los objetivos planteados, resaltando los aspectos que puedan contribuir a su abordaje en el futuro en nuevas investigaciones relacionadas con la temática de kernicterus en neonatos

**DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

Para el análisis de los datos, respecto a la información relacionada con kernicterus, tanto de los factores de riesgo como de las complicaciones se organizará de manera sistemática toda la documentación que se encuentre, mediante un cuadro de Excel en donde se organicen los archivos por la importancia, relevancia, los criterios de inclusión y en la pertinencia de cada uno, de cada uno de ellos filtramos la información por autor, año de

publicación, tipo de investigación, objetivos, y los resultados relevantes, información que fue organizada en un cuadro de Excel.

Una vez identificados los documentos principales, debe proponerse un análisis de co-citación de autores y de ocurrencia para identificar los autores que más han sido citados en otros trabajos científicos. Además, se realizará un análisis al detalle de los artículos que se relacionen estrechamente con las principales ideas y aspectos relevantes de los factores de riesgo y de las complicaciones del kernícterus en neonatos.

### Desarrollo

Se procederá a la combinación de los resultados encontrados en la literatura revisiones sistemáticas, artículos científicos originales y otros tipos de documentos científicos, se realizará una argumentación crítica de los resultados de la revisión.

Mediante los términos MESH o palabras clave desarrollamos la búsqueda de información, en donde del total de artículos revisados se dividirán según el buscador en donde fueron encontrados, luego se realizará una lectura crítica en donde se excluirán los duplicados, por parcialmente relevantes, por cribado de título o de abstract, y otros luego de la revisión del texto completo, lo mismo que se va a organizar en un diagrama.

La selección de los artículos se llevará a cabo, basándonos en la importancia, relevancia, los criterios de inclusión y en la pertinencia de cada uno, de cada uno de ellos filtramos la información por autor, año de publicación, tipo de investigación, objetivos, y los resultados relevantes.

### PLANIFICACIÓN (CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES)

#### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Meses (Semanas)													
	Agosto		Septiembre		Octubre		Noviembre		Diciembre		Enero		Febrero	
Enviar solicitudes para el trabajo de titulación														





### Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

**Jessie Marie González Guerrero** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302596879. Declaro ser el autor de la obra: **"Factores de riesgo y complicaciones asociadas a kernicterus en neonatos"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 22 de noviembre de 2023

**Jessie Marie González Guerrero**

C.I. 0302596879