

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN MANAGUA**



HOSPITAL DR. FERNANDO VÉLEZ PAIZ

SERVICIO DE PEDIATRÍA

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TEMA:

**HIPERBILIRRUBINEMIA E HIPOACUSIA EN PACIENTES INGRESADOS EN
EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAÍZ
EN EL PERIODO DE ENERO A JUNIO DEL AÑO 2019.**

AUTOR:

**DR. KENNER JANNIEL ROJAS FLORES
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑOS DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA.**

TUTORA:

**DRA. ARLEN MILAGROS DUARTE
MÉDICO DE BASE OTORRINOLARINGOLOGÍA HOSPITAL FERNANDO
VÉLEZ PÁIZ.**

MANAGUA, NICARAGUA 2020

AGRADECIMIENTO

A mi Familia, docentes, amigos y personas especiales en mi vida, no son nada más y nada menos que un solo conjunto: seres queridos que suponen benefactores de importancia inimaginable en mis circunstancias de humano. No podría sentirme más ameno con la confianza puesta sobre mi persona, especialmente cuando he contado con su mejor apoyo desde siempre.

Este nuevo logro es en gran parte gracias a ustedes; he logrado concluir con éxito un proyecto que en un principio podría parecer tarea titánica e interminable. Quisiera dedicar mi tesis a ustedes, personas de bien, seres que me ofrecen amor, bienestar, y los finos deleites de la vida.

Muchas gracias a aquellos seres queridos que siempre aguardo en mi alma.

RESUMEN

Dada la alta incidencia de la hiperbilirrubinemia en la etapa neonatal, independiente de su causa inicial, surge la idea de presentar un trabajo investigativo en el cual caracterizará la hiperbilirrubinemia e hipoacusia en pacientes ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Occidental Fernando Vélez Páiz en el primer semestre del año 2019, aplicando un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, en el cual se incluyeron todos los pacientes que presentaron dicho diagnóstico y que acudieron a su cita de seguimiento para realización de otoemisiones acústicas, tomando en cuenta los factores externos que pueden de manera directa causar impacto sobre la función auditiva del paciente como lo son los fármacos ototóxicos, sepsis, ventilación mecánica, etc. asociando directamente el valor de la bilirrubina del paciente al ingreso a la unidad, su valor máximo durante su estancia y valor sérico al egreso, con el resultado de la prueba de screening de otoemisiones acústicas según el protocolo del Hospital. Obteniendo como resultado que los niveles séricos de bilirrubina total a expensas de bilirrubina mayor de 17 mg/dl se asocian a la aparición de alteraciones en el tamizaje auditivo, incrementándose con cifras en promedio por arriba de 24 mg/dl, principalmente en pacientes con incompatibilidad de grupo sanguíneo, factor Rh y causas multifactoriales de ictericia, sin predilección hacia el sexo o la edad gestacional del paciente; lo que genera un riesgo mayor de presentar hipoacusia en pacientes que presentan hiperbilirrubinemia, por lo que en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, las otoemisiones acústicas son un excelente método de tamizaje dada su alta especificidad y valores predictivos negativos en etapas tempranas de la vida.

Palabras claves:

Hiperbilirrubinemia: aumento de los valores séricos de bilirrubina por encima de rangos normales. Neonato: Paciente entre cero y 28 días de vida. Hipoacusia: disminución de la capacidad auditiva. Otoemisiones acústicas: prueba de screening auditivo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JISTIFICACIÓN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
OBJETIVOS.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
DISEÑO METOGOLÓGICO.....	50
RESULTADOS.....	54
DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIONES.....	63
RECOMENDACIOES.....	64
BIBLIOGRAFÍA.....	65
ANEXOS.....	70

INTRODUCCIÓN

La audición normal es esencial para el desarrollo psicológico y social del niño y, en particular, para la adquisición de esa cualidad exclusivamente humana que es el lenguaje. La ausencia de una audición normal, no corregida tempranamente, producirá una alteración en el desarrollo normal del lenguaje y en la vida familiar, educativa, social y laboral del individuo. En los recién nacidos, si consideramos todos los grados de hipoacusia, ésta tiene una prevalencia de 5/1000 (1).

Desde la década de los 90 se inician estudios respecto a este tema y no es sino hasta las siguientes dos décadas que se instauran factores concisos para la aparición de esta enfermedad, de los cuales hasta un 30% de los RN cumplirían con alguno de estos factores asociados, siendo la hiperbilirrubinemia al nacer uno de ellos. Alrededor del 60% de los neonatos a término y del 80% de los pretérmino se pondrán ictericos dentro de la primera semana de vida. (2)

Los RN con hiperbilirrubinemia suponen un 2,3% de la población total de RN. La hiperbilirrubinemia al igual que otros factores asociados al nacer como antecedentes familiares, hipoxia-isquemia perinatal se asocian a hipoacusia, por lo tanto, de la detección precoz de estos problemas y de su tratamiento va a depender en gran parte la calidad de vida de estos niños en el futuro, por lo que son siempre estudiados mediante Otoemisiones Acústicas Provocadas Transitorias (OEAPT) seguida de Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) para la valoración de la audición con un control periódico, con el fin de asegurar al máximo que no quede sin detectar una hipoacusia retrococlear (3).

El objetivo de este estudio es describir la relación entre la hiperbilirrubinemia al nacer como factor asociado a hipoacusia en los niños ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Fernando Vález Páiz en el tiempo establecido entre enero y junio del año 2019.

ANTECEDENTES

Durante la primera semana de vida, la gran mayoría de los neonatos incrementa, en menor o mayor grado, sus concentraciones séricas de bilirrubinas. Este incremento obedece a: una acelerada destrucción eritrocitaria (factor hemolítico), un metabolismo disminuido (insuficiencia hepática transitoria) y por último, un incremento en la absorción de la circulación enterohepática (íleo meconial).

Estudio realizado en el año 2017 en el Hospital regional General Zaragoza en México abordan el tema respecto a los valores de hiperbilirrubinemia que pueden dañar el sistema auditivo y ocasionar problemas aislados en el procesamiento auditivo sin asociarse a otros signos del kernicterus clásico, señalando que la neuropatía auditiva en relación con la hiperbilirrubinemia muestra cambios en los resultados audiométricos en pacientes neonatales (3).

Múnoz Cáceres en un estudio realizado en Chile a 30 niños en de una unidad de cuidados intensivos neonatales, encontró que un factor de riesgo para hipoacusia es la hiperbilirrubinemia variando sus valores entre 18 y 21.25mg/dl (4).

Según los hallazgos encontrados por Rocha Salazar en España, hace referencia en la necesidad de considerar que una concentración de bilirrubina entre 16 mg/dL en un neonato con ictericia es suficiente para estudiar posibles daños en el sistema nervioso central a través de una prueba rápida auditiva complementada con potenciales auditivos evocados (5).

En nuestro país, en el año 2016 se realizó un estudio en el Hospital Dávila Bolaños sobre el cumplimiento del protocolo de hiperbilirrubinemia en pacientes neonatales, donde refleja que la ictericia grave durante el período neonatal puede lesionar el nervio auditivo del recién nacido y provocar hipoacusia (6).

JUSTIFICACIÓN

La hipoacusia permanente en la infancia es un problema de salud pública relevante. Su prevalencia es de 1/1000 recién nacidos vivos si consideramos sólo a la hipoacusia congénita, profunda y bilateral y de 5/1000 recién nacidos vivos si tenemos en cuenta todos los grados de hipoacusia (1).

La hiperbilirrubinemia neonatal es la principal causa de reingresos hospitalarios en unidades neonatales de nuestro país y es la segunda causa de hipoacusia, provocando en el 20% de los paciente hipoacusia grave directamente relacionada con el nivel de bilirrubina y la duración de la elevación al fijarse la bilirrubina en la cóclea, los núcleos cocleares y el tallo encefálico, por tanto, un diagnóstico precoz supone el primer elemento para llegar a un tratamiento eficaz y esto es determinante en los casos de hipoacusia en recién nacidos, ya que la pérdida de la audición no sólo produce efectos permanentes en el desarrollo del lenguaje oral sino que también puede tener implicaciones en el desarrollo evolutivo, emocional y social (2, 4).

La hipoacusia en la infancia cumple con todos los criterios definidos por la OMS para considerar que un programa de detección precoz o screening esté justificado, al ser una enfermedad ampliamente conocida y aceptada por la comunidad científica donde su presencia trae consigo importantes repercusiones en diversas áreas del desarrollo global del niño.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el comportamiento de la hiperbilirrubinemia en asociación a hipoacusia en los pacientes neonatos del Hospital Fernando Vález Páiz en los 6 primeros meses del año 2019?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la asociación de los niveles de hiperbilirrubinemia neonatal asociada a hipoacusia en los neonatos del Hospital Fernando Vélez Páiz en el periodo de enero a junio del 2019.

Objetivo específicos:

- Determinar características sociodemográficas de los pacientes ingresados en el servicio de neonatología, con diagnóstico de hiperbilirrubinemia en el periodo de estudio.
- Conocer la asociación entre hiperbilirrubinemia e hipoacusia.
- Demostrar la utilidad de la prueba de screening de otoemisiones acústicas en el diagnóstico precoz de la hipoacusia.

MARCO TEÓRICO

El Hospital Fernando Vélez Páiz se encuentra ubicado en la región occidental del municipio de Managua, departamento de Managua. Cuenta con un servicio de neonatología con 4 áreas de hospitalización y seguimiento a los pacientes recién nacidos.

Estas áreas están divididas en base a la complejidad y comorbilidad de los pacientes desde su nacimiento hasta la finalización de su periodo neonatal. Se dividen en: una unidad de maternidad para los recién nacidos sanos. Una sala de bajo riesgo o cuidados mínimos, una sala de cuidados intermedios y una sala de cuidados intensivos, con capacidad de 10 pacientes en ventilación mecánica y de más condición de gravedad.

El personal está compuesto por un responsable de área con título de subespecialista en neonatología, 2 neonatólogas, 3 pediatras, 2 residentes de la subespecialidad de neonatología y 3 residentes de la especialidad de pediatría. Se cuenta con el apoyo de un personal rotativo de enfermería en cada área de hospitalización que contribuye a la vigilancia de los pacientes hospitalizados y cumplimiento de su tratamiento respectivo.

Metabolismo de la bilirrubina neonatal.

La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Es un tetrapirrol de peso molecular 585, producto intermedio del catabolismo del grupo hemo. En su estado fisiológico, las cadenas hidrofílicas laterales de la bilirrubina no conjugada están internamente enlazadas con hidrógeno, y hacen que disminuya su solubilidad acuosa (6).

Por una cascada de pasos en su transporte desde la sangre al interior del hepatocito, mediada por enzimas intracelulares, por mono o diglucoronidación, y posterior transporte de glucurónidos de bilirrubina desde el hepatocito al interior de los canalículos biliares, la solubilidad acuosa de la bilirrubina se activa, y se produce su secreción biliar.

Formación de la Bilirrubina

La fuente principal de producción de bilirrubina es el grupo hemo de la hemoglobina (Hb) circulante, procedente de la hemólisis de los hematíes caducos (80-90% de los casos). Como los glóbulos rojos son desmantelados en el sistema retículoendotelial, las cadenas de globina son eliminadas de la hemoglobina. El doble enlace alfa del anillo hemo se rompe, el átomo de hierro que se encuentra en el centro de la estructura hemo es reutilizado, y una molécula de monóxido de carbono (CO) es eliminada del anillo hemo, convirtiendo el resto del anillo hemo a biliverdina. La producción de una molécula de monóxido de carbono por cada molécula de bilirrubina (reacción equimolar), ha generado investigación para determinar la utilización de la medición del monóxido de carbono como predictor de la proporción de bilirrubina producida (7)

El monóxido de carbono unido a hemoglobina forma carboxihemoglobina, es transportado a los pulmones y es excretado continuamente en la respiración. Así puede medirse tanto en sangre como en el gas espirado. La mayoría del monóxido de carbono viene del hem y los cambios en esta fuente predominante influyen predeciblemente la producción total de monóxido de carbono (8).

La conversión de la hemoglobina a biliverdina es catalizada por la enzima hemo oxigenasa, la cual tiene dos isoenzimas ampliamente distribuidas en varios tejidos. La hemo-oxigenasa-1 (HMOX-1) es inducible en el sistema retículoendotelial por la hemina y en el pulmón por stress oxidativo o inflamatorios, como las toxinas del humo del tabaco (9).

La isoenzima constitutiva hemo-oxigenasa-2 (HMOX-2) parece proveerse como un antioxidante “residente” y funciones de mensajero CO mediado en pulmón, tejido vascular y el sistema nervioso central y autónomo. Aunque ambas isoenzimas generan CO y producen biliverdina como precursor de la bilirrubina, la HMOX-1 es probablemente más favorable a ser generada en respuesta a la hemólisis. El catabolismo de 1 mol de hemo a 1 mol de bilirrubina provoca 1 mol de CO, de modo que la tasa de formación de bilirrubina puede ser estimada a partir de la tasa de producción de carboxihemoglobina o por el análisis de rastros de gas de CO la respiración espirada (10, 11).

La biliverdina reductasa cataliza la conversión de biliverdina en bilirrubina en presencia de NADH o NADPH, por transferencia de dos iones hidrógeno al carbono central C10 de la bilirrubina (12).

Dos formas de biliverdina reductasa, BLVR-A y BLVR-B son identificadas. La BLVR-A se ubica en tejidos humanos y está por lo tanto siempre disponible en la constitución de la hemo-oxigenasa, HMOX-2, produciendo biliverdina a partir de pigmentos hemo en múltiples localizaciones (13).

BLVR-B se encuentra predominantemente en el hígado fetal, donde tendría potencialmente un rol importante modificando los efectos de la hemólisis prenatal o perinatal. Comparando con adultos sanos, o niños más mayores, los neonatos tienen un incremento en la tasa de producción de bilirrubina; los recién nacidos pretérminos presentan generalmente tasas de producción de bilirrubina más altas que los recién nacidos a término (10, 14).

La actividad de la hemoxigenasa aumenta con el ayuno y disminuye tras la ingesta. La protoporfirina se transforma en biliverdina y luego en bilirrubina (un g de Hb produce 35 mg de bilirrubina) “indirecta” (BI) o no conjugada, por acción de la enzima biliverdina-reductasa. Esta destrucción de los hematíes circulantes ocurre en el sistema retículo endotelial (bazo, hígado y médula ósea).

Parte de la bilirrubina procede de la eritropoyesis ineficaz y la destrucción de precursores eritrocitarios inmaduros en médula ósea. El recién nacido suele destruir 0.6 g de Hb cada 24 horas. Menos importante (15%) es su producción a partir de otras proteínas del hemo (mioglobina, citocromo, catalasa, peroxidasa).

En el período fetal, la bilirrubina indirecta es rápidamente aclarada y metabolizada por el hígado materno. Tras el parto, el recién nacido debe ser capaz de metabolizarla, pero las enzimas están todavía inmaduras (15, 16).

Transporte, conjugación y secreción de la bilirrubina

La bilirrubina en su forma simple (no conjugada) no es soluble, por lo que en la sangre se asocia a una proteína plasmática, la albúmina sérica, para permitir su transporte hacia el hígado.

La bilirrubina indirecta liberada a la circulación es transportada hasta el hepatocito unida a la albúmina. La albúmina posee dos puntos de unión para la bilirrubina indirecta: uno es de gran afinidad y resistencia a los desplazamientos de la bilirrubina por medicamentos aniónicos, y el otro punto es compartido por la bilirrubina y por los radicales aniónicos, pudiendo ser desplazados por ellos y difundirse a las células, ya que la bilirrubina libre atraviesa las barreras celulares. Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina en el lugar de alta afinidad, desplazando la bilirrubina al sitio secundario, donde a su vez puede ser desplazada por los aniones produciendo bilirrubina libre. Es decir, la capacidad de fijación de la albúmina disminuye por fenómenos de competición con aniones y también cuando el pH desciende.

Los aniones que compiten con la bilirrubina en su unión a la albúmina son exógenos: salicilatos, sulfamidas, oxacilina, diazepam, gentamicina, furosemida o endógenos: hematina, ácidos biliares y ácidos grasos (15).

La bilirrubina es captada activamente por el polo sinusoidal de las células hepáticas, uniéndose a proteínas intracelulares Y y Z. La proteína Y o ligandina es indispensable; en el feto no existe y aparece a los 10 días de nacer. El fenobarbital incrementa la proteína Y. La proteína Z fija la bilirrubina cuando se satura la Y. Existe en la vida fetal y tiene afinidad por los ácidos grasos.

Estos transportadores llevan la bilirrubina indirecta al sistema retículo endoplasmático liso (microsomos). Allí se produce la conjugación (15).

La bilirrubina liposoluble o no conjugada se conjuga con el ácido glucurónico y una pequeña porción con sulfatos. La enzima más importante que interviene en este proceso es la glucuroniltransferasa y la molécula formada es el diglucurónido de bilirrubina.

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble; puede ser excretada por la bilis y lo hace al canalículo por un proceso dependiente de energía. Puede atravesar el filtro renal apareciendo

en orina y como no es liposoluble no atraviesa la barrera hematoencefálica, no siendo tóxica para el cerebro.

La conjugación depende de la maduración funcional de UDPG deshidrogenasa (que está parcialmente desarrollada al nacer, particularmente en prematuros), del aporte de glucosa o de las reservas de glucógeno en el recién nacido. Así los procesos neonatales asociados con hipoglicemia (hijo de madre diabética, galactosemia y ayuno prolongado) producen hiperbilirrubinemia. Existen inductores enzimáticos como el fenobarbital. Otros son inhibidores, como pregnandiol de la leche materna y la novobiocina. El transporte intracelular es realizado por los lisosomas que se acumulan en el polo biliar. Las vellosidades biliares celulares se abren hacia el capilar biliar. La eliminación es activa. Esta excreción puede ser inhibida por ampicilina, bromosuftaleina (BSP), tiazidas y productos colecistográficos. La bilirrubina pasa progresivamente desde los capilares biliares a los conductillos biliares y vías biliares extrahepáticas, llegando al duodeno (15).

La bilirrubina conjugada pasa al intestino y en el colon, por acción de las bacterias intestinales, se reduce a estercobilinógeno, y urobilinógeno, que colorean las heces. Parte del estercobilinógeno es reabsorbido por el colon a la sangre y vuelve al hígado (circulación enterohepática) (16).

El estercobilinógeno y el urobilinógeno son oxidados (-2H) y se convierten en estercobilina y urobilina, siendo eliminados por las heces. En el recién nacido, debido a la escasa flora bacteriana intestinal, parte de la bilirrubina directa es hidrolizada por la betaglucuronidasa que la desconjuga a ácido glucorónico y bilirrubina no conjugada o indirecta, la cual es reabsorbida por vía enterohepática, o excretada (15).

Toxicidad de la bilirrubina

La bilirrubina se comporta como un “veneno celular”, produciendo toxicidad en diferentes órganos y tejidos corporales, mediada por la alteración de los procesos de respiración celular (desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y bloqueo en la producción de ATP) y de sistemas enzimáticos que ocasionan mal funcionamiento primero y luego muerte celular (11, 17, 18).

De esta forma y como se conoce, la toxicidad no se limita al sistema nervioso central, pudiendo observarse sus efectos a nivel renal (células tubulares), digestivo (células de la mucosa intestinal) y del páncreas. Pero es precisamente la lesión cerebral la que conlleva mayores secuelas y mortalidad. Evitarla es precisamente lo que ha generado la investigación al respecto (11).

Hiperbilirrubinemia neonatal

La hiperbilirrubinemia neonatal es una de las enfermedades más frecuentes, conlleva a un alto costo económico y emocional para los servicios de Neonatología y familiares de los pacientes. Causa gran malestar emocional en los padres por la necesidad de corroborar la normalidad de su recién nacido pudiendo perturbar el adecuado desarrollo del tratamiento y dar lugar a la aparición del síndrome del niño vulnerable. Gracias a los tratamientos eficientes de fototerapia se ha disminuido la frecuencia de exanguinotransfusión (19, 20).

La morbilidad asociada a enfermedad neonatal hiperbilirrubinémica; constituye un problema de salud y un problema social importante, por lo que es prioritario conocer su frecuencia.

La hiperbilirrubinemia neonatal se manifiesta como ictericia, siendo la coloración amarillenta de la piel y mucosas que refleja un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina. Las causas de ictericia neonatal son múltiples y producen hiperbilirrubinemia directa, indirecta o combinada, de severidad variable (21).

Existen varias clasificaciones de la hiperbilirrubinemia, elaboradas de acuerdo a diversos aspectos comprometidos en la enfermedad. Se ha clasificado en: ictericia fisiológica e ictericia patológica, para resaltar la ocurrencia de ictericia en la mayoría de los recién nacidos sin ninguna implicación patológica en el primer caso; en hiperbilirrubinemia indirecta e hiperbilirrubinemia directa, según estén elevados los valores de la bilirrubina no conjugada o de la conjugada; por último, según el mecanismo o los mecanismos de su producción, que por su interés e importancia se tratarán en los párrafos siguientes, resaltando que en determinados casos pueden estar involucrados uno o varios de ellos.

A continuación se hará una revisión de las causas más frecuentes de ictericia en la etapa neonatal

Hiperbilirrubinemia Indirecta

- Ictericia fisiológica del recién nacido

Ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. Hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad.

Clínicamente se observa en el recién nacido cuando la bilirrubinemia sobrepasa la cifra de 5mg/dL. Puede detectarse blanqueando la piel mediante la presión con el dedo, lo que pone de manifiesto el color subyacente de piel y tejido subcutáneo. La ictericia se observa en primer lugar en la cara y luego progresa de forma caudal hacia el tronco y extremidades. La progresión cefalocaudal puede ser útil para la valoración del grado de ictericia.

La ictericia fisiológica es una situación muy frecuente (60% de recién nacidos) en el neonato a término, y se caracteriza por ser monosintomática, fugaz (2º a 7º día), leve (bilirrubinemia inferior a 12,9 mg/dL si recibe lactancia artificial o a 15 mg/dL si recibe lactancia materna), y de predominio indirecto.

La mayoría de los recién nacidos desarrollan niveles de bilirrubina sérica no conjugada superiores a 2 mg/dL durante la primera semana de vida. Este valor crece normalmente en los recién nacidos a término hasta un promedio de 6-8 mg/dl a los tres días de vida y disminuye a menos de 1.5 mg/dL al décimo día en recién nacidos normales. Un aumento de hasta 12 mg/dL se considera dentro de límites fisiológicos (22, 23).

En los neonatos pretérmino, debido a que el transporte de bilirrubina y los sistemas de conjugación son inmaduros, la hiperbilirrubinemia puede persistir por un mayor tiempo, tanto como dos o tres semanas. En ellos el pico puede ser de 10-12 mg/dL al quinto día de vida y puede aumentar a más de 15 mg/dL. Los niveles séricos de bilirrubinas generalmente no exceden los 15 mg/dL y frecuentemente, en forma espontánea, llegan a niveles normales (24, 25).

La hiperbilirrubinemia fisiológica se puede atribuir a los siguientes mecanismos:

1. Una mayor carga de bilirrubinas sobre la célula hepática, debido a que existe un mayor volumen eritrocitario por kilogramo de peso al compararlo con los adultos, menor vida media de los eritrocitos fetales (90 días) en comparación con 120 días de vida efectiva en los adultos; mayor resorción de bilirrubina del intestino por la circulación enterohepática.
2. Una defectuosa captación de bilirrubina del plasma.
3. Conjugación defectuosa por insuficiencia del complejo enzimático (glucuronil-transferasa).
4. Una menor excreción de bilirrubina.

La intensidad con que estos mecanismos actúan está relacionada fundamentalmente con el grado de madurez del recién nacido y pueden ser más activos en condiciones como hipoxia, acidosis, tasa de pigmentos hemáticos, nivel de ácidos grasos libres e hipotermia (25, 26).

El diagnóstico de ictericia fisiológica libera de la búsqueda de otras causas para explicar la ictericia. El manejo de esta entidad suele consistir en observación en el hogar.

- Ictericia asociada a la lactancia materna.

La asociación entre lactancia materna e ictericia neonatal es un hecho aceptado en la actualidad, tanto en recién nacidos sanos a término, como en prematuros (28).

Es una patología que puede llegar a producir complicaciones graves, como la encefalopatía bilirrubínica, y por lo tanto en la que se pueden requerir pruebas de laboratorio e intervenciones terapéuticas, incluyendo la hospitalización del recién nacido, con las consiguientes complicaciones y costos que esto genera.

Ya en el siglo XIX se tuvo la impresión de que la leche materna estaba implicada en la producción de la hiperbilirrubinemia neonatal, pero no fue sino en los inicios de la década de los 60 del siglo XX, cuando se demostró que los recién nacidos alimentados exclusivamente con leche materna presentan ictericia en grado moderado y severo, en mayor proporción que los recién nacidos alimentados con fórmulas industrializadas, tanto en la primera semana de vida como a mayor edad.

El 13% de los neonatos alimentados con leche materna alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 12 mg% y el 2% alcanzan cifras de bilirrubina ≥ 15 mg%, mientras que los niños alimentados con leche de fórmula alcanzan las cifras mencionadas de bilirrubina en apenas el 4% y el 0.3% respectivamente.

Se ha podido demostrar que los recién nacidos a término y sanos que son alimentados con leche materna, tienen entre 3 y 4 veces más posibilidad de desarrollar ictericia moderada y severa que los alimentados con biberón (29).

Por otro lado, también se ha demostrado en varios estudios que la ictericia por lactancia materna puede prolongarse semanas o meses, y además que es más frecuente en la actualidad, por el aumento de madres que deciden amamantar a sus hijos (29).

La ictericia asociada a la leche materna se caracteriza por la elevación de la bilirrubina no conjugada (indirecta) en neonatos, en quienes no se encuentra otra causa de la misma. Se han podido constatar dos formas de presentación:

1. Forma temprana o ictericia por lactancia materna, con un valor máximo de bilirrubina mayor de 12 mg% entre el tercero y sexto días de vida y que desaparece aproximadamente a las tres semanas (29).
2. Forma tardía o síndrome de ictericia por leche materna, con un pico de bilirrubina mayor de 10 mg% entre el quinto y decimoquinto días de vida, pudiendo persistir hasta por nueve semanas (29).

Es importante anotar que estas dos formas descritas de ictericia por lactancia materna, pueden “sobreponerse” a la llamada ictericia fisiológica y que su diferencia sea más cuantitativa que cualitativa, o sea, por los valores de bilirrubina más altos que se alcanzan en la ictericia asociada a la lactancia materna.

Por otro lado, faltan estudios para determinar si la clasificación en forma temprana y tardía sea realmente adecuada y de utilidad práctica; o si por el contrario, son entidades distintas o, lo más probable, que sean una sola entidad con una forma “bimodal” de presentación.

No se ha podido demostrar que la hiperbilirrubinemia por lactancia materna se deba a un aumento de la producción de la bilirrubina, por lo tanto, los estudios se han encaminado a descubrir alteraciones en la excreción de la bilirrubina (29).

- Ictericia por incompatibilidad del factor Rh

No cabe duda que desde que Landsteiner descubrió el sistema Rh, la comprensión y aclaramiento de la fisiopatología de la eritroblastosis fetal, así como su prevención y tratamiento, han tenido importantes avances, tanto en el campo obstétrico, como en el neonatal.

La administración profiláctica de inmunoglobulina AntiD, aprobada por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América (FDA) en 1968 ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y la falta de su aplicación, según las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), ha evitado la desaparición de esta entidad. Es así como los pediatras y los neonatólogos atienden cada vez menos casos de isoinmunización por factor Rh y también menos graves: unos 11 casos por cada 10.000 nacidos vivos (30).

Los avances en el cuidado del embarazo de alto riesgo - amniocentesis, cordocentesis, ecografía, Doppler- y del recién nacido enfermo – ventilación mecánica, antibióticos de amplio espectro, ECMO (membrana de oxigenación extracorpórea) han incrementado sustancialmente la supervivencia perinatal por isoinmunización Rh a valores del 90% en fetos no hidróticos y 82% en hidróticos (31).

Estudios por citometría de flujo han demostrado que pequeñas transfusiones fetomaternas ocurren con mucha frecuencia en los embarazos. Eritrocitos fetales que contienen algún antígeno heredado del padre y que no lo posee la madre, acceden a la circulación materna, se forman anticuerpos específicos (isoinmunización). Estos anticuerpos que corresponde a la clase IgG atraviesan la placenta y se unen a los hematíes fetales, los cuales son destruidos fundamentalmente en el bazo (macrófagos y linfocitos K y NK). La hemólisis consiguiente llevará a la anemia, acontecimiento fisiopatológico clave en esta enfermedad.

El antígeno D del sistema Rh es la causa más común de isoinmunización, pero se han descubierto más de 43 antígenos capaces de producir enfermedad hemolítica. Los más importantes en el sistema Rh son el D, C, c, E, e. Otros sistemas como el Kell, Duffy o Kidd

tienen también importancia clínica. Dado que los hechos fisiopatológicos son los mismos, nos referiremos a la enfermedad Rh.

La incompatibilidad del sistema ABO representa unos dos tercios de los casos de incompatibilidad pero no tiene afectación prenatal y la postnatal es leve moderada, de aquí que su interés sea relativo y suela incluirse en el diagnóstico y manejo de las hiperbilirrubinemias. Es por eso que la identificación de la gestante Rh (-) y la determinación de si está o no sensibilizada, juegan un papel fundamental en la prevención de la eritroblastosis fetal y de la hiperbilirrubinemia neonatal. Aunque se han informado casos de encontrar anticuerpos contra el antígeno D en madres Rh (+), debidos posiblemente a isosensibilización por subgrupos del Rh estos son mínimos por ahora y muy seguramente aumentarán a medida que los casos por el antígeno D se disminuyan (32).

Se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de glóbulos rojos Rh(+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh(-) y son los siguientes (30):

a) Procesos fisiológicos:

Anteparto: transfusión feto materna

Intraparto: transfusión feto materna.

b) Procesos patológicos:

Aborto espontáneo.

Embarazo ectópico.

Desprendimiento prematuro de placenta.

Traumatismo abdominal.

c) Procedimientos obstétricos:

Muestreo de vellosidades coriónicas (CVS).

Amniocentesis.

Muestreo percutáneo de sangre umbilical (PUBS).

Versión cefálica externa.

Extracción manual de la placenta.

Aborto terapéutico.

d) Iatrógenas:

Administración de productos de la sangre autólogos.

Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh, tanto de IgM como de IgG. Las IgM no atraviesan la barrera placentaria por ser de gran peso molecular (19 s) pero las IgG de menor peso molecular (7s) sí la atraviesan, llegando al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh (+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren a él y causan hemólisis extravascular en el bazo (33).

Esto a su vez ocasiona un aumento de la eritropoyesis, tanto medular como extramedular, para compensar la pérdida de eritrocitos. Hay entonces hipertrofia de las células hemopoyéticas en hígado y bazo, lo que lleva a hipertensión portal y ascitis, exacerbada ésta por disminución de la producción de albúmina, lo que conduce a anasarca (Hidrops).

Esta habilidad compensadora fetal para la anemia y el equilibrio ácido básico, se mantienen hasta que el hematocrito se reduce 50%. El gasto cardiaco fetal se deteriora, entonces, produciéndose una acumulación de lactato con la consiguiente acidosis, que sumada a la hipoxia, empeoran aún más el funcionamiento cardiaco, pudiendo llegar, aunque en pocas ocasiones a la falla cardiaca fetal y la muerte.

Los productos de la hemólisis son derivados vía placentaria hacia la circulación materna, para ser metabolizados. Después del nacimiento ese aumento en la producción de bilirrubinas, sumado a la inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (Ligandina Y) y de glucuronización, puede producir hiperbilirrubinemia de diversos grados de severidad, con el riesgo de kernicterus. Cabe resaltar que la atención en sala de partos de un recién nacido hidrópico requiere de técnicas especiales (34).

Tiene diversos grados de severidad. Es posible que hasta en un 50% de los casos, el recién nacido no presente ictericia importante, o que en otras situaciones menos frecuentes, nazca

un recién nacido hidrópico. Los signos principales de enfermedad hemolítica en el recién nacido son ictericia, palidez, hepato y esplenomegalia.

Hemólisis, anemia, eritropoyesis extramedular fundamentalmente en el hígado, hipertensión portal y ascitis, esta es la secuencia fisiopatológica inicial. También puede aparecer insuficiencia cardiaca, hipoalbuminemia e hipoxia sobre todo a nivel del endotelio vascular que favorece la salida del líquido al espacio extravascular. Todo ello determinará un acúmulo de agua en el feto denominado hidropesía. El hidrops en sus diversos grados es característico de las formas graves de la enfermedad.

El problema clave es la anemia y debe evaluarse por los antecedentes, títulos maternos y evolución ecográfica incluido el estudio por Doppler. Las imágenes de un feto hidrópico son concluyentes y el halo cefálico, el derrame pleural y/o pericárdico y la ascitis (el primer signo en aparecer) son inequívocos. El problema está en controlar el proceso antes de que aparezca la hidropesía.

El polihidramnios y el edema placentario preceden al hidrops y son datos ecográficos de gran interés. También los registros cardiotocográficos externos pueden ayudar, la anemia fetal puede registrarse como taquicardia con gráfica silente o con poca variabilidad, aunque a veces no es definitivo.

Liley, en 1961 reportó la asociación entre el grado de anemia fetal y la elevación de la densidad óptica en el líquido amniótico a 450 nm. El aumento se debe a la presencia de bilirrubina desde las secreciones traqueales fetales. El estudio revolucionó el manejo de la enfermedad, pero hoy en día no se usa por su imprecisión antes de las 26 semanas y como toda técnica cruenta tiene sus complicaciones.

La toma de sangre fetal mediante funiculocentesis (punción en el lugar de implantación de la vena umbilical en la placenta) es el método de elección cuando es imprescindible conocer el grado de anemia fetal. La técnica es rutinaria en los centros en que se manejan estos pacientes y sirve tanto de diagnóstico como para el tratamiento.

La medida de la velocidad del pico sistólico en la arteria cerebral media del feto mediante Doppler permite averiguar la anemia fetal sin emplear métodos invasivos. La evolución de

este parámetro y el encontrar una velocidad mayor de 1.5 veces la media establecida es útil para sospechar la anemia fetal incluso para indicar una transfusión intrauterina.

La ictericia suele manifestarse en las primeras 24 horas de vida; a veces lo hace a las cuatro o cinco horas del nacimiento, con un pico máximo al tercero o cuarto día (21).

El grado de anemia refleja la severidad de la hemólisis y la capacidad de la médula ósea del niño para compensarla. La palidez es el signo clínico que nos orienta al diagnóstico de anemia y la reticulocitosis a la capacidad de respuesta. La hepato y esplenomegalia se presenta por la hematopoyesis extramedular, pudiendo ser agravadas por hipertensión portal y falla cardíaca (35).

Entre los hallazgos de laboratorio encontramos:

- Anemia, de diversos grados de severidad.
- Reticulocitosis, generalmente importante.
- Bilirrubinas elevadas, a expensas de la fracción indirecta y con niveles generalmente importantes.
- Prueba de Coombs directa positiva, que indica la isoimmunización de la madre.

Hasta hace poco tiempo la única posibilidad que existía para conocer el Rh fetal era la obtención de células fetales mediante funiculocentesis y su determinación. Posteriormente se pudo determinar el gen en las células obtenidas por amniocentesis.

Hoy día, la práctica habitual es determinar genéticamente el Rh fetal mediante amplificación PCR en partículas de ADN fetal extraídas del plasma materno, lo que facilita enormemente la prueba evitando los procedimientos invasivos.

Ictericia por incompatibilidad ABO

Es ocasionada por la interacción entre los anticuerpos maternos anti-A o anti-B de una madre con grupo O, con los eritrocitos A o B del recién nacido. Se estima que el 20% de todos los embarazos se asocian con incompatibilidad ABO, pero la frecuencia de enfermedad hemolítica grave es muy baja.

Los anticuerpos anti-A y anti-B se encuentran normalmente en el suero de las madres del grupo O, A y B, pero la enfermedad hemolítica está virtualmente limitada a los niños A o B de madres de grupo O. Estos anticuerpos pueden ser de tipo IgA, IgM o IgG, pero sólo los anticuerpos IgG atraviesan la placenta y son los responsables de la producción de la enfermedad. La enfermedad hemolítica tiende a ocurrir en hijos de mujeres con niveles elevados de IgG anti-A y anti-B.

Los eritrocitos del recién nacidos tienen menos sitios antigénicos A y B este hecho sería el responsable de la prueba de Coombs débilmente positiva o negativa en niños con enfermedad hemolítica ABO. El diagnóstico de la enfermedad hemolítica ABO es sugerido por la aparición de ictericia en las primeras 24 horas, hijo A o B de una madre O, hiperbilirrubinemia indirecta y un elevado número de esferocitos en la sangre (36).

Otras causas de ictericia indirecta

Otros síndromes hemolíticos congénitos que suelen presentarse con hiperbilirrubinemia indirecta en el período neonatal incluyen la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.

Síndrome de Crigler-Najjar

El síndrome de Crigler-Najjar o ictericia no hemolítica familiar, es una causa de hiperbilirrubinemia no conjugada. El recién nacido presenta en forma temprana ictericia severa sin acolia ni coluria. No hay visceromegalias ni anemia hemolítica. Es relativamente frecuente el kernicterus, si no se hace un tratamiento adecuado. En dichos pacientes la enzima difosfato uridin (UDP) glucuronil transferasa está ausente (24).

Síndrome de Gilbert

En estos pacientes la ictericia es debida a una pobre conjugación de la bilirrubina a nivel hepático. La actividad de la enzima UDP-glucuronil transferasa es menos de la mitad de la

normal, por lo que se produce una hiperbilirrubinemia de tipo no conjugada. La deficiencia es hereditaria, de tipo autosómica dominante con penetrancia variable. El diagnóstico es difícil si no se dispone de la historia familiar. El tratamiento no es necesario (24).

Hiperbilirrubinemia Directa

Fibrosis quística

Es un desorden genético autosómico recesivo, relativamente frecuente en niños de raza blanca (un caso por cada 2000 nacidos vivos). La ictericia suele presentarse en los recién nacidos que lo padecen (24).

Fructosemia

La ausencia congénita de dos enzimas que intervienen en el metabolismo de la fructosa puede resultar en ictericia obstructiva y disfunción hepática grave en el recién nacido. La forma más común resulta de la deficiencia de la enzima fructosa 1-fosfato aldolasa. Esta entidad se hereda en forma autosómica recesiva (24).

Galactosemia

La galactosemia es un error en el metabolismo de los carbohidratos que produce una severa enfermedad hepática colestásica en la población en periodo neonatal. La forma más frecuente es la causada por la deficiencia de la enzima galactosa 1-fosfato uridiltransferasa. Este defecto tiene herencia autosómica recesiva (24).

Deficiencia de α 1- antitripsina

Es uno de los errores del metabolismo más frecuentes en los recién nacidos. Los pacientes que padecen con la forma homocigota de la enfermedad, tienen aproximadamente un 10% de α 1- antitripsina normal en plasma y son de riesgo para desarrollar la enfermedad clínica. Cursan con hiperbilirrubinemia directa en las primeras semanas de vida y signos de daño hepatocelular. Igualmente, suelen cursar con hepatoesplenomegalia (25).

Tirosinemia

Es un desorden heredado en forma autosómica recesiva, que consiste en alteración del metabolismo de la tirosina y la metionina, con la consiguiente falla hepática progresiva (25).

Síndrome de Dubin-Johnson

Este síndrome consiste en la acumulación de pigmento de melanina a nivel centrolobular, evidenciado por biopsia hepática. Se caracteriza por una hiperbilirrubinemia de tipo directo, de presentación familiar. Las manifestaciones clínicas generalmente se presentan después de los dos años de edad. El pronóstico es excelente (25).

Síndrome de Rotor

Anteriormente se consideraba como una variante del síndrome de Dubin Johnson. La biopsia hepática es normal así como su función. No está asociada a hemólisis y la causa es aún desconocida (25).

Colestasis asociada a nutrición parenteral total

Los recién nacidos de muy bajo peso y que reciben nutrición parenteral total (NPT) por un período mayor a dos semanas constituyen la población más frecuentemente afectada. La ecografía hepática puede demostrar una vesícula biliar distendida. La causa de enfermedad hepática asociada a NPT no está completamente determinada (38).

Enfermedades infecciosas

Principalmente las infecciones perinatales crónicas como toxoplasmosis, rubeola, infección por citomegalovirus, sífilis, hepatitis B, etcétera son una causa muy importante de colestasis en la edad neonatal.

Por otro lado la sepsis se asocia frecuentemente con hiperbilirrubinemia de tipo directo y hepatomegalia en este grupo de niños, aunque la ictericia, como primera manifestación de sepsis es rara.

Las infecciones pueden ser bacterianas, principalmente por enterobacterias y por cocos y bacilos gram positivos como *Staphilococcus aureus* y *L. monocytogenes*. Igualmente importantes son las infecciones por agentes virales (39, 40).

Atresia de vías biliares

La atresia de vías biliares es una entidad obstructiva de los conductos biliares debido a un proceso obliterativo de causa aún poco clara. La incidencia es aproximadamente de 1 en 15.000 nacidos vivos; con ligero predominio de sexo femenino y sin predilección racial.

Inicialmente se atribuyó la atresia de vías biliares a una falla en la recanalización del árbol biliar. Una causa genética no se ha podido demostrar. Al menos 15% de los casos están asociados con el síndrome de poliesplenia implicando un evento embriológicamente temprano asociada con este síndrome.

La teoría de Landing de la coleangiopatía obstructiva infantil sugiere que un único proceso, probablemente viral causa una hepatitis neonatal, atresia biliar o un quiste de colédoco. Un reovirus tipo 3 ha sido implicado en la etiología (24).

El diagnóstico temprano y el procedimiento de portoenterostomía es esencial para mejorar el pronóstico en estos pacientes. Si se realiza antes de los 2 meses de edad, tiene resultados adecuados en más del 90% de los casos. La escanografía isotópica con TC99m es extremadamente útil en la evaluación diagnóstica de pacientes con hiperbilirrubinemia directa. La biopsia hepática percutánea también es útil para confirmar la sospecha clínica. Los hallazgos de fibrosis proliferación de conductos biliares y éstasis canalicular son hallazgos compatibles con el diagnóstico de atresia de vías biliares.

Evaluación inicial del recién nacido Ictérico

La evaluación inicial de un recién nacido icterico se debe efectuar no tanto con el fin de encontrar la causa de su ictericia, sino para decidir su manejo, definiendo si se necesita o no hospitalización para tratamiento adecuado, con miras a evitar el kernicterus.

Evaluación clínica

Anamnesis:

Es importante investigar los antecedentes familiares de anemias hereditarias, diabetes materna, enfermedad hepática, fibrosis quística, ictericia neonatal en anteriores hermanos, historia de trastornos metabólicos, etc.

Otra información relevante es la concerniente al curso y evolución del embarazo actual. Es necesario averiguar sobre infecciones, hemorragias u otra patología propia del embarazo, lo mismo que la ingestión de fármacos o la exposición a tóxicos. Otros aspectos importantes son los relacionados con el parto. Debe tenerse en cuenta factores como el tipo de presentación, trauma perinatal, ruptura prematura de membranas ovulares, parto instrumentado y necesidad o no de reanimación, corioamnionitis, puntuación de Apgar, etc. En el recién nacido son datos importantes la edad de inicio de la ictericia, la evacuación de meconio, dificultades en la alimentación o rechazo a las tomas, presencia de vómito, hipotermia, fiebre, diarrea, alteraciones del estado de la conciencia, alimentación con leche materna, etc (21).

Examen físico

Como ya se mencionó, la ictericia, la palidez y la hepato esplenomegalia son signos importantes en la evaluación de un recién nacido icterico. En las situaciones específicas, son evidentes los signos clínicos de la enfermedad de base.

El grado de ictericia puede ser inferido haciendo presión sobre la piel de la región esternal, lo cual revela el color icterico de la piel. La ictericia es vista primero en la cara, luego en el tronco, progresando caudalmente hacia las extremidades; cuando compromete plantas y palmas es severa. Es importante determinar la edad gestacional del recién nacido, antropometría, identificar signos de sepsis y de infección perinatal crónica e investigar la presencia de edema, hematomas, petequias, anomalías congénitas, etc.

Sospecha diagnóstica según la edad de aparición de la ictericia

El siguiente esquema ayuda de alguna manera a determinar la posible etiología de la ictericia, según la edad postnatal de aparición:

1º día de vida

- Incompatibilidad sanguínea (ABO, Rh).
- Infección perinatal crónica.

2º - 3º día de vida

- Incompatibilidad ABO.
- Sepsis (E. coli, Pseudomonas, klebsiella, cocos Gram negativos).
- Policitemia.
- Sangre extravasada (cefalohematoma).
- Ictericia fisiológica.
- Hemolítica congénita (enzimopatías, hemoglobinopatias, etcétera.).
- Hemolíticas adquiridas (infecciones, fármacos, CID).

4º - 5º día de vida

- Lactancia materna.
- Sepsis.
- Hijo de madre diabética.
- Síndrome de Crigler - Najjar y Gilbert.
- Después de la primera semana
- Estenosis hipertrófica de píloro.
- Hipotiroidismo.
- Hepatitis neonatal (de células gigantes). Infección adquirida en el período neonatal y atresia de conductos biliares, quiste del colédoco.
- Galactosemia.
- Tirosinemia.
- Síndrome Turner.

- Sepsis.
- Anemias hemolítica congénitas.

Después del primer mes

- Bilis espesa.

- Colestasis.
- Infecciones congénitas.
- Crigler - Najjar.
- Atresia biliar
- Galactosemia, hipotiroidismo

Pruebas de laboratorio

Se ha considerado que existen pruebas de primera fase en el estudio inicial de un recién nacido icterico. Así, un hemograma completo es necesario, con niveles de hemoglobina, hematocrito, recuento de reticulocitos, hemoclasificación de la madre y del recién nacido, Rh, Coombs directo y niveles de bilirrubina.

Se recomienda tomar niveles de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa a aquellos niños con ascendencia asiática o del área mediterránea se presentan niveles de bilirrubina mayores a 15 mg/dL en forma tardía. Con estos exámenes se puede clasificar a la mayoría de los recién nacidos con ictericia y adoptar el manejo inicial.

Existen estudios que sugieren que el hemograma completo no es necesario, ya que aumenta los costos y no aporta mayor información. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la toma de exámenes de laboratorio por punción en los recién nacidos puede ser una puerta de entrada de microorganismos al alterar la barrera natural de defensa de la piel y el repetir estas punciones aumenta el riesgo de infecciones y hospitalización prolongada, sin olvidar que el procedimiento es causa de dolor, el cual, altera algunas variables vitales del neonato, a lo que se le suma la inexperiencia del personal que debe tomar la muestra sometiendo al recién nacido a múltiples punciones (42).

Tratamiento

Generalidades

El objetivo de la intervención terapéutica en los recién nacidos ictericos es mantener las cifras de bilirrubinas dentro de unos límites considerados como seguros. Las modalidades terapéuticas a considerar son la fototerapia y la exanguinotransfusión como pilares de manejo del recién nacido icterico aunque existen otras terapias de tipo farmacológico que

administradas en forma profiláctica o concomitantemente con la fototerapia pudieran tener algún beneficio (11).

Fototerapia

Hacia finales de la década de los 50 se observó que la exposición de los recién nacidos a la luz solar o a lámparas fluorescentes azules producía una disminución en la concentración sérica de bilirrubina. Desde entonces la fototerapia ha sido un pilar fundamental en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal.

. Mecanismo de acción

La fototerapia con longitudes de onda de 450 nm a 500 nm, ha probado ser altamente efectiva para disminuir los niveles de bilirrubina en los recién nacidos ictericos, trabajando en tres niveles:

1. Absorción de la luz en la piel por la molécula de bilirrubina.
2. Fotoconversión de la molécula de bilirrubina a una estructura diferente.
3. Excreción por la orina y materia fecal de un producto soluble en agua.

Actúa por fotoisomerización y fotooxidación de la bilirrubina que se encuentra en la piel, produciendo derivados conjugados solubles que se eliminan por el riñón y por aparato digestivo. Es relativamente de bajo costo y evita las complicaciones de un procedimiento invasivo como la exanguinotransfusión. Además, produce una reducción prolongada en la concentración de bilirrubinas.

Su eficacia está influenciada por la edad gestacional, peso al nacer, y edad postnatal del niño, como también la etiología de la ictericia y la emisión espectral e intensidad (dosis) de la luz.

La bilirrubina a bajas concentraciones es un antioxidante eficiente. La fototerapia es inefectiva para producir reducciones de la concentración de bilirrubinas a niveles menores de 100 mmol/l. Por lo tanto no altera esta propiedad.

La eficacia, no solamente aumenta con el incremento de la bilirrubinas, sino también con la intensidad de la luz. Un 50% de la disminución se logra dentro de las primeras 24 horas con concentraciones de bilirrubinas alrededor de 255 mmol/l usando por ejemplo la luz azul, que tiene la misma emisión espectral que el espectro de absorción de la bilirrubina (43).

Exanguinotransfusión

Este procedimiento, el primero utilizado con éxito en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia, se basa en la remoción mecánica de la sangre del recién nacido y su remplazo por sangre de un donador compatible.

Permanece como la terapia estándar cuando los niveles de bilirrubina se acercan a los tóxicos para el sistema nervioso central (25).

La exanguinotransfusión de doble volemia (160 a 200 mL/kg) remueve cerca de 85% de los glóbulos rojos circulantes y reduce la concentración de bilirrubina en cerca del 50%. Posterior al procedimiento puede ocurrir hiperbilirrubinemia de rebote por paso de la bilirrubina de los tejidos a la circulación. La fototerapia debe ser utilizada concomitantemente, esto es antes, durante, y después del procedimiento (43).

Objetivos

- Eliminar bilirrubinas del espacio intravascular.
- Eliminar hematíes sensibilizados con el anticuerpo.
- Eliminar anticuerpo libre en suero.
- Corregir la anemia

Terapéutica farmacológica

Mesoporfirina de estaño: en los últimos años se ha planteado una estrategia de terapéutica farmacológica de la ictericia neonatal que se basa en enfocar el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, no cuando la bilirrubina ya está elevada mediante su transformación en lumibilirrubina, como realiza la fototerapia o su remoción de la circulación como en el caso de exanguinotransfusión, sino inhibiendo la producción de bilirrubina a

través de un efecto competitivo sobre la hem-oxigenasa, enzima fundamental del catabolismo del hem (44).

La mesoporfirina, fármaco aprobado por la FDA para investigación no ha sido aprobado aún para la comercialización, “cuando sea aprobada podría tener una inmediata aplicación en la prevención de la necesidad de exanguinotransfusión en niños que no responden a fototerapia. Hay actualmente evidencia que sugiere que la hiperbilirrubinemia puede prevenirse o tratarse efectivamente con mesoporfirina de estaño (SnMP) (45).

Consideraciones terapéuticas en las Isoinmunización ABO y Rh

-Indicación de exanguinotransfusión:

- Isoinmunización ABO: según las curvas de evolución de la bilirrubina, sumando 2 puntos a la bilirrubina total obtenida. Nunca pasar de 20 mg/dL de bilirrubina total real, no corregida.
- Isoinmunización Rh: en cualquiera de las siguientes circunstancias:
 - a) Hidrops fetalis.
 - b) Bilirrubina de cordón, o inmediata al nacimiento; \geq a 5 mg/dL y hemoglobina $<$ 11 g/dL (hematócrito $<$ 33%).
 - c) Aumento horario de bilirrubina \geq 1 mg/dL/hora, a pesar de FT.
 - d) Aumento horario de bilirrubina \geq 0,5 mg/dL/hora y hemoglobina entre 11-13 g/dL (hematócrito entre 33 y 39%), a pesar de FT.
 - e) Bilirrubina \geq 20 mg/dL o impresión de que alcanzará esa cifra con la velocidad que asciende.
 - f) Progresión rápida de la anemia (hemólisis muy activa) aunque la bilirrubina esté controlada con FT.
 - g) La necesidad de practicar varias ET vendrá determinada por las mismas indicaciones.

Consideraciones sobre la patología de los recién nacidos ictericos

La ictericia neonatal es el síndrome más frecuente de la neonatología. Su incidencia tiene íntima relación con la edad gestacional, patologías asociadas, tipo de alimentación, raza y áreas geográficas. Se calcula que el 60 o 70% de los recién nacidos lo presentan. El manejo del recién nacido icterico ha tenido históricamente diferentes guías para sus decisiones. Un primer periodo, surgido de las investigaciones de Hsia, durante el cual ningún recién nacido, y cualquiera fuera la etiología de su ictericia, debía superar los 20 mg/dl de bilirrubina sérica, se realizaron muchas exanguineotransfusiones, probablemente debido a fototerapias ineficaces y en el que se redujo drásticamente la incidencia del kernicterus pero con un costo de morbimortalidad por el procedimiento que variaba de acuerdo con los servicios y la experiencia de los neonatólogos.

Luego se inició otro periodo, el del abordaje incruento, que sugirió que si el recién nacido era de término, sano y no tenía factores agravantes, podrían permitirse niveles entre 25-30 mg/dl de bilirrubina sérica al no existir, de acuerdo con las evaluaciones del momento, evidencias que indicaran que en esa población tales niveles pudiesen condicionar daño. Como resultado de esa posición, muchos menos niños fueron tratados con exanguineotransfusión pero es probable que al perderse la "fobia" por los 20 mg, también se relajaran en demasía los controles; "la bilirrubina ya no es un problema" en el recién nacido sano, pasó a ser la "creencia" general (46).

En la actualidad, la publicación de la reaparición del kernicterus en recién nacidos a término incorrectamente controlados, nos replantea la necesidad de consensos, guías y diseños de investigaciones que nos permitan obtener evidencias reales.

Para la mayoría de los recién nacidos, la ictericia neonatal se trata de una situación benigna pero, debido al riesgo potencial de la toxicidad de la bilirrubina sobre el sistema nervioso central, se deben controlar todos muy de cerca para así poder identificar y tratar a aquellos niños que pueden desarrollar hiperbilirrubinemia grave y presentar, en consecuencia, encefalopatía bilirrubínica aguda o su secuela, el kernicterus, cuya mortalidad puede alcanzar el 10% y la incidencia de daño neurológico grave, el 70% (46).

La Academia Estadounidense de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP) ha actualizado sus guías para el manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido sano de más de 35 semanas de gestación, logrando un consenso después de seguir un muy riguroso proceso de discusiones, acuerdos y propuestas entre expertos en el área de la ictericia neonatal, basándose su metodología en una cuidadosa revisión sistemática de la bibliografía y clasificación de los grados de calidad de su evidencia para aportar real valor a las recomendaciones propuestas.

De todas maneras, existe aún desconocimiento sobre puntos clave del problema del recién nacido icterico, como por ejemplo, no tener una definición universal de qué es hiperbilirrubinemia significativa, que fluctúa para muchos entre 12-20mg/dl, cuáles son los niveles de bilirrubinemia realmente seguros de acuerdo con las horas de vida y la edad gestacional, por qué puede ser tóxico un producto normal del catabolismo del hem (46).

La hiperbilirrubinemia es un factor necesario pero no suficiente para explicar el kernicterus. ¿Qué otros factores, además de los clásicos, debemos considerar? ¿Cuál es la información disponible sobre la duración a la exposición de niveles altos de bilirrubina (cuáles)? y ¿la determinación de su fijación podría definir perfiles más útiles respecto al riesgo de kernicterus?.

Ni la hiperbilirrubinemia ni el kernicterus son enfermedades comunicables, por lo que no existen fuentes confiables de información; los protocolos para evaluar respuestas ante distintos enfoques terapéuticos difieren en las poblaciones, los parámetros utilizados para definir hiperbilirrubinemia, la irradiación de los equipos de fototerapia, la variabilidad de los valores séricos de bilirrubinemia entre los laboratorios y los criterios de valoración a considerar. Todo ello hace que cualquier conclusión sea difícil de reproducir o validar.

Muy pocos estudios tienen un seguimiento con una duración suficiente que permita obtener conclusiones válidas sobre neurodesarrollo-conductas, coeficiente intelectual.

Hay investigaciones que han demostrado alteraciones auditivas con valores de bilirrubina variables; de acuerdo con ellos, la bilirrubina tiene sin duda efectos sobre la función neuroauditiva pero aparentemente serían transitorios ya que los efectos serían reversibles ¿Sería suficiente esta reversibilidad para señalar que no implica ningún riesgo para el niño

que ha tenido esa manifestación asociada a hiperbilirrubinemia en el período neonatal o si, por el contrario, puede utilizarse para evaluar alteraciones de la neurofisiología como factor predictivo de potencial daño?.

El gran avance en la asistencia neonatal moderna para evitar el kernicterus es el haber redescubierto que los progresos tecnológicos y las guías ayudan y mucho en la asistencia médica, pero no pueden reemplazar el seguimiento riguroso y personalizado, enfoque fundamental y con el cual realmente lograremos evitar el problema del recién nacido icterico.

Disfunción neurológica inducida por la bilirrubina

El término kernicterus se aplicó inicialmente para denominar la pigmentación amarilla de los ganglios basales en muestras patológicas de pacientes que había fallecido con ictericia por eritroblastosis fetal. Posteriormente, se aplicó el término a la encefalopatía estática con tetraparesia distónica y defectos auditivos, producida por hiperbilirrubinemia en período neonatal (47).

Otros autores preconizan emplear el término kernicterus para cualquier manifestación debido a la hiperbilirrubinemia neonatal con una clínica tan distinta, desde una leve hipoacusia neurosensorial a otras más graves como retardo mental, sordera o coreoatetosis.

En la actualidad, se prefiere el término encefalopatía bilirrubínica o disfunción neurológica inducida por bilirrubina para explicar todas y cada una de las manifestaciones de la hiperbilirrubinemia neonatal no tratada o insuficientemente tratada. La bilirrubina – derivada del catabolismo de la hemoglobina – es un pigmento sumamente tóxico para los sistemas biológicos, particularmente el sistema nervios. La entrada de la bilirrubina no conjugada al interior de la neurona obedece a procesos bioquímicos no del todo conocidos pero sí aceptados como probables (48).

Brodersen y Wennberg han propuesto un modelo por el cual la bilirrubina puede adaptarse a la membrana celular de la neurona mediante un delicado equilibrio, en el que intervienen, entre otros, los siguientes factores: concentración sérica de albúmina, pH del medio y los cambios en la estructura interna de la molécula de bilirrubina. El pigmento puede entrar y salir del citoplasma neuronal según la estabilidad de dichos factores.

Se ha comprobado experimentalmente la entrada de bilirrubina unida a albúmina a través de la barrera hematoencefálica (BHE) dañada por el uso de agentes hipertónicos. En el interior de la neurona, la bilirrubina produce una disrupción del gradiente de protones e interfiere directamente en los procesos oxidativos intramitocondriales, finalmente conduce a la apoptosis y necrosis neuronal.

En la actualidad, y por varios motivos que posteriormente se analizarán, se ha observado un incremento del número de pacientes con encefalopatía atribuida a la hiperbilirrubinemia. Aunque el término kernicterus, que designa la tinción amarilla de los ganglios de la base demostrable solamente en estudios necrópsicos, ha prevalecido por muchos años se considera hoy impreciso y reemplazable por el más adecuado de encefalopatía hiperbilirrubinémica. Esta acepción es útil pues indica que diferentes áreas del sistema nervioso central pueden afectarse, y que la “impregnación” o tinción amarilla no es un requisito para que exista disfunción neuronal clínicamente reconocible. En la actualidad pueden ya demostrarse las alteraciones macroscópicas en los ganglios basales en una encefalopatía bilirrubínica mediante resonancia magnética (RM) craneal.

Se acepta que los niveles séricos de bilirrubina superiores a 20 mg/dl aumentan el riesgo de daño neurológico en neonatos de término, pero también se reconoce que el prematuro puede sufrir secuelas importantes con cifras mucho menores, sobre todo si existen factores extra añadidos tales como hipoxia, acidosis, sepsis, hemólisis, poliglobulia o disrupción de la BHE (50).

Cuando se produce una disrupción de la BHE la bilirrubina ligada a la albúmina penetra rápidamente al espacio extracelular cerebral y a su vez la bilirrubina libre produce una grave neurotoxicidad global. En el interior de la neurona, la bilirrubina produce una disrupción del gradiente de protones, interfiere con la homeostasis del calcio, produce hiperexcitabilidad neuronal a través de los aminoácidos excitadores y un desequilibrio de los neurotransmisores. Además produce efectos negativos sobre la membrana neuronal, y finalmente interfiere directamente en los procesos oxidativos intramitocondriales, en la producción de energía, conduciendo a la apoptosis y necrosis neuronal.

Otros factores a tener en cuenta en la génesis del daño neuronal son el período de exposición a la bilirrubina que varía con la edad gestacional, o el tiempo de exposición a valores altos de bilirrubina.

Se ha sugerido recientemente que la BHE, cuando está íntegra, a través de un sistema de transporte dependiente de ATP actúa como una bomba de expulsión de bilirrubina libre y mantiene un gradiente de concentración de bilirrubina libre entre el plasma y líquido cefaloraquídeo (LCR). Existen otros factores que contribuyen al aumento de la bilirrubina como la presencia de sustancias que la desplazan de la unión con la albúmina. La existencia de sepsis, hemólisis, acidosis metabólica, y muy especialmente la prematuridad son factores negativos para desarrollar toxicidad por bilirrubina (49).

El término encefalopatía por hiperbilirrubinemia define un cuadro neurológico que consiste en el depósito de bilirrubina no conjugada en determinadas células cerebrales. Como efecto de este fenómeno, se produce una pigmentación amarillenta y una destrucción de las neuronas afectas. Existen varias zonas que se ven afectas preferentemente por este fenómeno; éstas son los núcleos pálidos, los núcleos subtalámicos y el hipocampo. Otros lugares comprometidos en menor medida son el tálamo, la sustancia negra, los núcleos cerebelosos y determinados núcleos de los pares craneales. El córtex, la sustancia blanca y el tronco del encéfalo en general no suelen verse afectados.

Clínicamente, la toxicidad por hiperbilirrubinemia puede ser reversible y no dar manifestaciones o que éstas sean muy sutiles y aparezcan tardíamente como defectos atencionales, auditivos, o incluso una mínima torpeza motriz o bien manifestar la clínica neurológica más o menos florida. Las manifestaciones de la encefalopatía por bilirrubina se dividen pues en agudas, crónicas y las ya comentadas manifestaciones sutiles (51).

La hipoacusia

Aunque resulta difícil obtener una definición exhaustiva y rigurosa del concepto de hipoacusia, la noción que habitualmente se maneja es la de “un déficit funcional que ocurre cuando un sujeto pierde capacidad auditiva, en mayor o menor grado”. El concepto de capacidad auditiva o agudeza auditiva viene referido siempre a una característica

cuantitativa: el umbral auditivo: “el estímulo sonoro más débil (de menor intensidad) que es capaz de percibir un determinado oído”.

No obstante, esta conceptualización clásica o habitual resulta insuficiente para comprender la complejidad del déficit sensorial que provoca la hipoacusia, por dos razones: En muchas hipoacusias, no sólo se producen las dificultades debidas a una alteración del umbral auditivo (como en las hipoacusias transmisivas), sino que además ocurren fenómenos cualitativos (reclutamiento, distorsión...) que empeoran la funcionalidad auditiva, por otro lado, en algunas hipoacusias, sólo existe alteraciones cualitativas no cuantitativas (neuropatía auditiva, hipoacusia central...).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define sordera como “aquella deficiencia auditiva tan severa que no se puede beneficiar mediante la adaptación protésica”. Wilson amplía la definición a los condicionamientos sociales: las personas que no pueden obtener ayuda auditiva debido a sus características económicas y sociales (52).

Northern: define “niños con déficit auditivo” como “aquellos con pérdidas auditivas de tal grado que les produce una discapacidad por la cual necesitan algún tipo de educación especial”, incluyendo aquí no sólo las pérdidas severas o profundas, ya que las pérdidas moderadas también van a necesitar apoyos educativos adicionales.

The Conference of Executives of American Schools for the Deaf define “el sordo” como “la pérdida de 70 dB (HL) o más en el mejor oído”, y alumnos “duros de oído” como aquellos con “una pérdida de 35-69 dB HL en el mejor oído” (53).

Otra forma de aproximarse al concepto de hipoacusia es desde el campo de la valoración médica de incapacidades, que en la práctica es tarea sobre todo de la Medicina Legal y de la Medicina del Trabajo. También aquí se hacen referencias principalmente a las características cuantitativas, quedando otros rasgos e implicaciones sin precisar: “Deterioro auditivo permanente: es la disminución de la sensibilidad auditiva que queda fuera del rango normal”. “Deterioro auditivo permanente biaural: es la pérdida auditiva bilateral que interfiere en la capacidad del individuo para llevar a cabo las actividades de la vida diaria” (54).

Por su etiología podemos diferenciar las hipoacusias en (55):

- Hipoacusias Hereditarias, que representan un 50% del total.
- Hipoacusias Adquiridas, que suponen otro 25% de las hipoacusias.
- De origen desconocido, que constituyen el 25% restante.

Por la localización o nivel lesional de la lesión causal, se pueden considerar:

- Hipoacusias de transmisión o de conducción si la lesión se sitúa en el oído externo o medio.
- Hipoacusias neurosensorial o de percepción, cuando la lesión se sitúa en el oído interno o en el resto de la vía auditiva central.
- Hipoacusias mixtas, cuando tienen componentes de los dos tipos anteriores.
- Centrales, cuando se producen lesiones en los centros auditivos del cerebro.

Las hipoacusias por el grado de pérdida pueden clasificarse en cuatro niveles:

- Hipoacusias leves o de grado ligero: Existe una pérdida media entre 21 a 40 dB. El paciente presenta problemas de audición sólo en voz baja y en ambientes ruidosos. No existen repercusiones sobre el desarrollo del lenguaje ya que puede percibir la palabra. Sin embargo, algunos elementos fonéticos pueden pasar desapercibidos y llevar a confusiones fonéticas (p por b), por lo que no es raro observar en estos niños determinadas dislalias.
- Hipoacusias moderadas o de grado medio: Existe una pérdida entre 41 a 70 dB. Presenta dificultades de audición a la voz normal ya que el umbral vocal está al nivel de la intensidad de la palabra normal. Existen algunos problemas en la adquisición del lenguaje y en la producción de sonidos. A veces, la hipoacusia en estos niños pasa algo desapercibida debido a que se ayudan de modo espontáneo con la labio lectura.
- Hipoacusias severas: Pérdida de 71 a 90 dB en la percepción auditiva. Sólo oye cuando se le grita o mediante un amplificador. No se desarrolla lenguaje sin apoyo logopédico.

- Hipoacusias profundas: Pérdida en la percepción auditiva superior a 90 dB. Audición prácticamente nula, incluso con el empleo de audífonos. No se produce desarrollo espontáneo del lenguaje.
- Cofosis: pérdida media de 120 dB, no se percibe nada.

Según la etapa en que se instaura el déficit auditivo, se clasifican las hipoacusias en 3 categorías:

- Hipoacusias Prelocutivas: Si la lesión se ha producido antes de la adquisición del lenguaje. Puede producirse entre el nacimiento y los dos años de edad. Estos niños tendrán grandes dificultades para estructurar el lenguaje debido a la ausencia de información auditiva. Del mismo modo, este tipo de sordera dificultará la adquisición de todos los conceptos lingüísticos de aspecto temporal y espacial.
- Hipoacusias Perilocutivas: Es cuando la lesión se produjo durante la fase de aprendizaje del lenguaje, entre los 3 y 5 años de edad. En estos casos el niño aún no ha adquirido la lectura. En ausencia de una educación especializada, su lenguaje va a degradarse de modo muy rápido. Tienen una memoria auditiva, en contraposición a los hipoacúsicos prelocutivos, lo que facilitará la rehabilitación.
- Hipoacusias Postlocutivas: La aparición de la hipoacusia es posterior a la adquisición del habla y la lectura. Gracias al sostén de la lectura, en estos casos no habrá regresión del lenguaje.

Cuando se sospecha una Hipoacusia, la audiometría tonal, es la prueba básica para la valoración de la función auditiva de un paciente. Consiste en la estimulación con sonidos a diferentes frecuencias (tonos puros) de los dos oídos para determinar el umbral auditivo (mínimo nivel de intensidad sonora que es capaz de percibir el oído para cada tono) (56).

Screening Auditivo Neonatal

Concepto

La OMS define el screening como “la presunta identificación de enfermedades o defectos imposibles de reconocer, mediante la aplicación de test, exámenes u otros procedimientos que pueden ser aplicados rápidamente”. El screening separa las personas aparentemente sanas de aquellas que probablemente tengan la enfermedad. Un test de screening no es un test diagnóstico; las personas positivas o con hallazgos sospechosos deben ser remitidas a un posterior diagnóstico y, en su caso, a un tratamiento adecuado (57).

Los criterios que debe cumplir una enfermedad para considerar que un programa de detección precoz o screening esté justificado son que debe estar plenamente aceptada por la comunidad científica, tener una prevalencia elevada, y que con su diagnóstico y tratamiento deriven cambios en la evolución y pronóstico de la enfermedad. También deben existir una o más exploraciones que puedan ser consideradas válidas para el cribado al permitir diferenciar entre presencia o no de enfermedad y con una aceptable relación costo/beneficio.

La hipoacusia en la infancia cumple estos criterios, al ser una enfermedad ampliamente conocida y con importantes repercusiones en diversas áreas del desarrollo global del niño (58).

Justificación del Screening Auditivo

La prevalencia de hipoacusia neurosensorial congénita, profunda y bilateral es de 1/1000 recién nacidos vivos, pero si consideramos todos los grados de hipoacusia (moderada, grave o profunda), la cifra se eleva a 5/1000 recién nacidos vivos. Esta cifra es claramente superior a los valores de enfermedades en las que en la actualidad se detectan a través de pruebas de screening bien implementadas en diversos países, como son la fenilcetonuria (0.1/1000), el hipotiroidismo congénito (0.25/1000) o la anemia de células falciformes (0.2/1000) (58).

La audición, a lo largo de la vida, cumple un rol fundamental en la adquisición primero y en el desarrollo y mantenimiento después, de las propiedades del habla y del lenguaje, fijando

de esta manera nuestra competencia comunicativa. Un diagnóstico precoz supone el primer elemento para llegar a un tratamiento eficaz.

Esto es mucho más determinante en los casos de hipoacusia en recién nacidos, dada la conocida relación existente entre audición y lenguaje y en que se dispone de un período crítico de tiempo en los primeros años de vida, en los que se da una fase de mayor plasticidad neuronal, donde la información auditiva es esencial para el desarrollo normal del córtex cerebral y en donde quedan selladas las características morfológicas y funcionales de las áreas corticales del lenguaje.

La importancia de estos períodos críticos, correspondientes a etapas claves en el neurodesarrollo, en las que se manifiesta una capacidad evolutiva peculiar para la adquisición de formas potenciales de comportamiento y manifestaciones conductuales ligadas a un momento evolutivo, determinan la importancia del factor temporal en la detección de toda pérdida auditiva infantil, independientemente de su grado y naturaleza.

Las pruebas objetivas más generalizadas son las Otoemisiones Acústicas Provocadas (OEAP) y los Potenciales Evocados Auditivos Automáticos (PEATCa).

Además, los programas deben cumplir con los siguientes parámetros cuantitativos:

- Debe explorarse ambos oídos en al menos el 95 % de todos los recién nacidos.
- Se debe detectar todos los casos de hipoacusia bilateral con umbral > 40 dB en el mejor oído
- La tasas de falsos positivos debe ser igual o inferior al 3% y la de falsos negativos debe tender a 0%.
- La tasa de remisión para estudio en el servicio de Otorrinolaringología (ORL) debe ser inferior al 4%.
- El diagnóstico definitivo y la intervención se debe realizar no más allá de los 6 meses de edad.

Recientemente, la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) en su última revisión del año 2008, ha aumentado el grado de recomendación de este tipo de cribado a un nivel B, lo que significa que el beneficio para la salud de aplicar pruebas de detección del déficit auditivo en los recién nacidos es moderado-alto con evidencia científica suficientemente robusta.

La Sociedad Española de Neonatología ha incluido a la detección precoz de la hipoacusia dentro de las recomendaciones de mínimos para la asistencia del recién nacido sano y la Academia Americana de Pediatría también avala al detección temprana de la hipoacusia sensorioneural.

Teniendo en cuenta que el objetivo del cribado es descubrir cualquier tipo de hipoacusia, el uso de ambas pruebas evitará la aparición de falsos negativos. Sin embargo, aunque la aplicación secuencial de las dos pruebas consume poco tiempo, su uso conjunto debe limitarse a aquellos casos concretos en los que se presenten factores de riesgo de hipoacusia retrococlear, o que se sospeche la existencia de una neuropatía auditiva. Los demás neonatos pueden ser analizados con cualquiera de ambas técnicas.

Por tanto, a los recién nacidos sin antecedentes de riesgo de hipoacusia retrococlear la fase de cribado auditivo puede ser realizada tanto por los PEATCa como por las OEAPT. En el caso de no superar el cribado con los PEATCa, no será necesaria una segunda prueba y pueden ser derivados a la confirmación diagnóstica. Sin embargo, si se usan las OEAPT, especialmente si se realizan antes de las 72 horas de edad del niño, han de repetirse al menos una vez antes de derivarlos a la fase diagnóstica (58).

Otoemisiones Acústicas

Concepto

Se define en la actualidad a la otoemisión acústica (OEA) como la fracción de sonido generada por la actividad fisiológica de la cóclea que puede ser registrada en el conducto auditivo externo.

Su mecanismo íntimo se explicó luego de múltiples investigaciones, confirmándose su origen en la actividad contráctil de las células ciliadas externas y como expresión de la integridad de la función mecánica de la membrana basilar y las propias células, elementos que forman parte de los mecanismos activos de la cóclea. La onda sonora se propaga a lo largo de la membrana basilar en sentido inverso a la onda de Békéssy, atraviesa el oído medio y alcanza el CAE donde puede ser registrada. El modo en que se crea la onda sonora de las OEA y el mecanismo íntimo de origen de esta energía acústica aún no se conoce con exactitud, pero algunas investigaciones establecen el origen de la onda en imperfecciones en el alineamiento espacial de las CCE por un lado y por otro con la capacidad de distorsión no lineal de la cóclea dependiente del estímulo sonoro (59).

Clasificación

Según se requiera o no una señal estímulo para lograr su registro, las otoemisiones acústicas se clasifican en dos tipos (60):

- Otoemisiones acústicas espontáneas (OEAE), registradas en ausencia de cualquier estímulo.
- Otoemisiones acústicas provocadas (OEAP), registradas tras estimulación acústica

A su vez las OEAP se clasifican según el tipo de señal acústica que se deba utilizar para investigarlas en:

- Otoemisiones Acústicas Provocadas Transitorias (OEAPT), registradas tras un estímulo tipo clic.
- Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión (OEAPD), registradas tras el estímulo con dos tonos puros simultáneos.
- Otoemisiones Acústicas Estímulo-Frecuencia (OEAEF), registradas tras el estímulo con un tono puro constante.

Algunos investigadores han propuesto una clasificación diferente de las otoemisiones acústicas, considerando que la tradicionalmente conocida es demasiado simple al dividir las según el tipo de estímulo utilizado.

Shera y Guinan basados en experiencias en animales y simulaciones computarizadas, recomiendan clasificarlas basándose en los dos distintos mecanismos de producción. Hay otoemisiones que nacen de un mecanismo lineal y otras son generadas por un mecanismo no lineal.

Así las otoemisiones productos de distorsión pertenecen a las que proceden de mecanismos lineales y las otoemisiones transitorias, estímulo frecuencia y las espontáneas pertenecen a las que son generadas por un mecanismo no lineal.

Características generales

Las otoemisiones acústicas presentan determinadas características comunes a todos los tipos:

- **Objetivas:** Esta característica las hace ideales para examinar la audición de pacientes con alguna dificultad voluntaria o involuntaria para la comunicación.

Entre las situaciones involuntarias se encuentran los recién nacidos y niños pequeños, lo cual sumado a su valor como investigación específica de la función coclear hace que sean el método de elección para el screening neonatal universal.

En niños mayores y adultos, por su parte, han demostrado ser un aporte en casos de personas con discapacidades psíquicas o físicas donde se hace difícil determinar la audición mediante la audiometría o bien cuando el paciente examinado trata de simular una hipoacusia severa.

- **No invasivas:** Esta condición hace que los adultos la acepten sin inconvenientes y los recién nacidos sometidos a su determinación no requieren sedación farmacológica previa.

- **Rápidas:** No se necesita más de dos minutos para la realización del estudio.

- **Individuales y reproducibles:** Son absolutamente individuales, con variabilidad entre individuos. Se reproducen en un mismo estudio, garantizando su presencia, y en estudios posteriores, cuando permanecen las mismas características del estado de salud coclear.

- Reflejan salud coclear: Se puede decir que las otoemisiones están presentes en todos los individuos con audición normal, ausente o reducida, en aquellos donde exista alguna disfunción del oído medio o interno.

Otoemisiones Acústicas Espontáneas (OEAE)

Descritas por primera vez por Kemp en 1979 al investigar oídos sanos, las otoemisiones acústicas espontáneas son sonidos que se registran en el conducto auditivo externo en ausencia de cualquier tipo de estímulo. Su presencia es indicativo de un normal funcionamiento coclear, por lo menos en la región del espectro frecuencial donde se producen (61).

Características generales

Las otoemisiones acústicas espontáneas se suelen registrar como una señal compuesta por uno o varios picos frecuenciales, de banda estrecha muy estables en el tiempo. La banda en la cual se registran las de mayor amplitud oscila entre 1-2 kHz, aunque se pueden extender en un rango frecuencial entre 0.5-6 kHz.

La amplitud promedio varía entre 5 a 15 dB, pero se suelen encontrar algunas de intensidades más altas, denominadas otoemisiones espontáneas de gran amplitud.

No se registran cuando hay pérdidas auditivas mayores de 30 dB.

La incidencia de registro varía de unas series a otras de la bibliografía, situándose su valor medio alrededor del 35% de la población con audición normal. Las otoemisiones tienden a desaparecer con la edad, siendo menor del 20% a partir de los 50 años.

Lamprecht-Dinessen publica unos resultados donde encuentra otoemisiones en el 90% de neonatos mujeres y en 73% de los varones; a los seis años de edad la prevalencia había descendido al 77% en las niñas y al 68% en los niños.

Su baja incidencia de registro en personas con audición normal determina su limitada aplicación en la clínica diaria (61).

Relación de las OEAE con ciertos factores

- Con la edad: Con el crecimiento se van modificando las características de presentación de las otoemisiones acústicas espontáneas, reduciéndose la prevalencia, su número y la amplitud. La disminución en el número de las emisiones por la edad parece ser mayor en las frecuencias altas.
- Con el sexo: La mayoría de los estudios epidemiológicos demuestran que las otoemisiones espontáneas son más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino. Pero no sólo son más frecuentes sino que también más numerosas por cada oído y de mayor amplitud.
- Con la lateralidad: Está ampliamente comprobada la prevalencia del oído derecho en el registro de las emisiones espontáneas, tanto en su número por oído como en la amplitud de las mismas. Se propone como fundamento para esto, una diferente inervación eferente, que sería más activa para el lado derecho del sistema olivococlear medial en las personas diestras.
- Con la temperatura corporal: No se ha comprobado que haya modificaciones de las otoemisiones debido a diferencias en la temperatura corporal.
- Con otras formas de otoemisiones: En general, cuando hay presencia de otoemisiones espontáneas es previsible hallar las otras formas de otoemisiones provocadas (61).

Otoemisiones Acústicas Provocadas Transitorias (OEAPT)

Conocidas también como “ecos cocleares” o “ecos de Kemp”, son la evidencia objetiva de la función del mecanismo coclear e implican una función normal del oído. Actualmente es el tipo de otoemisión que presenta la aplicación clínica más importante (62).

Características generales

Las otoemisiones provocadas por estímulos transitorios son señales acústicas originadas en la cóclea tras la estimulación de ésta por varios estímulos, de los cuales los clicks o los tonos burst son los de mayor aplicación. Otros como los estímulos sinusoidales, clic filtrados, etc. pertenecen a exclusivamente al ámbito de los laboratorios de investigación.

El tono burst es una señal tonal sumamente breve con un crecimiento muy rápido que contiene una o varias frecuencias a máxima amplitud. Permite estimular la cóclea con mayores intensidades que con los clicks.

El click es un ruido de banda ancha en el cual todas las frecuencias incluidas tienen aproximadamente la misma amplitud, es la forma de estímulo más utilizada en la práctica, tanto en la aplicación clínica como en investigación.

Las características acústicas dinámicas de las Otoemisiones Acústicas provocadas Transitorias indican que tienen su origen en un sistema no lineal, ya que la progresión de la respuesta a medida que se incrementa la intensidad del estímulo no sigue un crecimiento lineal, alcanzándose la saturación a partir de una determinada intensidad. Por ello es importante la elección de la intensidad del estímulo, ya que guarda relación con la forma de la onda y con las distintas frecuencias en que éstas aparecen, generalmente se utiliza un estímulo de 80 dB SPL y 80 microsegundos (μ s) de duración (62).

Las OEAPT se registran durante un período de tiempo que oscila entre 5 a 20 milisegundos (mseg) luego de producido el click de la señal, como esta es una señal de banda ancha, estimula toda la cóclea, pero con mayor incidencia en las frecuencias de 1 a 5 kHz. Estas otoemisiones son reproducibles permaneciendo estables por mucho tiempo, siendo esta una característica que permite la comparación de distintos registros en el tiempo pudiendo analizar las variaciones interindividuales que se producen. Los umbrales visuales de detección de OEAPT son menores que el umbral psicoacústico de percepción del click, lo cual apoya el argumento del origen preneuronal de las mismas. Estímulos de 20-30 dB SPL pueden ser utilizados para establecer si aparece un OAEPT, pudiéndose extrapolar los datos como que el individuo posee unos umbrales auditivos inferiores a 30 dB HL. Esta estimación se refiere al umbral medio de audición entre las frecuencias audiométricas de 0.5 a 4 kHz (62).

Se registran en el 96-100% de adultos con audición normal, no registrándose en pacientes con umbrales auditivos que superan los 25-30 dB. De varios estudios se obtienen datos de registro de las OEAP entre un 98-99% de oídos con audición normal, al 2% que no se registran la causa no está aún aclarada aunque se ha podido atribuir a: variaciones anatómicas en oído externo y/o medio, patología otorrinolaringológica que no ha sido diagnosticada

correctamente, excesivo ruido ambiental o fisiológico, defectos en la técnica de registro, especialmente en el ajuste de la sonda o bien fallas en el funcionamiento de equipo.

En la incidencia de aparición de las OAEPT no existe variación entre adultos y niños, pero sí en algunas características. En el recién nacido el espectro de la otoemisión se extiende de forma uniforme entre 1-5 kHz con mayor número de picos frecuenciales de banda estrecha. También la amplitud global de las mismas supera en aproximadamente 10 dB a las de los adultos, atribuyéndose esto más que a cambios en los mecanismos cocleares, al menor tamaño del oído externo que permite un mayor ajuste de la sonda con mejor registro de la respuesta (61).

Estas diferencias se mantienen a hasta los dos o tres años de vida, donde las otoemisiones adoptan las características del adulto, manteniéndose hasta los 40 años. A partir de esta edad su incidencia disminuye, llegando sólo a registrarse en un 35% en adultos mayores de 60 años. La cuarta década de la vida es considerada como la década crítica en la que empiezan a manifestarse los signos de envejecimiento coclear, se objetiva la disminución de los valores de la amplitud global de las OEAP y el incremento lineal de su umbral de aparición.

Relación de las Otoemisiones acústicas provocadas transitorias (OEAPT) y las Otoemisiones acústicas espontáneas (OEAE).

Algunos estudios han investigado la relación entre la presencia de OEAE y OEAPT en los recién nacidos, hallando que la amplitud de las OEAPT es levemente mayor en los oídos que presentaron OEAE.

Otros autores estudiaron la relación entre ambos tipos de otoemisiones en dos grupos de adultos con audición normal, pero uno presentaba OEAE y otro no, los resultados mostraron que aquellos que presentaban OEAE eran los que también presentaban OEAPT de mayor amplitud.

Otoemisiones Acústicas Provocadas tipo Producto de Distorsión. (OEAPD)

Se las ha llamado así debido a que estos sonidos producidos en la cóclea constituyen una respuesta distorsionada por la intermodulación originada en el oído interno cuando es estimulado con dos tonos simultáneos de frecuencia muy cercana, a los que se conoce como “tonos primarios”. El tono de respuesta de la otoemisión lograda no se encuentra presente en los estímulos utilizados para estimularla (63).

Características Generales

Como fenómeno físico acústico, la existencia de los productos de distorsión es conocida desde hace mucho tiempo, cuando Tartini, un famoso músico describió la existencia de un tercer tono “misterioso” que aparecía cuando en su violín ejecutaba dos cuerdas simultáneas en notas de tonos muy vecinos, por esta razón durante mucho tiempo estos productos de distorsión fueron conocidos como “ecos de Tartini”

Si registramos los productos de distorsión como energía acústica, podemos considerar que estamos obteniendo una otoemisión, ya que, por definición, ésta es toda energía acústica generada en la cóclea que puede ser registrada en el CAE.

Cuando a la cóclea se le presentan de forma simultánea dos tonos puros de diferentes frecuencias, conocidos como f_1 y f_2 , por los mecanismos activos ligados a la capacidad contráctil de ésta, se generan nuevos tonos o productos de distorsión, cuya frecuencia de aparición puede calcularse a partir de una fórmula matemática de armónicos, pero de todos se elige uno, el que obedece a la fórmula $2f_1-f_2$ (63).

Actualmente se cree que los productos de distorsión se originan entre las zonas de estimulación de los dos tonos primarios f_1 y f_2 , y cerca de su media geométrica, considerándose como la energía acústica resultante de la incapacidad de respuesta de la membrana basilar frente a dos estímulos simultáneos.

Los productos de distorsión permiten estudiar frecuencias específicas de la cóclea en forma independiente, a diferencia de las emisiones transitorias, que estimulan la cóclea en su totalidad.

El espectro frecuencia en que pueden registrarse es más amplio que para las provocadas transitorias; se encuentran entre los 0.5 y 8 kHz. Debido a su amplio rango dinámico o crecimiento de la amplitud de respuesta en función de la intensidad del estímulo, permite una evaluación completa de la función coclear en intensidades de estimulación umbral y supraumbral. Los productos de distorsión desaparecen cuando el umbral auditivo tonal se eleva por encima de los 45 dB.

Otoemisiones Acústicas Estímulo-Frecuencia (OEAEF)

Este tipo de otoemisión se produce como respuesta a un estímulo tonal puro continuado, de forma que la cóclea emite una señal en la misma frecuencia del estímulo. El registro de la otoemisión así estimulada es difícil, el hecho de que algunas de sus características son similares a las de las OEAP y que su registro no aporta datos nuevos con respecto a los otros tipos de otoemisiones provocadas, es la razón por lo que no se ha profundizado en sus posibles aplicaciones clínicas (63)

Protocolo de screening en Hospital Fernando Vélez Paíz

El examen se realiza por el personal del Departamento de Otorrinolaringología y/o Pediatría. Al egreso de cada bebé el personal de salud de las salas de neonatología y maternidad, deben recalcar a las madres la importancia del examen, con el fin de evitar el ausentismo en las citas. Así como aclarar las dudas que las madres tienen con respecto a la prueba (especificar que no es un examen de sangre, que es una prueba rápida, que no duele, etc). El operador hará lo posible para asegurar un ambiente tranquilo. Quien lleve a cabo la investigación, informa el resultado de la encuesta para ambos oídos en el expediente de cada paciente (sistema Fleming y expediente en físico, además en el libro de registro). El resultado de las pruebas de detección se indica en una ficha de resultado que se le entrega a la madre.

Todos los recién nacidos a los que se les hace la prueba después de 48 horas de vida y que no han pasado el test, se programan un segundo control en 15 días. De no pasar este segundo control se cita nuevamente en 15 días para un tercer examen. Y si este estudio resulta “no

pasa”, se realizan las coordinaciones para confirmar el diagnóstico a través de un Potencial evocado auditivo del tallo cerebral.

Se evalúa cada caso de manera individual cuando se confirme un resultado positivo, y se realizan las coordinaciones necesarias para completar los estudios e iniciar la intervención lo más pronto posible.

DISEÑO METODOLÓGICO

A) Diseño de estudio:

- Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

B) Universo y muestra:

- Recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Fernando Vélez Páiz con antecedente de hiperbilirrubinemia neonatal y con seguimiento por otoemisiones acústicas en el periodo de enero o junio del años 2019.

C) Criterios de inclusión

- Recién nacidos, ingresados al servicio de neonatología con diagnóstico de hiperbilirrubinemia.
- Recién nacidos que hayan acudido a su cita de seguimiento para realización de otoemisiones acústicas.

D) Criterios de exclusión

- Recién nacidos que no acudieron a su cita de otoemisiones acústicas
- Expediente incompleto (no valores de bilirrubinas séricas seriadas).
- Recién nacidos quienes requirieron medicamentos ototóxicos
- Recién nacidos con más de 5 días de estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos neonatales.
- Recién nacidos con síndrome dismórfico
- Recién nacidos con Apgar a los 5 minutos menor de 3
- Recién nacidos con peso al nacer <1500
- Recién nacidos que requirieron ventilación mecánica

- Recién nacidos menor de 28 semanas de gestación

E) Instrumento de investigación

- Hoja de recolección de datos diseñada para el presente estudio de acuerdo a los objetivos planteados, la hoja se llenará del expediente clínico, el instrumento consta de ficha de identificación e ítems.

F) Desarrollo de la investigación

- 1.-Del área de estadística se captó los expedientes con antecedente de hiperbilirrubinemia previa autorización por autoridades del Hospital Fernando Vélez Páiz.
- 2.- Se acudió al archivo clínico del Hospital Fernando Vélez Páiz recabando cada uno de los expedientes y verificando su asociación con hiperbilirrubinemia del mes de enero 2019 a junio 2019
- 3.- Se llenó la hoja de recolección de datos
- 4.- Se acudió a recabar los resultados de otoemisiones acústicas del registro de tamiz auditivo, agregándolos a la hoja de recolección de datos
- 5.- Se utilizará SPSS 20 para Windows en el procesamiento estadístico de los datos mediante tablas y diagramas.

G) Límite de tiempo y espacio:

- Enero 2019 - junio 2019

H) Diseño del análisis:

- Se utilizó el programa SPSS 20 para Windows en el procesamiento estadístico de los datos, mediante diagrama de dispersión que expresa la relación entre 2 variables.

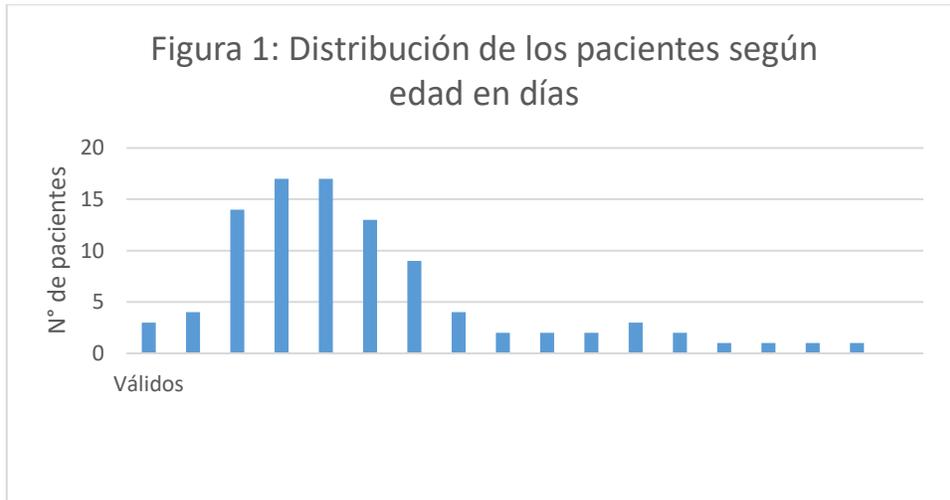
I) Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Hiperbilirrubinemia	Proceso patológico que consiste en el incremento anormal de la cantidad de bilirrubina en la sangre circulante, que produce ictericia	Diagnóstico de hiperbilirrubinemia reportado en el expediente clínico. Valores de bilirrubinas séricas: peligrosa: ≥ 30 mg/dl extrema: 25-29.9 mg/dl severa: 20-24.9 mg/dl importante: 17- 19.9 mg/dl sin riesgo: ≤ 16.9 mg/dl	Cuantitativa continua	Miligramos/decilitro
Edad Gestacional	Edad del feto comprendida desde la concepción a partir del primer día de la última menstruación hasta el parto.	Método Capurro Recién nacido Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad. RN pre termino tardío: Producto de la concepción de 34 a 36.6 semanas de gestación. RN pre termino temprano: Producto de la concepción de 32 a 33.6 semanas de gestación. RN término Producto de la concepción de 37 a 40.6 semanas de gestación.	Cuantitativa continua	Semanas de gestación
PESO	Resultado de la acción de la gravedad sobre los cuerpos	RN peso bajo: inferior del percentil 10 para la edad gestacional. RN peso adecuado para la edad gestacional: se sitúa entre el percentil 10	Cuantitativa continua	gramos

Hiperbilirrubinemia e hipoacusia en pacientes ingresados en el servicio de Neonatología

		y 90 correspondientes a la edad RN con peso grande para la edad gestacional: Peso mayor del percentil 90 para la edad gestacional.		
Otoemisiones acústicas	Vibración acústica emitida por células cocleares que pueden originarse de manera espontánea o provocadas	Pasa prueba No pasa prueba	Cuantitativa	

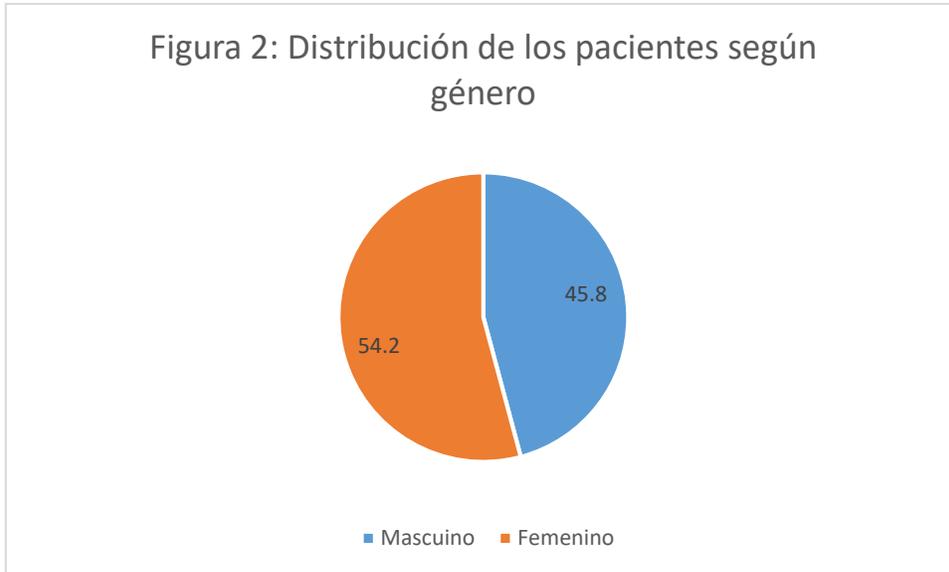
RESULTADOS



Fuente: base de datos

La edad de los pacientes en el estudio corresponde antes de los 29 días de vida, encontrándose una edad media de 6 días al momento del ingreso, correspondiendo en mayor número a las edades comprendidas entre los 3 a 7 días los de mayor número de pacientes (Figura 1).

Figura 2: Distribución de los pacientes según género



Fuente: base de datos

EL sexo de mayor predominio en el estudio es el sexo femenino, no obstante la diferencia entre ambos grupos no es significativa siendo 44 pacientes del sexo masculino y 52 del sexo femenino (Figura 2)

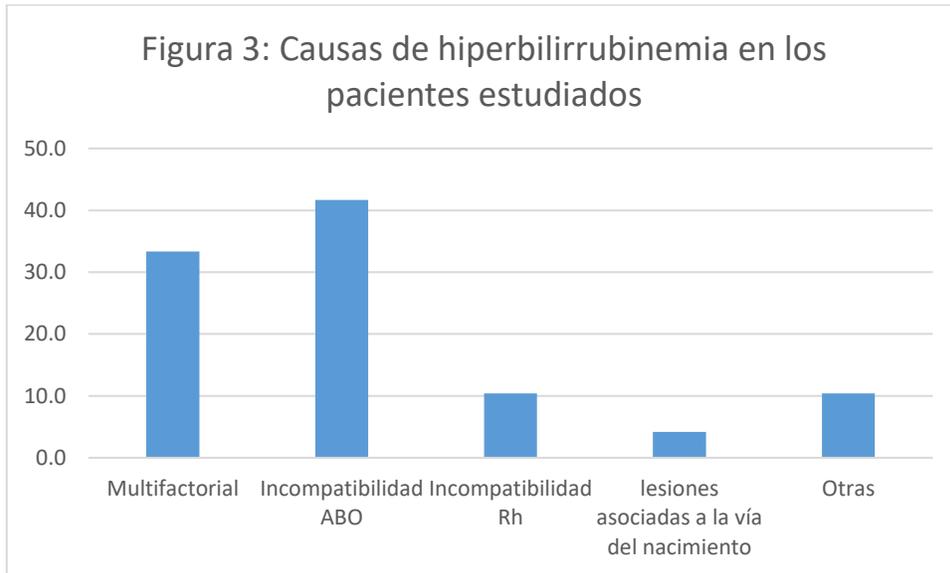
Cuadro 1: Edad gestacional y peso al nacer de los pacientes

Semanas	Porcentaje (%)	Peso	Porcentaje (%)
28 a 32.6	1	Bajo peso	9,4
33 a 36.6	7,3	Adecuado	90,6
> de 37	91,7	grande	0
Total	100	total	100

Fuente: base de datos de expedientes clínicos

Del total de 96 pacientes, los agrupamos en 3 grupos de acuerdo a su madurez al nacimiento, siendo el grupo 1 los pacientes de 28 a 32.6 semanas (1%), el segundo grupo de 33 a 36.6 semanas (7.3%) y el mayor grupo, el de mayores de 37 semanas (91,7%). De acuerdo al peso los dividimos en 3 grupos; el grupo 1 peso bajo para la edad gestacional, encontramos 9.4%,

grupo 2 peso adecuado para la edad gestacional encontramos 90.6%, grupo 3 peso grande para la edad gestacional, sin dato. Con una moda y mediana de peso Adecuado y a término según las semanas gestacionales. Cuadro 1.



Fuente: base de datos de expedientes clínicos

Del total de los 96 casos expedientes de acuerdo a la etiología de la hiperbilirrubinemia se observó que la mayor causa corresponde a la incompatibilidad de grupo sanguíneo (41.7%) y la ictericia multifactorial (33.3%) y en menor asociación las lesiones asociadas a la vía del nacimiento (4,2%) Figura 3.

Cuadro 2: Días de estancia hospitalaria

	N	Mínimo	Máximo	Media
ESTANCIA	96	1	13	3.18
N válido (según lista)	96			

Fuente: Base de datos de expedientes clínicos

En los días de estancia intrahospitalaria se encontraron rangos de 1 a 13 días, con una estancia intrahospitalaria media de 3.1 días. Cuadro 2.

Cuadro 3: Días de fototerapia

	N	Mínimo	Máximo	Media
FOTOTERAPIA	96	1	9	2.63
N válido (según lista)	96			

Fuente: base de datos de expedientes clínicos

Los pacientes que se ingresaron al servicio de neonatología y cumplieron tratamiento con fototerapia, la recibieron con una media de 2,6 días considerando que en registro de expediente clínico se abarcan rangos de 1 a 9 días máximos expuestos a esta fuente de luz.

Cuadro 3.

Cuadro 4: Indicación de tamiz auditivo

Resultado del tamizaje	Frecuencia	Porcentaje
Pasa	69	71.9
No pasa	27	28.1
Total	96	100.0

Fuente: base de datos de expedientes clínicos

Dados de egreso los pacientes, se les realizó el tamizaje auditivo, en el cual se reporta si pasan o no el estudio de screning, dando del total, un 28,1% (27 casos) con tamiz alterado.

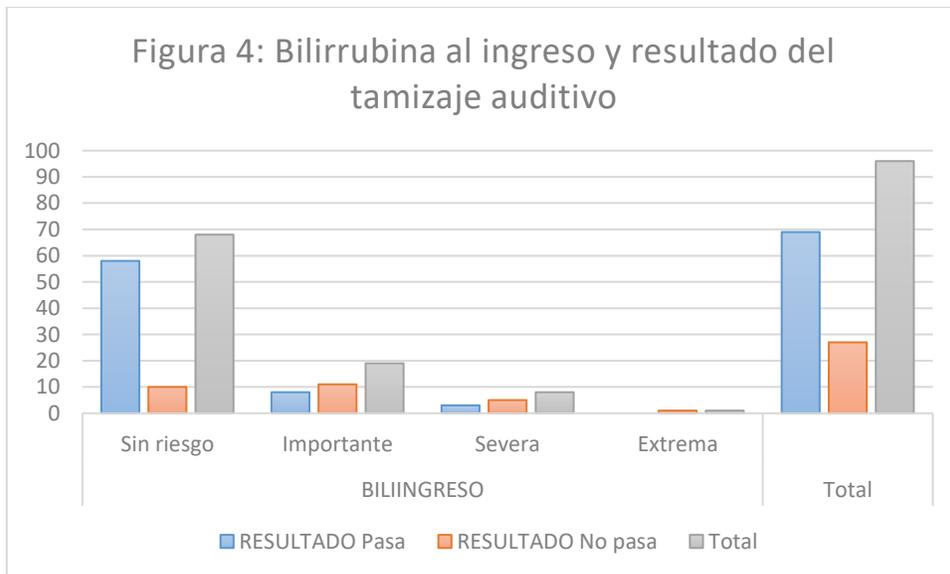
Cuadro 4.

Cuadro 5: causas de hiperbilirrubinemia en los pacientes que no pasaron el tamizaje

Resultado del tamizaje auditivo	CAUSAS				
	Multifactorial	Incompatibilidad ABO	Incompatibilidad Rh	lesiones asociadas a la vía del nacimiento	Otras
No pasa	8	13	3	0	3

Fuente: base de datos de expedientes clínicos

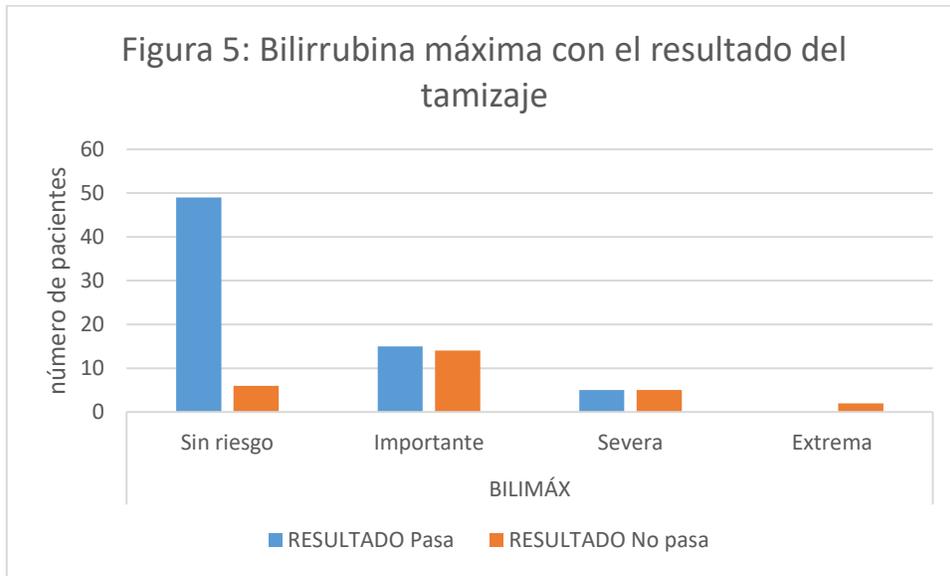
De los 27 pacientes que no pasaron el tamizaje auditivo, encontramos que las causas en 13 de ellos es la ictericia secundaria a incompatibilidad de grupo sanguíneo, seguidas de las causas multifactoriales. Se observó además que los pacientes que presentaron ictericia secundaria a lesiones al momento de nacer, no presentaron alteración en el tamizaje. Cuadro 5.



Fuente: base de datos de expedientes clínicos

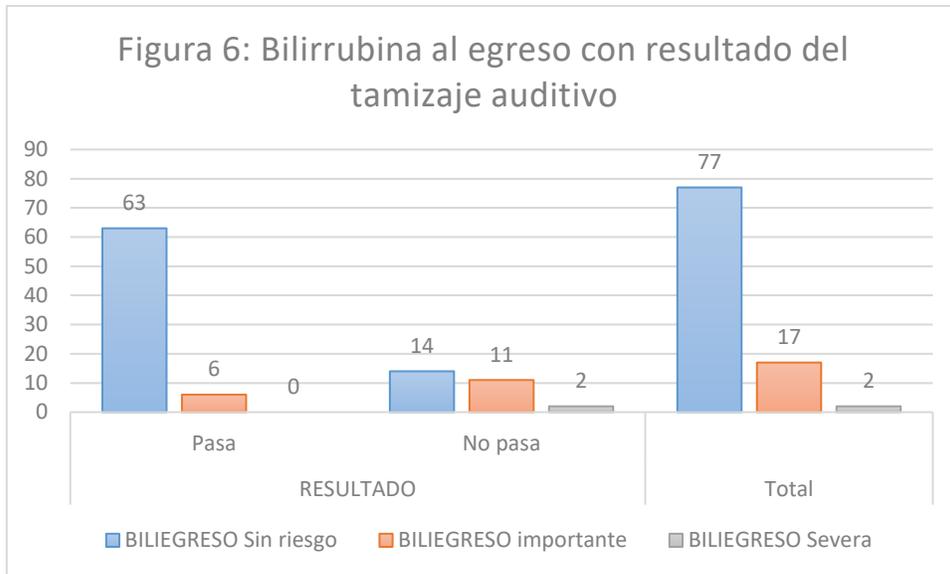
Haciendo referencia al valor de bilirrubinas al momento de ingresarse a la unidad neonatal, se agruparon en rangos de concentración de bilirrubinas y posteriormente según el valor de

esta se atribuyó un grupo a cada paciente. Se encontró mayor alteración en el tamizaje auditivo cuando los rangos de bilirrubinas sobrepasaban los 17mg/dl que corresponden al grupo de valor bilirrubínico importante. De igual manera, los pacientes que ingresaron con valor de bilirrubinas severas (20 a 24.9 mg/dl) figura 4.



Fuente: base de datos de expedientes clínicos

De acuerdo a la evolución del paciente en el transcurso de su estancia en el servicio de neonatología, se registraron controles de bilirrubinas, considerándose éstos en dependencia de su valor, el umbral del valor de bilirrubina de cada paciente, encontrando que los pacientes que presentaron valor de bilirrubina máximo importante (de 17 a 19.9mg/dl) fueron los que tuvieron mayor alteración en el tamizaje neonatal, considerando el número de casos en ese grupo, no obstante los que presentaron valores extremos de bilirrubinas máximas (25 a 29.9 mg/dl) Figura 5,



Fuente: base de datos de expedientes clínicos

Al momento de egresar de la unidad, se valora el control de bilirrubinas de cada paciente del estudio, donde se encontró que 14 de los pacientes que no pasaron el tamizaje auditivo tenía valores de bilirrubinas sin riesgo (menor de 16.9 mg/dl) y 2 de ellos egresaron con valor de bilirrubinas en rangos de severidad.

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incidencia de sordera en recién nacido es 20 veces más frecuente ante la presencia de factores asociados; en el estudio de la Dra. Villanueva Thomas en el año 2012 realizado en el hospital Valle Ceyllán de México se encontró un riesgo relativo de 8 veces más de presentar hipoacusia en hiperbilirrubinemia como factor de riesgo.

La comparación de otros estudios con los resultados encontrados es limitada debido a la diferencia metodológica y criterios de severidad de hiperbilirrubinemia e hipoacusia, como en el instrumento de medida de dicha deficiencia, ya que en nuestro hospital realizamos solamente la prueba de screening.

En contraste con este estudio, en el cual hubo predilección por el sexo femenino, el estudio realizado en el Hospital Infantil Garrahan de Argentina realizado con 5,358 recién nacidos durante el 2015, la hiperbilirrubinemia fue más frecuente en el género masculino, al igual que el estudio de Toral y cols. (2011) y Chung-Ku (2009) donde también encontraron prevalencia del sexo masculino. Solo un estudio de Bracci y col. (2016) demostró susceptibilidad de la hiperbilirrubinemia neonatal en pacientes del sexo femenino al igual que este estudio.

De igual manera, el estudio realizado en Garrahan demostró que la etiología más frecuente fue isoimmunización Rh, seguida de incompatibilidad ABO y por último la etiología multifactorial, siendo las tres principales causas de hiperbilirrubinemia en este trabajo, aunque no en el mismo orden de frecuencia. En el trabajo presentado por Duarte Aguna en Venezuela (2013) si se concuerda con las principales etiologías encontradas en este estudio.

Comparando el rango mínimo y máximo de hiperbilirrubinemia con el que se observó hipoacusia fue de 18.7- 22.2 mg/dl en el trabajo de Toral y cols., a diferencia del valor máximo de bilirrubinas que encontramos en los pacientes de este estudio con alteración en el resultado del tamizaje auditivo en el cual se encuentran valores aún más altos.

Los niveles séricos de bilirrubina total a expensas de bilirrubina indirecta mayor de 17 mg/dl representan un factor de riesgo para la aparición de alteraciones en el tamizaje auditivo, incrementándose con cifras en promedio por arriba de 24 mg/dl, independientemente de la causa de hiperbilirrubinemia.

Chung-Ku presentó resultados con alteraciones de hipoacusia con valores de bilirrubinas de 19 mg/dl, lo cual contrasta con los datos de este estudio y González & Pierre reportaron valores mínimos de bilirrubinas con alteración de hipoacusia con 15mg/dl, ambos estudios, aunque con resultados diferentes a este estudio, sin embargo nos fueron útiles para considerar el nivel mínimo de hiperbilirrubinemia con el que se presentó algún grado de hipoacusia, lo que nos permitió considerar los umbrales de severidad de hiperbilirrubinemia en la clasificación de Bhutani para poder correlacionar el nivel de hiperbilirrubinemia con la alteración en el tamizaje auditivo.

CONCLUSIONES

Los valores de hiperbilirrubinemia previamente considerados seguros, pueden dañar el sistema auditivo y ocasionar problemas aislados en el procesamiento auditivo sin asociarse a otros signos patologías clínicas complejas. El porcentaje de niños con hallazgos de hipoacusia entre los recién nacidos con hiperbilirrubinemia al nacer, es superior a la esperada en la población general.

Se observa que existe hiperbilirrubinemia e hipoacusia con predominio el en el sexo femenino muy probablemente asociado al mayor índice de nacimientos de este sexo.

Un gran porcentaje de los pacientes se encuentran en edad gestacional de término con un peso adecuado para la edad gestacional.

La etiología más frecuente de hiperbilirrubinemia es la incompatibilidad ABO, situación que nos hace ver la importancia de conocer el grupo y Rh sanguíneo materno y paterno para un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Se puede considerar que una concentración de bilirrubinas entre 17mg/dl en un neonato con ictericia es suficiente para estudiar posibles daños en el sistema auditivo del paciente.

En recién nacidos sanos y sin factores de riesgo, las otoemisiones acústicas son un excelente método de tamizaje dada su alta especificidad y valores predictivos negativos.

RECOMENDACIONES

Es importante que se incorpore dentro de la capacitación de los padre del recién nacido la importancia de conocer y de realizar el tamiz auditivo, en neonatos con factores de riesgo de hipoacusia y la prevención de hiperbilirrubinemia en rangos de fototerapia por medio de los baños de sol especificando la forma y duración correcta de realizarlos.

Llevar el protocolo y seguimiento estricto del mismo por parte de personal responsable de la realización de este tamizaje auditivo, durante el periodo pertinente a neonatos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia ≥ 17 mg/dl en quienes tienen mayor riesgo de presentar hipoacusia.

Como en nuestro hospital la incompatibilidad ABO fue la principal etiología de hiperbilirrubinemia asociada a hipoacusia, se sugiere desde alojamiento conjunto tener conocimiento del grupo sanguíneo de la madre y el padre, ante dicho riesgo tomar grupo sanguíneo al neonato

Las otoemisiones acústicas han ganado aceptación como una herramienta de cribado por sus ventajas como un test fiable, rápido, y barato en relación con los potenciales evocados auditivos. Sin embargo las otoemisiones presentan limitaciones en la evaluación de los neonatos hiperbilirrubinémicos, por lo que se hace necesario contar con la realización de potenciales auditivos evocados para complementar esta prueba y mejorar diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Epstein, F.H. and P.J. Willems, Genetic causes of hearing loss. *New England Journal of Medicine*, 2010. 342(15): p. 1101-1109.
- 2.- Ministerio de salud, MINSA, Nicaragua. Guía clínica para la atención del paciente neonato 2015. Nicaragua.
- 3.- Corujo et cols. BORKOSKI-BARREIRO SA, Relación entre hiperbilirrubinemia e hipoacusia neonatal neurosensorial. *Acta Otorrinolaringológica Mexicana* 2017;66 (6): 326-331.
- 4.- Muñoz cáceres, Hugo. 2007 “Manual Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile”. Santiago, Capítulo 16: Ictericia del Recién Nacido
- 5.- P. Clarós. Et.al. Hipoacusia neurosensorial por hiperbilirrubinemia neonatal. *Acta Otorrinolaringológica Española*. Vol. 54 Issue 6. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0001-6519\(03\)78428-3](https://doi.org/10.1016/S0001-6519(03)78428-3)
- 6.- González, Nelson. Cumplimiento de normativa internacional de hiperbilirrubinemia en recién nacidos que ingresaron a Neonatología en el Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños de Enero a Diciembre del 2015. UNAN – Managua, Nicaragua 2016.
- 7.- Domenech, E., et al., Comisión para la detección precoz de la hipoacusia infantil (CODEPEH). Propuesta para la detección e intervención precoz de la hipoacusia infantil. *An Esp Pediatr*, 2009. 51: p. 336-44.
- 8.- KJ Barrington, K Sankaran. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants 35 or more weeks’ gestation . *Canadian Pediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Pediatric Child Health*. 2017;12(5):1B–12B.
- 9.- Shapiro, S.M., V.K. Bhutani, and L. Johnson, Hyperbilirubinemia and kernicterus. *Clinics in perinatology*, 2016. 33(2): p. 387-410.
- 10.- Rodgers, P.A., et al. Sources of carbon monoxide (CO) in biological systems and applications of CO detection technologies. in *Seminars in perinatology*. 2004.
- 11.- Maisels, M.J., et al., Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *Journal of Clinical Investigation*, 2001. 50(1): p. 1
- 12.- Dennery, P.A., D.S. Seidman, and D.K. Stevenson, Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*, 2011. 344(8): p. 581-590.

- 13.- Khan, P.M., et al., Electrophoretic characterization and genetics of human biliverdin reductase (BLVR; EC 1.3. 1.24); assignment of BLVR to the p14→ cen region of human chromosome 7 in mouse-human somatic cell hybrids. *Biochemical genetics*, 2003. 21(1-2): p. 123-133.
- 14.- Saito, F., et al., Mapping of the newly identified biliverdin-IX β reductase gene (BLVRB) to human chromosome 19q13. 13→ q13. 2 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*, 2015. 71(2): p.179-181.
- 15.- Bartoletti, A.L., et al., Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities. *The Journal of pediatrics*, 2009. 94(6): p. 952-955.
- 16.- Tiribelli, C. and J.D. Ostrow, New concepts in bilirubin and jaundice: Report of the Third International Bilirubin Workshop, April 6-8, 1995, Trieste, Italy. *Hepatology*, 2016. 24(5): p. 1296-1311.
- 17.- Brodersen, R., Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. *The Journal of pediatrics*, 2010. 96(3): p. 349-356.
- 18.- Bratlid, D., How bilirubin gets into the brain. *Clinics in perinatology*, 2010. 17(2): p. 449-465
- 19.- Wennberg, R.P., et al., Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvement with Exchange transfusion. *The Journal of pediatrics*, 2012. 100(4): p. 624-626.
- 20.- Martínez, R.M.O., et al., Protocolo de fototerapia en el neonato. 2017.
- 21.- Parrilla, F.J., et al., Padres de recién nacidos ingresados en UCIN, impacto emocional y familiar. 2015.
- 22.- José M. Rodríguez Miguélez, J.F.A., Ictericia Neonatal. Protocolo actualizado al año 2018, in 38, A.E.d. Pediatría., Editor. 2018, Asociación Española de Pediatría: España. p. 372-83.
- 23.- Kivlahan, C. and E.J. James, The natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics*, 2014. 74(3): p. 364-370.
- 24.- Gregory, I., Jaundice in newborn babies. *British Journal of Healthcare Assistants*, 2010. 4(11): p. 564-565.
- 25.- Lasker, M.R. and I.R. Holzman, Neonatal jaundice: when to treat, when to watch and wait. *Postgraduate medicine*, 2016. 99(3): p. 187.
- 26.- Maisels, M.J., Neonatal jaundice. *Pediatrics in Review*, 2016. 27(12): p. 443-454.

- 27.- Halamek, L. and D. Stevenson, Neonatal jaundice and liver disease. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, 2012. 2: p. 1345-89.
- 28.- Martínez, J., et al., ¿Siguiendo siendo un problema la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de término sano alimentado a pecho con las cifras actuales de tratamiento? Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá, 2016. 15(1).
- 29.- Maisels, M.J., et al., The effect of breast-feeding frequency on serum bilirubin levels. American journal of obstetrics and gynecology, 2014. 170(3): p. 880.
- 30.- de Almeida, M.F.B. and C.M. Draque, Neonatal jaundice and breastfeeding. NeoReviews, 2017. 8(7): p. e282-e288.
- 31.- Arias, F., Eritroblastosis fetal. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. ed, 2017. 2(Mosby/Doyma): p. 115-31.
- 32.- Chávez, G.F., J. Mulinare, and L.D. Edmonds, Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA: the journal of the American Medical Association, 2011. 265(24): p. 3270-3274.
- 33.- Weiner, C.P., et al., Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis: II. Outcome of treatment. American journal of obstetrics and gynecology, 2011. 165(5): p. 1302-1307.
- 34.- Filbey, D., O. Berseus, and M. Carlberg, Occurrence of anti-D in RhDpositive mothers and the outcome of the newborns. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2016. 75(6): p. 585-587.
- 35.- JM., B., Alloimmune Hemolytic Disease of the Neonate. , in Developmental and Neonate Hematology, P.C. Stockman J, Editor. 2018, Raven Press: New York. p. 223-48.
- 36.- J., B., Maternal alloimmunization and fetal hemolytic disease in Handbook of Medicine of the Fetus & Mother, H.J. Recce A, Mahoney M, et al (eds). Editor. 2015, Lippincott Philadelphia. p. 1152
- 37.- Gottvall, T., et al., Severe Rh (D) immunization: anti-D quantitation and treatment possibilities during pregnancy and after birth. Acta Paediatrica, 2015. 84(11): p. 1315-1317.
- 38.- Zipursky A, B.J., Isoimmune Hemolytic Diseases in Hematology of infancy and childhood., N.-O.e. Saunders, Editor. 2018, Elsevier Health Sciences. p. 443-73.
- 39.- Park, R. and R. Grand, Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: a review. Gastroenterology, 2011. 81(6): p. 1143.
- 40.- Merritt, R.J., Cholestasis associated with total parenteral nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2016. 5(1): p. 9-22.

- 41.- Williams, J.W., et al., Liver abscess in newborn: Complication of umbilical vein catheterization. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1973. 125(1): p. 111
- 42.- Cohen, D.A., et al., Quiste congénito del colédoco. 2017. Málaga España
- 43.- Newborn, T., Practice Parameter: Management of Hyperbilirubinemia in the Healthy. *Pediatrics*, 2014. 94(4).
- 44.- Mazzi Gonzales de Prada, E., Neonatal hyperbilirubinemia. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 2015: p. 26.
- 45.- Hyperbilirubinemia, S.O., Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 2004. 114(1): p. 297-316.
- 46.- Kappas, A., G.S. Drummond, and T. Valaes, Mediante una sola dosis de Sn-mesoporfirina se evita la aparición de hiperbilirrubinemia importante en los recién nacidos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Pediatrics*, 2011. 51(1): p. 52.
- 47.- Martínez, J.C., El real problema del recién nacido icterico: Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría. *Archivos argentinos de pediatría*, 2015. 103(6): p. 524-532.
- 48.- Wennberg, R.P., et al., Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*, 2006. 117(2): p. 474-485.
- 49.- Shapiro, S.M., Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *Journal of perinatology*, 2014. 25(1): p. 54-59
- 50.- Ostrow, J., et al., New concepts in bilirubin encephalopathy. *European journal of clinical investigation*, 2013. 33(11): p. 988-997.
- 51.- Berlin, C.I., T. Morlet, and L.J. Hood, Auditory neuropathy/dyssynchrony: its diagnosis and management. *Pediatric Clinics of North America*, 2013. 50(2): p. 331-340
- 52.- Shallop, J.K., et al., Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *The Laryngoscope*, 2011. 111(4): p. 555-562.
- 53.- Arellano Rodriguez, B., Caracterización genética de sordera neurosensoriales, in *Servicio de Otorrinolaringología*. 2010, Universidad Autónoma de Madrid: Madrid . España.
- 54.- Rondinelli, R.D., E. Genovese, and C.R. Brigham, Ear, Nose, Throat and related structures, in *Guides to the evaluation of permanent impairment*. 2018, American Medical Association
- 55.- Lalwani, A., E. Lynch, and A. Mhatre, Molecular Genetics. A brief overview. *Pediatric Otolaryngology and Neurology*. Ed AK Lalwani and KM Grundfast. Lippincott-Raven, 2008: p. 49-86

- 56.- Batlle, E.S., A. Bonavida, and E.P. Scherdel, Tratado de audiología. 2015: Masson. 103-07.
- 57.- Copano, T.A., et al., Detección precoz de la hipoacusia infantil. Vox Paediatrica, 2012. 10(1): p. 33-36.
- 58.- Ventura, J.M.A.y.A.M., Cribado Auditivo Neonatal, in Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2009.
- 59.- A. Morant Ventura, J.M.A.y.M.O.A., Otoemisiones Acústicas, in Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello M. Panamericana, Editor. 2017, Editorial Médica Panamericana S.A.: Madrid. Spain. p. 1157- 65.
- 60.- Shera, C.A. and J.J. Guinan Jr, Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. The Journal of the Acoustical Society of America, 2019. 105: p. 782-98.
- 61.- Werner, A.F., Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas. 2016: Ediciones Médicas Internacionales
- 62.- Werner, A.F., Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas. Vol. Cap. 4. 2016: Ediciones Médicas Internacionales.
- 63.- Werner, A.F., Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas. Vol. Cap. 1. 2016: Ediciones Médicas Internacionales. 1-18.

ANEXOS

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

EXPEDIENTE: _____

Fecha de nacimiento: _____

EDAD: _____ días

GENERO: Femenino () Masculino ()

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL (CAPURRO):

28-32 SDG () 33-36 SDG () ≥ 37 SDG

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A PESO:

Peso bajo () Peso adecuado () Peso grande ()

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA:

Multifactorial ()

Incompatibilidad a sistema ABO ()

Incompatibilidad a antígeno Rh ()

Lesiones asociadas a vía de nacimiento ()

Otras ()

ALIMENTACION:

Seno materno a libre demanda () Formula de Inicio () otros: _____

TRATAMIENTO:

a) Fototerapia

b) Fototerapia + exanguinotransfusión ()

c) Fototerapia + gammaglobulina ()

d) Fototerapia + exanguinotransfusión + gammaglobulina ()

Días de estancia intrahospitalaria? _____

Días con fototerapia? _____

Nivel sérico de Hiperbilirrubinemia al ingreso? _____

Nivel sérico máximo de Hiperbilirrubinemia? _____

Nivel sérico de Hiperbilirrubinemia al egreso? _____

Fecha de tamiz auditivo: _____

Resultado de tamiz Auditivo: OD: _____ **OI:** _____