

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



**“PREVALENCIA DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL EN RECIÉN
NACIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL HOSPITAL DE
NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT EN EL AÑO 2015.”**

**Trabajo de investigación que se presenta como requisito para el
Título de Médico**

Autora: Daniela María Calderón Monge

Tutora: Dra. Alicia Negrete Argenzio

Samborondón, Septiembre del 2019

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación va dirigido a mis padres, debido a que gracias a ellos toda mi carrera fue posible, enseñándome que con esfuerzo se logran grandes metas.

A mis hermanos Diego y Santiago que siempre han estado durante este largo camino. A mis abuelas por tener su apoyo y confianza en mí. A Iván por ser mi compañía de siempre en este proyecto, a mis amigos de la vida, compañeros que forme en la facultad y futuros colegas.

A mi tutora, Dra. Alicia Negrete, gracias por guiarme de la mejor manera durante este trabajo de investigación, por su tiempo y motivación. A mi revisora de tesis, Dra. Fanny Solórzano, por sus acotaciones sobre mi tesis que permitieron finalizarla exitosamente.

RECONOCIMIENTO

Un especial reconocimiento al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde por permitir la realización de esta investigación a través del acceso de la base de datos de los pacientes pediátricos, cuya aprobación se encuentra adjuntada en la sección de anexos.

Índice General

RESUMEN	VIII
CAPÍTULO I.....	1
1.1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	1
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.3 JUSTIFICACIÓN	5
1.4 OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICO	6
OBJETIVO GENERAL.....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	7
CAPÍTULO II.....	8
MARCO TEÓRICO	8
2.1 HIPOACUSIA NEONATAL.....	8
2.1.1 Definición y Clasificación	8
2.1.2 FISIOPATOLOGÍA Y TIPOS DE HIPOACUSIA	9
2.1.3 ETIOPATOGENIA DE LA HIPOACUSIA.....	10
2.1.4 DIAGNÓSTICO DE LA HIPOACUSIA	12
Anamnesis y exploración física del RN con Hipoacusia.....	13
Exámenes Complementarios	16
2.1.5 TÉCNICAS DE TAMIZAJE AUDITIVO NEONATAL.....	18
2.2 ICTERICIA NEONATAL	22
2.2.1 Introducción	22
2.2.2 Definición	23
2.2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA DEL RN	24
2.2.4 HIPERBILIRRUBINEMIA	26
2.2.5 ETIOPATOGENIA DE LA ICTERICIA NEONATAL	27
2.2.6 DIAGNÓSTICO DE LA ICTERICIA NEONATAL.....	32
2.2.7 TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ICTERICIA NEONATAL	38
2.2.8 ICTERICIA POR BILIRRUBINA DIRECTA	41
MAPA CONCEPTUAL	42
CAPÍTULO III.....	43
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	43
3.1.1 Tipo de Investigación	43
3.1.2 Alcance	43
3.1.3 Lugar de Investigación	43
3.1.4 Periodo de Investigación.....	43
3.1.5 Operacionalización de las variables	44
3. 2 PROCEDIMIENTOS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DEL ESTUDIO.....	47
3.3 UNIVERSO	47
3.4 MUESTRA.....	48
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	48

3.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	49
3.6 ASPECTOS ÉTICOS	50
3.7 ASPECTOS LEGALES	50
CAPITULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
4.1 Análisis de resultados.....	53
4.2 Discusión	67
CAPÍTULO V:	69
5.1 CONCLUSIÓN	69
CAPÍTULO VI:	70
6.1 RECOMENDACIONES	70
Referencias Bibliográficas.....	72
ANEXOS	79
ANEXO 1: PERMISO ORTORGADO POR EL HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.	79
ANEXO 2: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	80
ANEXO 3: CRONOGRAMA DE TESIS.....	81

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de Hipoacusia Congénita.....	10
Tabla 2. Causas de Hipoacusia Adquirida.....	10
Tabla 3. Causas de Hiperbilirrubinemia en el RN según el momento de la aparición.....	31
Tabla 4. Factores de riesgo relacionados al desarrollo de Ictericia fisiológica en recién nacidos.....	33
Tabla 5. Factores de riesgo asociado a kernicterus.....	35
Tabla 6. Características de los RN. Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde año 2015.....	53
Tabla 7. Tipos de Hipoacusia.....	57
Tabla 8. Valores de Bilirrubina Indirecta (BI).....	57
Tabla 9. Tipos de tratamiento aplicados para la hiperbilirrubinemia.....	60
Tabla 10. Covariables y su asociación con hipoacusia.....	61
Tabla 11. Asociación entre la BI y la hipoacusia.....	62
Tabla 12. Asociación entre la edad en días del RN con la presencia o ausencia de Hipoacusia.....	64
Tabla 13. Asociación entre el tratamiento aplicado para ictericia neonatal y la	

hipoacusia.....	64
Tabla 14. Asociación entre las causas de ictericia neonatal más frecuentes y la hipoacusia.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para Tamizaje Auditivo en RN sin factores de riesgo.....	21
Figura 2. Algoritmo para Tamizaje Auditivo en RN con factores de riesgo.....	21
Figura 3. Valores y porcentaje del sexo de la muestra.....	53
Figura 4. Edad gestacional de los RN según el test de Ballard.....	54
Figura 5. Frecuencia según el peso para la edad gestacional. AEG, adecuado para la edad gestacional; GEG, grande para la edad gestacional; PEG, pequeño para la edad gestacional.....	55
Figura 6. Edad en días de los RN.....	56
Figura 7. Prevalencia de hipoacusia en pacientes con hiperbilirrubinemia.....	57
Figura 8. Prevalencia de hipoacusia según el oído afectado.....	58
Figura 9. Diferencia de los promedios de bilirrubina indirecta en función a la presencia o no de hipoacusia.....	59
Figura 10. Porcentaje de los tipos de tratamiento para la hiperbilirrubinemia.....	60
Figura 11. Porcentaje de presencia o ausencia de sepsis en RN con ictericia.....	63
Figura 12. Porcentaje de presencia o ausencia de Incompatibilidad Rh/ABO en RN con ictericia.....	63
Figura 13. Porcentaje de ausencia o presencia de sepsis neonatal en RN con ictericia.....	63

RESUMEN

Contexto: La hiperbilirrubinemia en el recién nacido de predominio indirecto tiene afectación debido a su capacidad de disolverse y atravesar las membranas lipídicas del neonato (barrera hematoencefálica), causando deterioro cognitivo y pérdida auditiva. El estudio actual se realizó con el propósito de determinar la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en recién nacidos con hiperbilirrubinemia en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

Material y método: Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal y analítico que incluyó los datos de 91 pacientes recién nacidos con hiperbilirrubinemia y que se les realizó la prueba de OEA que acudieron de Enero a Diciembre del año 2015 al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert por hiperbilirrubinemia.

Resultados: el 82,4% paso la prueba y no tuvo hipoacusia y se encontró una prevalencia de un 17,6% de hipoacusia en esta muestra de pacientes. Además se identificó que la presencia de afectación auditiva en estos neonatos estaba relacionada con factores como edad gestacional según Ballard, peso según la edad gestacional y la edad en días de vida. Los resultados que se muestran es que a menor edad gestacional, mayor presencia de hipoacusia. En cuanto los RN PEG, hubo más presencia de daño auditivo con un 12,5%, en comparación a los pacientes sanos con un 10,7%. Según la edad de los RN se encontró que mientras más día de vida tenían al momento del ingreso hospitalario mayor presencia de hipoacusia, con un valor $p=0.01$, existiendo una asociación significativa.

Conclusiones:

Se determinó que la prevalencia de pérdida auditiva en recién nacidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert en el año 2015, es de un 18%. Se observó una asociación significativa entre los pacientes ictericos, el género, la etiología, edad gestacional, peso según la edad gestacional y edad en días de los RN, con respecto a la presencia de hipoacusia.

Palabras claves: *Hipoacusia Neurosensorial, hiperbilirrubinemia, bilirrubina indirecta (BI), otoemisiones acústicas (OEA), recién nacido (RN).*

CAPÍTULO I

1.1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La hipoacusia infantil es un problema relevante en la salud pública. Su prevalencia es de 1/1,000 recién nacidos (RN) vivos, considerando únicamente la hipoacusia neurosensorial (HNS) congénita, profunda y bilateral, y de 5/1,000 RN vivos cuando se incluyen todas las causas de hipoacusia. El 47% son de origen genético (29% de estas son sindrómicas), un 25% de causa adquirida y otro 28% desconocida (1). La pérdida de la audición no solo tiene efectos permanentes en el desarrollo del lenguaje oral, sino que también tiene afectación en el desarrollo evolutivo, emocional y social (2). Se han establecido factores de riesgo relacionados a la hipoacusia y un 10 a 30% de los RN cumplen alguno de estos, siendo la hiperbilirrubinemia en el neonato uno de ellos. Se conoce, que la ictericia severa, requiere exanguinotransfusión, a pesar que esta medida terapéutica se ha vuelto menos frecuente en la actualidad. Se ha determinado que los RN con ictericia conforman un 2,30% de la población total de los neonatos (1).

La prevención es una de las medidas más importantes en el ámbito de la salud pública, la detección temprana de la hipoacusia en los primeros días de vida, disminuirá el grado de severidad o desarrollo de pérdida auditiva (3). Por esta razón, la entidad norteamericana Joint Committee on Infant Hearing recomienda realizar un tamizaje poblacional de detección de hipoacusia mediante el empleo otoemisiones acústicas (OEA) (4). Siguiendo esta premisa y al captar una gran cantidad de pacientes con hipoacusia, El Sistema Nacional de Salud del Ecuador, implementó un programa de detección precoz, realizando el tamizaje auditivo neonatal, para evitar que la población infantil tenga afectación auditiva (5).

De igual manera, se recalca las consecuencias futuras que causa la hipoacusia en el desarrollo, cuando llegue a la niñez. El lenguaje es la principal vía de aprendizaje en los niños, que desempeña un papel esencial en el pensamiento, conocimiento, memoria y desarrollo intelectual (6). El 75% de la información se

recibe mediante la audición, por lo que una hipoacusia que progresó durante la infancia, va a dificultar el desarrollo intelectual y social, esto afectará el aprendizaje de la palabra y la correcta adquisición del lenguaje. Por este motivo, se toma en consideración la ictericia neonatal como factor de riesgo en el desarrollo de hipoacusia, para realizar un tamizaje auditivo a este grupo de RN (6).

Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) se estableció a fines de 1969 y está compuesto por representantes de audiología, otorrinolaringología, pediatría y enfermería. Fue la American Speech Language Auditing Association (ASHA), la entonces Academia Americana de Oftalmología y Otorrinolaringología (AAOO) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) quienes se reunieron por primera vez (7). Se le encomendó al Comité una doble responsabilidad: en primer lugar, hacer recomendaciones sobre la identificación temprana de los niños con o en riesgo de pérdida auditiva y, en segundo lugar, la detección de audición en el recién nacido. En 1970, la primera declaración del comité fue que el tamizaje auditivo no contaba con procedimientos de prueba adecuados. La declaración alentó a la investigación en curso y reconoció la necesidad de detectar la pérdida de audición temprana en la vida (8).

En 1972 se identificaron los primeros factores de alto riesgo para la pérdida auditiva y determinó como factores de alto riesgo del RN: antecedentes de deterioro hereditario en la audición infantil, infección perinatal congénita como rubéola u otras infecciones fetales virales como citomegalovirus y herpes; anomalías craneofaciales, peso al nacer de menos de 1500 gramos y un nivel de bilirrubina mayor de 20 g/dl (9). En 1982, se agregaron meningitis bacteriana y asfixia severa. Se agregaron indicadores de riesgo adicionales entre 1982 y 1994. Cada afirmación se ha vuelto más explícita en sus recomendaciones para detectar y monitorear a los bebés con sospecha de pérdida auditiva (10).

La hiperbilirrubinemia del recién nacido es considerada un estado fisiológico, pero también puede tratarse de la manifestación de una patología al momento del nacimiento o puede desarrollarse en cualquier momento del periodo neonatal. La ictericia fisiológica se presenta con una frecuencia de 60 a 70% en el recién nacido a término y en los prematuros hasta un 80% (11).

Debido las complicaciones es necesario la identificación de patrones característicos para un manejo que garantice la resolución del cuadro y de esta forma prevenir las consecuencias en el neonato, en caso que se trate de una ictericia patológica. La peligrosidad de la afección se centra en la característica de la bilirrubina no conjugada y de su capacidad de disolverse y atravesar las membranas lipídicas del cuerpo del neonato (barrera hematoencefálica), causando deterioro cognitivo y pérdida auditiva (12).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de deterioro auditivo congénito permanente se presenta de 1 a 3 por cada 1000 RN vivos, pero esta cifra es 10 a 20 veces superior en aquellos que presentan factores de riesgo, que incluye entre el 50 a 75% de los niños con hipoacusia bilateral moderada a profunda (13). La prevalencia del déficit auditivo en los neonatos, es 100 veces mayor que la fenilcetonuria, 10 veces superior al hipotiroidismo y a la anemia drepanocítica, siendo la hipoacusia la principal causa de discapacidad congénita. La hipoacusia condiciona una deficiencia sensorial incapacitante, por lo que requiere detección temprana que permita reducir el impacto de la incapacidad que genera el defecto auditivo (2).

La OMS calcula que alrededor del 60% de la pérdida de audición en niños menores de 15 años se podría prevenir. El porcentaje es mayor en los países de ingresos bajos o medianos (75%) que en los de ingresos altos (49%) (14). Se ha encontrado que más del 30% de la pérdida de audición en la niñez es consecuencia

de enfermedades tales como el sarampión, las paperas, la rubéola y la meningitis, afecciones que se pueden prevenir mediante inmunización y unas buenas prácticas de higiene (15). Otro 17% de la pérdida de audición en la niñez se debe a complicaciones perinatales, en particular la prematuridad, el bajo peso al nacer, la asfixia perinatal y la ictericia neonatal (16). De la misma manera, la administración de medicamentos ototóxicos a las embarazadas y recién nacidos, es causante de un 4% de la pérdida de audición en la niñez, que se podría evitar. Por este motivo, se debe implementar una mejora de las prácticas en los sistemas de salud, que ayudaría a prevenir estas complicaciones (17).

La prevalencia mundial de hipoacusia es de 5/1000 recién nacidos vivos, esto se estima que aproximadamente 1500 niños nacidos en el Ecuador tienen cierto grado de hipoacusia, de los cuales 1/1000 manifiestan una hipoacusia severa profunda lo que representaría unos 300 casos nuevos por cada año. En la actualidad, en Ecuador se lleva a cabo el tamizaje auditivo a todos los recién nacidos que nacen sin complicaciones, pero deja sin diagnóstico confirmatorio alrededor del 50% de los pacientes (5).

Existen diferentes entidades que son responsables de realizar la valoración de los protocolos que se deben seguir y las normas que hay que emplear, la comisión para la detección precoz de la hipoacusia (CODEPEH), recomienda el esquema de tamizaje antes del primer mes, diagnóstico antes de los tres meses y tratamiento antes de los 6 meses (18). Por esto se plantea este tema de investigación, para resaltar la importancia de la detección temprana de hipoacusia, con enfoque a los RN que presentaron ictericia, siendo un factor de riesgo relevante para su desarrollo. En el Ecuador, el Ministerio de Salud Pública impulsó el proyecto de realizar el examen de tamizaje auditivo neonatal, el cual permite detectar tempranamente patologías auditivas, esta actividad beneficia a la población en los centros infantiles de cada sector (5). Sin embargo, existe una falta de recursos destinados al programa de detección de hipoacusia del Sistema Nacional de Salud, así como la falta de estudios relacionados con este problema en el país (5).

1.3 JUSTIFICACIÓN

Este estudio, evaluó la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en recién nacidos con ictericia. El propósito es el de hacer énfasis en la realización del tamizaje auditivo a todos los pacientes de este grupo de neonatos con el fin de realizar una prevención y seguimiento adecuado. La ictericia neonatal es una condición que se observa con bastante frecuencia en los hospitales de nuestro país, debido a diversas etiologías. Esta puede complicarse y elevarse a niveles tóxicos, es decir más de 20 mg/dl de bilirrubina total, que predisponen al desarrollo de hipoacusia y alteraciones en el SNC. Por esta razón es importante desarrollar esta investigación para poner en consideración el grupo de recién nacidos con ictericia y de esta forma realizar una correcta prevención y disminuir el número de casos de hipoacusia (2).

Este estudio se realiza con el propósito de aportar evidencia sobre la prevalencia de hipoacusia en los recién nacidos que manifestaron ictericia, como factor de riesgo. Con el fin de poder estratificar la relación de la ictericia neonatal y la posibilidad del desarrollo de la hipoacusia, mediante la utilización de los niveles de bilirrubina en los primeros días de vida, siendo un parámetro aplicado rutinariamente (13). El Ministerio de Salud Pública (MSP) incluye en la actualidad un programa de detección temprana de discapacidades auditivas en el Ecuador, que como objetivo tiene, “reducir el porcentaje de incidencia de discapacidad mediante el desarrollo de planes proyectos y programas de diagnóstico temprano y atención especializada en la población infantil (de 0 a 9 años de edad)” (19).

Otro de los programas del MSP, es el de la detección e intervención temprana de los trastornos del desarrollo, que planea “reducir el porcentaje de incidencia de discapacidad mediante el desarrollo de planes proyectos y programas de diagnóstico temprano y atención especializada en la población infantil” (19). Los

neonatos y sus complicaciones constituyen una de las prioridades de investigación en Salud del Ministerio de Salud Pública del Ecuador para los años 2013-2017 (5).

La ictericia neonatal, constituye una de las principales afectaciones neonatales en pediatría, ya que a nivel nacional ocupa en tercer puesto en relación a las morbilidades que más se presentan en los recién nacidos según datos de la INEC en el año 2014 (20), sin embargo su relación con la hipoacusia no ha sido estudiada en nuestro país, lo que motivó a la realización de esta tesis.

Se decidió llevar a cabo el estudio en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert debido a que es una institución la cual pone en consideración ejecutar el Tamizaje Auditivo en recién nacidos sanos y los que presentan factores de riesgo en tener hipoacusia como la hiperbilirrubinemia. Por otro lado, cuenta con una base de datos amplia de pacientes pediátricos, que permitirá realizar la investigación.

1.4 OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICO

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en el recién nacido con hiperbilirrubinemia en el año 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la presencia de hipoacusia neurosensorial en el recién nacido con hiperbilirrubinemia mediante la prueba de otoemisiones acústicas.
- Determinar la asociación entre los niveles de bilirrubina e hipoacusia.
- Identificar factores de riesgo en el RN con hiperbilirrubinemia para el desarrollo de hipoacusia.

1.5 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

- H1: La hipoacusia neurosensorial está relacionada con la hiperbilirrubinemia
- H0: La hipoacusia neurosensorial no tiene relación con la hiperbilirrubinemia

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 HIPOACUSIA NEONATAL

2.1.1 Definición y Clasificación

La hipoacusia o sordera es la pérdida o alteración de la función anatómica y/o fisiológica del sistema auditivo que provoca una discapacidad para oír. Se pueden clasificar la hipoacusia en (2):

- Afectación en uno o ambos oídos:
 - Hipoacusia Unilateral
 - Hipoacusia Bilateral

- Según el momento de producirse la pérdida auditiva
 - Hipoacusia Prelocutiva: antes del inicio del lenguaje
 - Hipoacusia Perilocutiva: en el periodo de aprendizaje del lenguaje
 - Hipoacusia Post-locutiva: después de la adquisición del lenguaje

- Según el grado de pérdida: (American National Standards Institute)
 - **Leve:** umbral auditivo entre 21 y 40 dB. Sólo aparecen problemas de audición en ambientes ruidosos o con voz baja.
 - **Moderada:** umbral auditivo entre 41 y 70 dB. Existen problemas para la adquisición del lenguaje.
 - **Severa:** umbral auditivo entre 71 y 90 dB. No se desarrolla el lenguaje sin ayuda.
 - **Profunda:** umbral auditivo > de 90 dB. La comprensión auditiva es nula, y la comprensión es labial.

- Según la etiología:

- Hipoacusia Hereditaria
- Adquirida
- Idiopática
- Por la localización de la alteración:
 - Hipoacusia Conductiva o de transmisión: el sonido no se llega a estimular adecuadamente a las células sensoriales del órgano de Corti.
 - Hipoacusia Neurosensorial o de Percepción: la lesión se localiza en la cóclea o en la vía auditiva retrococlear
 - Mixtas: una combinación de hipoacusia conductiva más hipoacusia neurosensorial.

2.1.2 FISIOPATOLOGÍA Y TIPOS DE HIPOACUSIA

Las alteraciones de la audición según su fisiopatología, se dividen en dos tipos:

Hipoacusia Conductiva

Este tipo de hipoacusia es secundaria a lesiones del conducto auditivo externo, membrana timpánica u oído medio. A causa de estas lesiones se impide la conducción eficaz del sonido al oído interno. Afortunadamente, se menciona que la hipoacusia conductiva no alcanza pérdidas severas o profundas de la agudeza auditiva, alcanzando un máximo de 60 dB (2).

Hipoacusia neurosensorial

Este tipo de hipoacusia comprende alteraciones en la cóclea (98% de los casos) o el nervio vestibulococlear (VIII par craneal), o en vías neurales y sensoriales del sistema nervioso central (SNC), en este caso estaría afectado el órgano receptor, llamado órgano de Corti. Las hipoacusias neurosensoriales se pueden manifestar en todas las etapas de la vida, desde la vida intrauterina hasta la vejez, por esta razón cada una de estas requiere un esquema específico para realizar el diagnóstico, hay que realizar vigilancia de los grupos de riesgo, porque

este tipo de hipoacusia si tiene causas que producen afectación auditiva irreversible (3).

2.1.3 ETIOPATOGENIA DE LA HIPOACUSIA

ETIOPATOGENIA DE LA HIPOACUSIA CONDUCTIVA

Estas son por causa de cualquier alteración de transmisión del sonido, generando hipoacusia. Como ejemplo están las situadas en el oído externo como cuerpos extraños, tapón de cerumen, tumores, estenosis inflamatoria aguda o cicatrices, estas situaciones producen esta hipoacusia por oclusión completa del conducto (21).

Otras causas son las que se encuentran en la membrana timpánica, pueden darse por perforaciones, pólipos, granulaciones, cicatrices, calcificaciones y retracciones, estas últimas son secuelas en su mayoría, de procesos obstructivos de la trompa de Eustaquio. Cuando existe una otoscopia negativa, es porque hay una afectación en la cadena osicular, además de una otosclerosis u otospongiosis (15).

ETIOPATOGENIA DE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL

La mayoría de este tipo de hipoacusia podemos encontrarlas en estos grandes grupos:

Tabla 1. Causas de Hipoacusia Congénita (3)

Congénitas	Asociadas a Genética	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Alport - Síndrome de Remfus - Síndrome de Usher - Síndrome de Pendred - Síndrome de Wrandenburg - Síndrome de Cogan
	Genéticas aisladas	<ul style="list-style-type: none"> - Displasia de Mondini - Aplasia de Scheibe

		<ul style="list-style-type: none"> - Deformidad de Michel - Anomalías craneoencefálicas y de cuello congénitas que afecten a la línea media o a estructuras relacionadas con el oído
--	--	--

Tabla 2. Causas de Hipoacusia Adquirida (3)

Adquiridas	No genéticas	<ul style="list-style-type: none"> - Rubeola congénita - Citomegalovirus congénito - Herpes congénito - Sífilis congénita - Prematuridad - Accidente hipóxico-isquémico - Incompatibilidad por Rh - Hiperbilirrubinemias graves
	Perinatales	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatismos obstétricos - Ototoxicidad (Ej; aminoglucósidos) - Infecciones del SNC (virales o bacterianas)

Las causas mencionadas en los cuadros anteriores, aparecen antes que el niño adquiriera el lenguaje, se conoce como prelingual, por lo que el grado de afectación auditiva tendrá relación con el desarrollo del habla y varía, desde la falta de la capacidad de comunicación oral (sordomudez), hasta diferentes grados de dificultades del lenguaje (22).

Se ha evidenciado que la ototoxicidad por medicamentos depende de la concentración en sangre, más que nada cuando se aplicaron por encima del nivel terapéutico necesario. Por este motivo, se debe tener precaución con el uso de drogas ototóxicas, utilizarlas en un periodo de tiempo necesario y administrarlas cuando realmente sea una opción terapéutica frente a un proceso infeccioso (23). De esta manera, en el caso de los aminoglucósidos, tener en cuenta el monitoreo de la función renal, evitar su administración cuando existe falla renal previa, debido a que con esto se puede llegar a concentraciones tóxicas de este fármaco (23).

Por otro lado, se conoce que el hueso temporal se desarrolla a partir del primer y segundo arco braquial, dando origen al oído externo y medio. En cambio,

de la vesícula auditiva se formará en el oído interno, esto explica porque las malformaciones de ambos no pueden ocurrir de forma simultánea. Además las malformaciones del conducto auditivo interno (CAI) no siempre tienen relación con malformaciones del oído interno, a pesar de que se pueden asociar (6).

ETIOPATOGENIA DE LA HIPOACUSIA MIXTA

Este tipo de hipoacusia puede ser causada por un traumatismo craneoencefálico grave, que tenga o no fractura del cráneo o del hueso temporal, por infección crónica del oído o por un trastorno genético. Además esta puede producirse cuando existe hipoacusia conductiva transitoria, usualmente por otitis media, tapón de cerumen, cuerpo extraño, entre otras y superpone a un tipo de hipoacusia neurosensorial, ya preexistente (24).

2.1.4 DIAGNÓSTICO DE LA HIPOACUSIA

La importancia del diagnóstico precoz de hipoacusia neonatal es un hecho evidente, tanto en el ámbito científico como en la calidad de vida del paciente. En la actualidad, muchos países han instaurado programas de tamizaje auditivo neonatal, de acuerdo con las recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH), que establece los beneficios de la detección temprana (18). Esto implica una detección no más allá del primer mes de vida y llegar a una confirmación diagnóstica durante el tercer mes para asegurar que los niños reciban un tratamiento adecuado antes de los seis meses. Por este motivo, el principal objetivo es que los pacientes pediátricos adquieran el lenguaje hablado y el máximo desarrollo de los niños que tengan algún déficit auditivo en todos los niveles: en el ámbito personal, cognitivo, social y educativo (25).

Este proceso cuenta con un protocolo de acuerdo al diagnóstico etiológico, siendo este parte del interés de los profesionales implicados. No se ha precisado el

límite entre las causas genéticas y las causas ambientales. Pese a que se calcula que un 60% de las sorderas de inicio precoz son de causa genética y un 40% de causa ambiental (18). Asimismo, la identificación de la causa de la hipoacusia de forma precoz tiene numerosas ventajas: evita pruebas costosas e innecesarias, reduce el estrés y preocupación de los padres y el niño, permite brindar un consejo genético y proporciona información acerca del pronóstico. De esta manera, permite identificar e incluso anticipar problemas médicos coexistentes. Todo ello también es de utilidad para una guía y una actuación terapéutica exitosa (26).

Anamnesis y exploración física del RN con Hipoacusia

Antecedentes familiares

Se ha considerado que es importante la recolección de datos acerca de los antecedentes familiares. Para poner en consideración la predisposición genética del RN, con algún síndrome de origen hereditario. Se aconseja la revisión de exploraciones otológicas y audiológicas ya realizadas anteriormente por los familiares (3).

Antecedentes personales y factores de riesgo

Dentro de la historia clínica, se debe recolectar datos sobre la madre y del padre. Es importante incluir información sobre el embarazo, el parto y el periodo neonatal. Conviene preguntar acerca del embarazo exposición a medicaciones, drogas y/o tóxicos. Además hay que poner en consideración causas frecuentes de sordera, como lo son las infecciones prenatales y perinatales (Tabla 2). Sin embargo, la mayoría de los neonatos que tienen alguna infección son asintomáticos al nacer (27).

Aproximadamente un 10 a 15% de estos pacientes asintomáticos desarrollaran sordera. Se ha encontrado que algunos de éstos tendrán resultados alterados en el proceso de tamizaje auditivo neonatal. Se ha identificado en estudios que hasta un 75% de niños con infección congénita gracias a las alteraciones en el proceso de tamizaje auditivo. Existe un 9% que presentó sordera de inicio posterior

(no entran dentro del diagnóstico del programa de tamizaje neonatal), siendo esta progresiva en el 20% de los casos a lo largo de la infancia (6).

En los casos sintomáticos, entre un 30 a 50% tendrán hipoacusia que puede ser detectada en el momento del nacimiento, pero en un 18 a 30%, tendrá manifestaciones posteriores de hipoacusia, pudiendo llegar a ser progresiva en un 63% de los casos, a lo largo de los primeros 6 años de vida, y puede llegar un grado de hipoacusia profunda en el 78% de estos (15). El riesgo de transmisión vertical está aumentado en la primoinfección que en casos de infecciones recurrentes (32% VS 1.4%), al igual que la gravedad de los síntomas (27).

En casos donde se indica estudio de CMV es en lactantes con pérdida auditiva confirmada, debido a que es una causa considerable de hipoacusia. Se debe valorar, de la misma manera la realización de tamizaje en aquellos casos asintomáticos que presentan resultados finales alterados cuando se repite el screening y se deben derivar al otorrinolaringólogo (ORL) para comprobación (28). Por otro lado, el Herpes Virus se realiza mediante el diagnóstico por cultivo viral y determinación de PCR de las vesículas, conjuntiva, orofaringe, sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Otras de las infecciones que hay que recordar es el virus de la parotiditis y el virus de Nilo, que pueden ser causantes de sordera en niños (16).

De igual manera, la rubéola es una infección exantemática viral aguda que puede afectar a niños y adultos. En mujeres que tienen una primoinfección durante la gestación, puede producirse el síndrome de rubéola congénita (SRC) (28). Los efectos del virus de rubéola sobre el feto dependen del momento de infección, en el primer trimestre de gestación, más grave es la enfermedad. Se conoce que la hipoacusia secundaria a rubéola congénita, es la manifestación más frecuente (80% de los afectados) y representa la secuela más importante de la embriopatía. Los lactantes infectados durante el segundo o tercer trimestre de gestación suelen ser asintomáticos. Más tarde se descubre que alrededor del 10 al 20%, desarrollan hipoacusia con afectación cerebral (29).

También hay que tener en consideración otros antecedentes de riesgo como: traumatismos craneoencefálicos, exposición a fármacos ototóxicos o quimioterápicos, si ha estado ingresado a Cuidados Intensivos (ventilación asistida, ventilación con membrana extracorpórea, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, prematuridad, hipoxia perinatal), además de otras infecciones perinatales, como meningitis bacteriana o vírica, enfermedades neurodegenerativas, anomalías craneofaciales y otitis persistente (29).

Exploración Física

En relación a la clasificación de la hipoacusia, se la puede dividir como sindrómica o no sindrómica, donde existen diversos signos en la exploración física que se deben considerar, pues existe un estimado de hasta un 30% de las hipoacusias de origen genético son sindrómicas. Por lo tanto, se debe poner atención durante la exploración física en los rasgos dismórficos y otros signos clínicos (18).

Hay que observar el aspecto general del paciente, recoger la talla del paciente, la coloración de la piel, el pelo y las lesiones cutáneas, también la morfología craneofacial. En cuanto a las orejas, se debe examinar el tamaño y la morfología del pabellón auricular, así como el lugar de implantación (30). Es importante también la presencia de fositas o apéndices preauriculares, además de la atresia aural. Hay que observar la boca, si hay presencia de labio leporino o paladar hendido, debido a que se ha encontrado relación con la hipoacusia (31).

De esta manera, se conoce que muchos síndromes cursan con anomalías faciales asociadas a hipoacusia, por esto hay que examinar las facies del paciente y recolectar datos acerca de la morfología facial, el desarrollo óseo y/o muscular de la cara, al igual que la morfología nasal. Se debe recoger datos sobre la morfología y tamaño del cuello y extremidades (29).

Exámenes Complementarios

Pruebas Genéticas

Se ha determinado que las hipoacusias neurosensoriales congénitas, la mayoría son de origen no sindrómico en un 70%, se acompañan de etiología genética, siendo de esta manera los test genéticos la prueba diagnóstica que ha comprobado tener una mayor efectividad (32).

Por otro lado, el diagnóstico etiológico de una hipoacusia genética es muy complejo, y todavía no existen protocolos estandarizados. El diagnóstico genético desarrollado es basado en la secuenciación de Sanger y basado en el PCR. Siendo esta una técnica, sensible y específica, pero puede analizar pocos genes, lo cual no permite secuenciar simultáneamente decenas de genes. Sin embargo, el desarrollo del estudio genético ha experimentado en el campo de la secuenciación genética, permitiendo un cambio en el diagnóstico genético de enfermedades hereditarias poligénicas, como es en el caso de la hipoacusia (32).

En la actualidad, durante la práctica clínica, los paneles de genes se consideran la metodología más adecuada en el diagnóstico genético de las hipoacusias. Se estima que el rendimiento esperado en estos paneles está al 50%, siendo una cifra muy variable, debido a que oscila entre un 13% y un 100%. Hasta el momento se conocen 57 loci genéticos de hipoacusia autosómica recesiva, 49 de autosómica dominante y 5 de ligada al cromosoma X. En los próximos años se espera que las tasas diagnósticas incrementen conforme haya más relaciones con nuevos genes en el desarrollo de las hipoacusias hereditarias (31).

Pruebas de Imagen

En el estudio de la hipoacusia neonatal, es importante el uso de técnicas de imagen como Tomografía Computarizada (TC) y/o Resonancia Magnética (RM). Cada una de estas técnicas aporta características diferentes para el estudio de las diferentes alteraciones anatómicas patológicas en el oído externo, medio e interno,

así también en las vías auditivas centrales. Según estudios, un 39% de niños con hipoacusia presenta en la TC algún tipo de malformación observada en el oído, y entre el 21% a 33% en el oído interno (15).

Asimismo hay que tener presente otras técnicas, como es la Tomografía por emisión de positrones (PET), que aporta imágenes funcionales en determinados casos, que puede ser importante al momento de tomar una decisión terapéutica. La TC en la actualidad es muy útil para el diagnóstico de malformaciones en el oído medio y externo. Están disponibles dos tipos: Multi-Slice CT (MSCT), que sirve para obtener imágenes en un solo plano y la ConeBeam CT (CBCT, que con esta se puede adquirir datos en 3D y realizar reconstrucciones en cualquier plano (6).

Este último tipo de TC mencionada, se ha vuelto la de elección porque tiene menor tiempo de exposición y tiene una resolución espacial más alta, también radiación más baja a la que se somete el niño. En cambio, la RM es más utilizada para el diagnóstico del oído interno, observar el ángulo pontocerebeloso y del cerebro, de igual manera para el diagnóstico de un colesteatoma que se encuentra en el oído medio (18).

Pruebas de laboratorio

En cuanto al estudio etiológico de la hipoacusia, es apropiado después de una correcta anamnesis y exploración física completa, realizar pruebas de laboratorio para confirmar o apoyar al diagnóstico sugestivo y llegar a confirmar la etiología (2).

- Para determinar el metabolismo de hormonas tiroideas en niños mayores, en sospecha de síndrome de Pendred.
- Para cuantificar valores de bilirrubina, más que nada la de predominio indirecto, la cual en elevaciones considerables son una causa de alteraciones de la función auditiva en los recién nacidos.
- Si en la historia consta de uso de medicamentos ototóxicos, comprobar los niveles plasmáticos de estos en los neonatos. Para comprobar si alcanzó concentraciones séricas no deseadas.

- Realizar estudios en el examen de orina en niños mayores, puede ser de utilidad por la relación con el síndrome de Alport (32).

Entre otras determinaciones, como verificar resistencia a la insulina, en relación al síndrome de Wolfram, estudio completo de la función renal y paratiroidea en sospecha de síndrome de hipoparatiroidismo y también de hipoacusia neurosensorial sumado a enfermedad renal en el síndrome HDR, entre otras. De esta forma, se le da importancia en el diagnóstico, solicitar exámenes de laboratorio según la sospecha clínica (33).

2.1.5 TÉCNICAS DE TAMIZAJE AUDITIVO NEONATAL

Se conoce que en la actualidad se aplican dos técnicas con aprobada fiabilidad, utilizada en diversos países, esto hace referencia a las Otoemisiones Acústicas Evocadas (OEA) y al Potencial Evocado Auditivo del tronco cerebral automatizado (PEATC-a). El examen con OEA es una prueba que recoge la respuesta de las células ciliadas externas a través de un receptor colocado en el conducto auditivo externo (CAE), después de la estimulación sonora mediante un clic, que se emite por un micrófono que se ubica en el CAE (26).

Esta técnica es sencilla y rápida, objetiva, inocua y fiable: con sensibilidad de 80 a 100% y especificidad de 90%. Esta se la considera que tiene un inconveniente, por lo que precisa la combinación del uso de los PEATC-a, debido a que sólo exploran la vía auditiva hasta la cóclea (células ciliadas externas). Por otro lado, los PEATC-a a través de un estímulo sonoro tipo clic a 35 dB, que se envía al oído por sonda hasta que unos auriculares adhesivos a la piel, desechables, colocados en la frente, nuca y hombro, la respuesta eléctrica generada a lo largo de la vía auditiva hasta el tronco del encéfalo (34). Mediante un algoritmo matemático automatizado, se consigue la conclusión, de que si hay una respuesta normal, luego del análisis de al menos 1000 respuestas, o del contrario si es una respuesta alterada, tras el análisis de 15,000 respuestas (35).

La PEATC-a es una prueba sencilla y rápida de realizar, que tiene sensibilidad de 100% y especificidad de 90%, se dice que con este examen se puede comprobar un déficit auditivo. De la misma manera, se conoce que tiene una baja tasa de falsos positivos y una tasa de falsos negativos igual a 0, esto permite un tamizaje adecuado y un descenso de la derivación de niños al servicio de ORL para su correcto diagnóstico, en la actualidad esta se la considera el Gold Standard (36).

El tamizaje auditivo neonatal debe ser universal, esto quiere decir que se debería realizar a todos los RN. El estudio debería ser con PEATC-a, o combinadas las técnicas OEA más PEATC-a, si existe la posibilidad de implementarlo. Estos exámenes deberían ser mandatorios en pacientes que tengan indicadores de riesgo de hipoacusia. En los RN se deberá emplear el cribado antes del alta hospitalaria. Se debe obtener una tasa de falsos positivos igual o menos a 3% y una tasa de falsos negativos igual a 0 (18).

Se debe conseguir una buena calidad del estudio de tamizaje que permita la remisión al ORL para que el diagnóstico no supere el 4%. La derivación al ORL, debe ser cuando haya que hacer seguimiento auditivo de niños con indicadores de riesgo de hipoacusia posible, o de aparición tardía. Es importante, informar a los padres con respecto a la prueba y los resultados obtenidos, también realizar un registro de los datos del RN y datos del tamizaje más el diagnóstico, con el tratamiento utilizado, para que de esta forma facilite la evaluación permanente (4).

Muchos hospitales emplean un sistema de detección de audición de 2 niveles, que usa OEA y PEATC-a según sea necesario. Sin embargo, los neonatos en la unidad de cuidados intensivos neonatales siempre deben realizarse el PEATC-a debido a su mayor riesgo de pérdida auditiva neurosensorial y neuropatía auditiva (18). El reensayo se recomienda generalmente dentro de 1 mes, especialmente si el bebé inicialmente se sometió a OAE y no pasó. En comparación los estudios con

OEA, que llevan a cabo solo un paso, con los programas de dos pasos que hacen OEA y PEATC-a, este último ha demostrado disminuir la tasa de referencia a audiología de 5.8% a 1.8%. Sin diferencia significativa se observó entre los 2 métodos en términos de la precisión y las tasas de identificación de la pérdida de audición congénita (15).

Los costos totales (incluidos los gastos y costos intangibles) también fueron inferiores en el protocolo con OAE más PEATC-a. Los neonatos deben ser referidos para pruebas de diagnóstico después de que no pasen más de 2 a 3 pruebas de detección. Las pruebas de audición repetidas retrasan las pruebas de diagnóstico definitivas y pueden aumentar el costo, inconveniencia y ansiedad para los familiares. Como puntos de referencia para los programas de detección auditiva en los hospitales incluye la detección del 95% de los RN antes del primer mes de edad y mantiene una tasa de referencia para las pruebas de diagnóstico de menos del 4% (35).

Se recomienda en una primera fase de tamizaje realizar PEATC-a al RN antes del alta hospitalaria, si este pasa y no tiene indicadores de riesgo de hipoacusia de posible aparición tardía, a estos pacientes se les da de alta con el informe, para el control por su pediatra, por otro lado si tiene indicador de riesgo de hipoacusia de posible aparición tardía, estos se deben derivar a ORL para hacer un correcto seguimiento auditivo (34). Aquellos niños que tienen un PEATC-a con un resultado que no pasa, se remiten a ORL antes de los 3 meses para su diagnóstico (2da fase), si este confirma la hipoacusia a través de una serie de pruebas audiométricas (OEA, PEATC que son diagnósticas, Impedanciometría, Audiometría tonal y verbal, entre otras) y como estudios complementarios (estudios de imágenes, genéticos, oftalmológicos) para poder luego acceder a la 3ra fase de tratamiento (médico, quirúrgico, audiotrófico, implante coclear) a los 6 meses de edad (18).

Figura 1. Algoritmo para Tamizaje Auditivo en RN sin factores de riesgo (18)

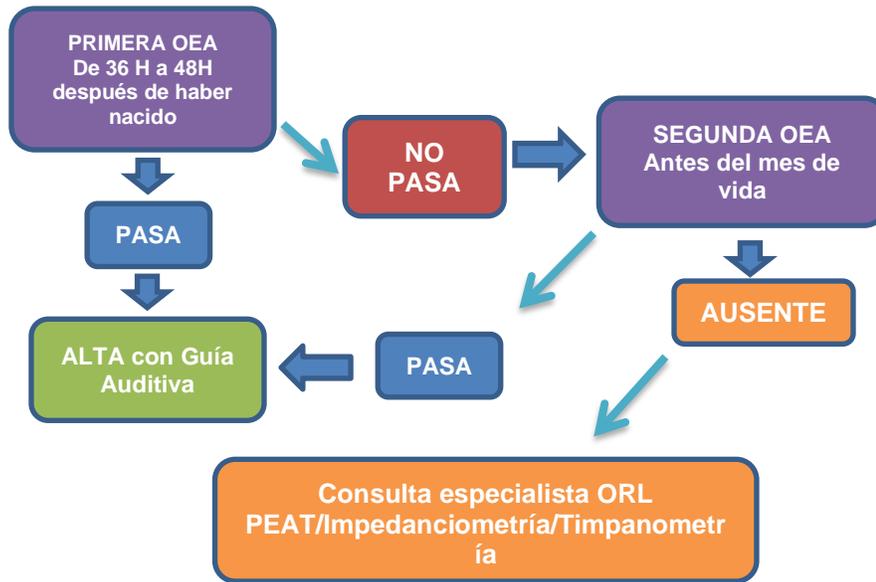
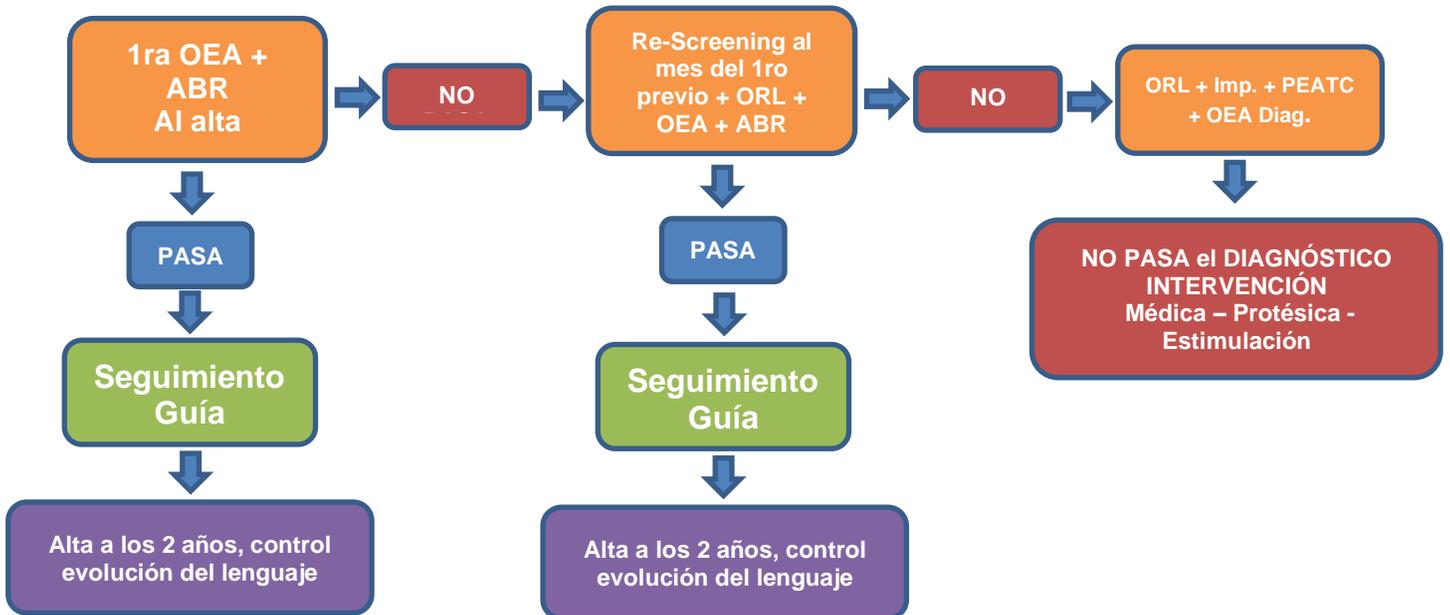


Figura 2. Algoritmo para Tamizaje Auditivo en RN con factores de riesgo (18)



En el Ecuador, hay una alta prevalencia de hipoacusia neonatal y hay que dar importancia para la salud del niño, tanto en la calidad de vida y en la utilidad social, por eso entra dentro de las obligaciones del Sistema Nacional de Salud. De esta manera, hace necesaria la implementación de un programa de detección precoz con el cual se logre diagnosticar la mayoría de casos y que estos pacientes reciban un tratamiento a tiempo (5). Actualmente, en el Ecuador se lleva a cabo el tamizaje auditivo selectivo, dejando sin diagnóstico aproximadamente un 50% de casos totales. Este es el motivo por el cual, se propone y recomienda, basado en estándares internacionales la implementación de un programa de tamizaje auditivo universal, para tratar de manera precoz la mayoría de los casos de hipoacusia neonatal (35).

2.2 ICTERICIA NEONATAL

2.2.1 Introducción

La ictericia neonatal o hiperbilirrubinemia neonatal es observado durante la primera semana de vida, en el 60% del tiempo en lactantes y el 80% de los recién nacidos prematuros. Hiperbilirrubinemia neonatal da como resultado de una predisposición a la producción de bilirrubina en recién nacidos y su capacidad limitada para excretarlo (11). Los bebés, especialmente los bebés prematuros, tienen mayor tasa de producción de bilirrubina que los adultos porque tienen glóbulos rojos con un mayor volumen corpuscular y un menor lapso de vida. Las diversas causas de ictericia neonatal, puede ser fisiológico, incompatibilidad ABO, septicemia, incompatibilidad con Rh, hemorragia intracraneal idiopática, atresia biliar, deficiencia de G6PD, sífilis congénita y prematuridad, entre otros (37).

La enfermedad hemolítica autoinmune (EHA) es común causa de hiperbilirrubinemia en recién nacidos. El espectro de las condiciones patológicas

que resultan de la inmunidad destrucción de glóbulos rojos en el feto y el recién nacido los bebés varían desde anemia mínima o hiperbilirrubinemia a hydrops fetalis. Esto resulta del paso transplacentario de anticuerpos maternos activos contra el antígeno de glóbulos rojos del feto, lo que lleva a un aumento tasa de destrucción de glóbulos rojos (38). Al nacer, la mayoría de los neonatos afectados muestran anemia leve y leve agrandamiento el hígado y el bazo. Estos órganos aumentan gradualmente de tamaño dependiendo de la gravedad de la hemólisis y anemia. En presencia de anemia profunda, el recién nacido desarrolla insuficiencia cardíaca congestiva, hepatoesplenomegalia, ascitis y derrame pleural. Esta forma es conocida como hidrops fetal y se asocia con alta mortalidad (39).

2.2.2 Definición

La ictericia es el concepto clínico de la coloración amarillenta de las mucosas y la piel, dado por el depósito de la bilirrubina. La hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico, este indica la cifra de la bilirrubina plasmática superior a valores normales (40). Se manifiesta en la clínica del recién nacido (RN) cuando la bilirrubina sobrepasa la cifra de 5 mg/dL. Se puede detectar en el examen físico mediante la presión con el dedo, lo que hace que se manifieste la coloración amarilla subyacente de la piel y tejido subcutáneo (11).

La progresión cefalocaudal tiene utilidad en la valoración del grado de ictericia. Por otro lado, la ictericia fisiológica es una situación de alta frecuencia en los neonatos (60% de los RN) a término, se caracteriza por ser monosintomática y de resolución espontánea (2do a 7mo día), leve (bilirrubina < 12,9 mg/dL si recibe lactancia artificial o a 15 mg/dL si recibe lactancia materna), el predominio de este tipo es indirecta (41). Sin embargo, una ictericia se la reconoce como patológica (6% de los RN) cuando tiene un inicio en las primeras 24 H, que acompaña otros síntomas, los valores de bilirrubina aumenten más de 5 mg/dL diarios, sobrepasando los límites para la ictericia fisiológica, que la fracción directa sea > a 2 mg/dL o dure más de una semana en el recién nacido a término (excepto si

estérecibiendo lactancia materna, puede tener duración de 3 semanas o más) o más de dos semanas en el RN pretérmino (40).

2.2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA DEL RN

Metabolismo de la Bilirrubina

Hay que conocer los pasos básicos en el metabolismo de la bilirrubina es esencial para la comprensión de la patogénesis de la hiperbilirrubinemia neonatal. La bilirrubina es un producto del catabolismo del hemo. Aproximadamente del 80 al 90% de la bilirrubina se produce durante la descomposición de la hemoglobina de los glóbulos rojos o de la eritropoyesis ineficaz. El 10 a 20% restante se deriva de la descomposición de otras proteínas que contienen hemo, como los citocromos y la catalasa (42).

La enzima hemo oxigenasa (HO), localizada en el bazo y el hígado, así como en todas las células nucleadas, cataliza la descomposición del hemo, dando como resultado la formación de cantidades equimolares de monóxido de carbono (CO) y biliverdina. La biliverdina luego se convierte en bilirrubina por la enzima biliverdina reductasa. Las mediciones de la producción de CO, tales como CO-terminal (COT) o carboxihemoglobina (COHb), ambas corregidas para el CO ambiental (ETCOc y COHbc, respectivamente), pueden usarse como índices de la producción de bilirrubina in vivo (41).

La depuración y la excreción de bilirrubina ocurren en los siguientes pasos:

- Absorción hepática: la bilirrubina circulante, se une a la albúmina y se transporta al hígado. La bilirrubina se disocia de la albúmina y es absorbida por los hepatocitos, donde se procesa para su excreción.
- Conjugación: en los hepatocitos, la uridin difosfogluconurato glucuronosiltransferasa (UGT1A1) cataliza la conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico, produciendo bilirrubina diglucurónidos y, en menor grado,

bilirrubina monoglucurónidos. La bilirrubina conjugada, que es más soluble en agua que la bilirrubina no conjugada, se excreta en la bilis (37).

- Excreción biliar: la bilirrubina conjugada se secreta en la bilis en un proceso activo que depende de los transportadores canaliculares y luego se excreta en el tracto digestivo. La bilirrubina conjugada no puede ser reabsorbida por las células epiteliales intestinales. Se descompone en el intestino por enzimas bacterianas y, en el adulto, se reduce a urobilina mediante enzimas bacterianas. Pero al nacer, el intestino del neonato es estéril y tienen muchas menos bacterias en el intestino y la bilirrubina conjugada se reduce a urobilina. Los RN tienen beta-glucuronidasa en la mucosa intestinal, que desconjuga la bilirrubina conjugada. La bilirrubina no conjugada se puede reabsorber a través de la pared intestinal y reciclarse en la circulación, a través de un proceso conocido como "circulación enterohepática de la bilirrubina" (42).

La ictericia no patológica es causada por cambios neonatales normales en el metabolismo de la bilirrubina, lo que resulta en una mayor producción de bilirrubina, disminución del aclaramiento de la bilirrubina y aumento de la circulación enterohepática (43). En recién nacidos a término, la producción de bilirrubina es de dos a tres veces mayor que en los adultos. Esto ocurre porque los recién nacidos tienen más glóbulos rojos (hematócrito entre 50 y 60%) y los glóbulos rojos fetales tienen una vida más corta (aproximadamente 85 días) que los adultos. Por lo que a mayor cantidad de más glóbulos rojos, hay mayor producción de bilirrubina (41).

El aclaramiento de bilirrubina disminuye en los recién nacidos, principalmente debido a la deficiencia de la enzima uridina difosfogluconurato glucuronosiltransferasa (UGT1A1). La actividad de UGT en recién nacidos a término a los siete días de edad es aproximadamente el 1% de la del hígado en los adultos y no alcanza los niveles de adultos hasta las 14 semanas de edad. Hay un aumento en la circulación enterohepática de bilirrubina, que aumenta aún más la carga de bilirrubina en el neonato (44). Estas perturbaciones generalmente dan lugar a la

hiperbilirrubinemia no conjugada (de reacción indirecta) de bajo riesgo que ocurre en casi todos los recién nacidos. Cabe de recalcar que la ictericia neonatal primaria se resuelve dentro de la primera a dos semanas después del nacimiento, dependiendo de la maduración de los sistemas de eliminación de bilirrubina (45).

2.2.4 HIPERBILIRRUBINEMIA

Se define como hiperbilirrubinemia neonatal severa como una BT > 25 mg/dL (428 micromol/L). Esta se asocia con un mayor riesgo de disfunción neurológica inducida por la bilirrubina, que ocurre cuando la bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica y se une al tejido cerebral (46). La hiperbilirrubinemia puede ser causada por ciertas condiciones patológicas o por la exacerbación de los mecanismos responsables de la ictericia neonatal. La identificación de la causa de la hiperbilirrubinemia neonatal es importante para determinar si las intervenciones terapéuticas pueden prevenir la hiperbilirrubinemia grave. Las siguientes características sugieren hiperbilirrubinemia grave (12):

- Ictericia detectada en las primeras 24 horas (generalmente causada por el aumento de la producción de bilirrubina indirecta debido a la hemólisis) es una emergencia médica.
- Una tasa que va aumentando de la BT mayor a 0.2 mg/dL (3.4 micromol/L) por hora.
- La ictericia en un recién nacido a término después de las dos semanas de vida.
- Una concentración de bilirrubina directa (conjugada) de > 1 mg/dl (17 micromoles/L) si la bilirrubina total es < 5 mg/dl (86 micromol/L) o más del 20% de la bilirrubina directa si la bilirrubina total es de > 5 mg/dL (86 micromol/L). Un aumento en la bilirrubina directa (conjugada) es sugestivo de colestasis.

- La encefalopatía aguda por bilirrubina se utiliza para describir las manifestaciones agudas de déficit neurológico inducido por bilirrubina.
- Kernicterus se usa para describir las secuelas crónicas y permanentes de déficit neurológico producido por la bilirrubina (47).

2.2.5 ETIOPATOGENIA DE LA ICTERICIA NEONATAL

CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA

La causa más común de hiperbilirrubinemia patológica es la indirecta, por el aumento de la producción de bilirrubina debido a procesos de enfermedad hemolítica. Entre estas está la hemólisis mediada por complejos isoimmune (por ejemplo, incompatibilidad ABO o Rh (D)), también por defectos hereditarios de la membrana de los glóbulos rojos (como, esferocitosis hereditaria y eliptocitosis), por defectos enzimáticos de los eritrocitos (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD], deficiencia de piruvato quinasa y porfiria eritropoyética congénita) (48).

De igual forma, la sepsis es una causa conocida de hemólisis. Este mecanismo aún no se conoce con claridad, sin embargo, una teoría sugiere que el aumento del estrés oxidativo debido a la sepsis daña los glóbulos rojos neonatales que son susceptibles a la lesión celular (49). Otras causas de aumento de la producción de bilirrubina es debido al aumento de la descomposición de los eritrocitos incluyen policitemia o secuestro de sangre dentro de un espacio cerrado, que ocurre en el cefalohematoma. Los bebés macrosómicos de madres diabéticas también tienen una mayor producción de bilirrubina debido a la policitemia o a la eritropoyesis ineficaz (27).

Existen defectos hereditarios en el gen que codifica UGT1A1, que cataliza la conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico, disminuyen la conjugación de bilirrubina. Esto reduce el aclaramiento de bilirrubina hepática y aumenta los niveles totales de bilirrubina (BT) sérica. Estos trastornos incluyen el síndrome de Crigler-Najjar tipos I y II y el síndrome de Gilbert (50).

Existen dos variantes del síndrome de Crigler-Najjar:

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I: es la forma más grave de trastornos hereditarios de UGT1A1. La actividad UGT está completamente ausente, y la hiperbilirrubinemia severa se desarrolla en los primeros dos o tres días después del nacimiento. Se requiere fototerapia de por vida para evitar la disfunción neurológica inducida por la bilirrubina a menos que se realice un trasplante de hígado. El modo de herencia es autosómico recesivo (51).

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II: este tipo es menos grave que el tipo I. La actividad de UGT en este trastorno es baja, pero detectable. Aunque algunos niños afectados desarrollan ictericia severa, la hiperbilirrubinemia a menudo responde al tratamiento con fenobarbital. Este se hereda de forma autosómica recesiva, aunque en algunos casos se produce una transmisión autosómica dominante (45).

El síndrome de Gilbert es la enfermedad hereditaria más común de la glucuronidación de la bilirrubina. Es el resultado de una mutación en la región promotora del gen UGT1A1. La mutación causa una producción reducida de UGT, que conduce a una hiperbilirrubinemia no conjugada. La ictericia por lactancia materna durante la segunda semana después del nacimiento puede deberse a la manifestación neonatal concurrente del síndrome de Gilbert (44).

También se han encontrado hallazgos de otras causas de disminución en la eliminación de bilirrubina incluyendo a la diabetes materna, el hipotiroidismo congénito y la galactosemia, aunque en este último caso, los lactantes suelen presentar hiperbilirrubinemia conjugada o directa elevada (48). Estas condiciones generalmente se identifican mediante programas de detección metabólica, sin embargo, los bebés pueden desarrollar ictericia severa y prolongada antes de que los resultados de los exámenes estén disponibles (43).

Por otro lado, otras de las principales causas del aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina son la ictericia por insuficiencia de lactancia, la ictericia de la leche materna o la alteración de la motilidad intestinal causada por obstrucción funcional o anatómica (52).

En cuanto a la ictericia por leche materna se ha definido como la persistencia de “ictericia fisiológica” más allá de la primera semana de edad. Por lo general, se presenta después de los primeros tres a cinco días de vida, alcanzando un máximo dentro de las dos semanas después del nacimiento, y disminuyó progresivamente a niveles normales durante 3 a 12 semanas. La ictericia por leche materna debe distinguirse de la ictericia por insuficiencia en la lactancia (ingestión subóptima o por inanición) que ocurre dentro de los primeros siete días de vida, lo que resulta en un peso excesivo y pérdida de líquidos (53).

En la ictericia de la leche materna, los neonatos tienen niveles de BT > 5 mg/dL (86 micromol/L) durante varias semanas después del parto. Aunque la hiperbilirrubinemia es generalmente leve y puede no requerir intervención, debe controlarse para garantizar que permanezca sin conjugarse y no aumente (54). Si los niveles de BT comienzan a aumentar o hay un componente significativo de bilirrubina conjugada, se debe realizar una evaluación de otras causas de

hiperbilirrubinemia, incluida la colestasis neonatal. Si después de la evaluación, la ingesta de leche materna es el único factor viable restante, la lactancia puede continuar con la expectativa de resolución a las 12 semanas de edad y la hiperbilirrubinemia se encuentra en los niveles seguros (55).

Aunque no se sabe con precisión si la hiperbilirrubinemia no conjugada prolongada puede ser causada por la ingesta de leche materna desenmascarando un trastorno genético subyacente o por la caseína contenida en la beta-glucuronidasa, la identificación de la actividad de conjugación UGT óptima sigue siendo un desafío clínico. Por lo tanto, se debe reconsiderar el uso del término "ictericia de la leche materna" como un trastorno clínico (55).

Otras de las causas que hay que poner consideración son los íleos o las causas anatómicas de la obstrucción intestinal aumentan la circulación enterohepática de la bilirrubina y producen ictericia. Los niveles de BT son más altos en el intestino delgado que en la obstrucción intestinal. Se conoce como ejemplo, la ictericia ocurre que ocurre en un 10 a 25% de los neonatos con estenosis pilórica cuando comienza el vómito (56).

La ictericia por insuficiencia de lactancia, en comparación con la alimentación con fórmula se asocia con un mayor riesgo de ictericia y kernicterus. Según estudios, el mecanismo principal para aumentar la probabilidad de kernicterus e ictericia con alimentación de mama vs fórmula es no iniciar de manera correcta la lactancia materna, en lugar de un efecto directo causado por la leche materna, como se ve en la ictericia inducida por leche materna. Un estudio basado en una población demostró que la BT era solo levemente más alta en los amamantados con éxito en comparación con los lactantes alimentados con fórmula (53).

Por este motivo, la ictericia por déficit de lactancia ocurre dentro de la primera semana de vida, ya que la falla de la lactancia conduce a una ingesta inadecuada con pérdida de peso y pérdida de líquido que resulta en hipovolemia. Esto causa hiperbilirrubinemia (ictericia), en algunos casos, hipernatremia definida como sodio sérico > 150 mEq/L (40). La ingesta disminuida también causa una eliminación más lenta de la bilirrubina y un aumento de la circulación enterohepática que contribuye a una BT elevada. Además, las complicaciones de la lactancia materna, como la congestión de la leche, los pezones agrietados y la fatiga, y los factores neonatales, como la succión ineficaz, pueden no abordarse adecuadamente antes del alta hospitalaria y dar como resultado una lactancia materna ineficaz (48).

Tabla 3. Causas de hiperbilirrubinemia en el RN según el momento de aparición (37).

	1er día	2do a 7mo día	+ 8vo día
Frecuentes	Hemolítica por isoimmunización ABO o Rh	<ul style="list-style-type: none"> - Fisiológica - Cursos anómalos de la fisiológica - Lactancia materna - Poliglobulia - Hemolítica - Infecciosa - Aumento de la circulación enterohepática - Hijo de diabética 	<ul style="list-style-type: none"> - Fisiológica - Cursos anómalos de la fisiológica - Lactancia materna - Poliglobulia - Hemolítica - Infecciosa - Aumento de la circulación enterohepática - Hijo de diabética - Tóxica - Reabsorción de hematomas - Hijo de diabética
Poco frecuentes	Infección Intrauterina	<ul style="list-style-type: none"> - Tóxica - Reabsorción de hematomas - Hijo de diabética 	<ul style="list-style-type: none"> - Otras causas y pseudoobstructivas - Hepatopatías - Endocrinometabólicas - Tóxicas

2.2.6 DIAGNÓSTICO DE LA ICTERICIA NEONATAL

La ictericia neonatal es una de los signos clínicos más comunes en el recién nacido. Como se describió anteriormente, la ictericia se presenta como la coloración amarilla de la piel y esclerótica en el recién nacido, lo que indica un nivel de bilirrubina sérica elevada que conduce a la acumulación de bilirrubina en los tejidos, incluida la piel y las mucosas. Se cree que la ictericia es visible con niveles de bilirrubina alrededor de 90 mmol/L en los neonatos con tonos de piel pálida (37). La detección de ictericia es más difícil en bebés con tonos de piel oscura, pero las escleróticas son siempre blancas y a la inspección de los ojos es una parte crucial de la evaluación física de la ictericia. Alrededor del 60% de los RN a término y el 80% de los prematuros desarrollan ictericia en la primera semana de vida y 10% de bebés alimentados con leche materna permanecen ictericos hasta 1 mes de vida (41).

La mayoría de los pacientes desarrollan ictericia en la primera semana de vida, y en la mayoría de los casos es leve y transitoria. Los bebés alimentados con leche materna son más propensos a desarrollar ictericia fisiológica en la primera semana de vida. El desafío es diferenciar el neonato con ictericia significativa que puede conducir a la encefalopatía por bilirrubina y kernicterus, de la mayoría en quienes la ictericia será inofensiva. También es esencial identificar a los RN con hiperbilirrubinemia conjugada que tienen atresia biliar tan pronto como sea posible para obtener mejores resultados (11). El resultado para bebés con atresia biliar cuya cirugía se realiza en menos de 6 semanas de edad es mucho mejor que en aquellos cuya la cirugía se retrasa por un diagnóstico tardío. De esta manera, en la actualidad se recomienda según el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidado (NICE) (2016), una revisión de todos los neonatos con factores de riesgo para ictericia neonatal dentro de las primeras 48 horas de vida y evaluación del nivel de bilirrubina sérica en cualquier bebé con ictericia clínica (57).

Tabla 4. Factores de riesgo relacionados al desarrollo de Ictericia fisiológica en recién nacidos (37).

Altas concentraciones de hemoglobina en recién nacidos
Inmadurez de captación, transporte y sistema de conjugación hepática
Vida media corta de los eritrocitos neonatales comparada con la de los adultos
Aumento de los niveles de beta-glucuronidasa en el intestino, liberando más bilirrubina indirecta que vaya a la circulación enterohepática

Presentación Normal de la Ictericia Neonatal

La mayoría de los recién nacidos desarrollan ictericia en la primera semana de vida. En los recién nacidos a término, el nivel de bilirrubina sérica alcanza un nivel clínicamente detectable en el día 3 o 4. Esto disminuye gradualmente durante los próximos días, hasta llegar a niveles normales de bilirrubina sérica al final de la segunda semana de vida. Esto generalmente se conoce como ictericia fisiológica. Aunque la ictericia no conjugada prolongada fue atribuida principalmente a la "ictericia de la leche materna", siendo específico en muchos de estos casos tienen una explicación genética subyacente u otra causa (11).

Hasta un tercio de los neonatos amamantados exclusivamente, permanecen ictericos al cabo de 2 semanas y este grupo contribuye a la mayor parte de pacientes de la comunidad que va al hospital para su revisión a esta edad. Un diagnóstico confiable de ictericia por leche materna solo puede hacerse después de la exclusión de otras posibles causas y se debe dar una explicación a los padres del origen del problema (52). La beta-glucuronidasa está presente en la leche materna y puede causar un aumento en los niveles de la bilirrubina indirecta, que ingresa a la

circulación enterohepática desde el intestino. También se ha alterado la flora intestinal en lactantes alimentados con leche materna, lo que implica una reducción de la conversión de glucurónidos a urobilinoides (53).

La ictericia en RN prematuros se caracteriza por un aumento mayor en los niveles de bilirrubina sérica junto con una mayor duración de la hiperbilirrubinemia en comparación con los recién nacidos a término. Los neonatos con moretones relacionados con traumas de nacimiento, hematoma en el cuero cabelludo (por ejemplo, cefalomahematoma) y el recién nacido con un retraso del clampeo del cordón, deben ser monitoreados cuidadosamente desde el principio por tener un mayor riesgo de desarrollar ictericia. También es importante tener la sospecha diagnóstica de la deficiencia de glucosa-6-fosfato (G6PD), debido a que es una causa de desarrollar kernicterus (58).

Encefalopatía por Bilirrubina

Los neonatos con patologías y prematuros son más vulnerables al efecto neurotóxico de los niveles elevados de bilirrubina. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen la interrupción de la función de la membrana celular, disminución de la acción del metabolismo y perturbación en la síntesis de neurotransmisores. Se conoce que hay implicación del tallo cerebral, hipocampo, cerebelo, globus pallidus y núcleos subtalámicos. Por otro lado, la hipoxia, acidosis, hipercapnia, sepsis, convulsiones y las alteraciones de la barrera hematoencefálica son riesgo coexistente factores de toxicidad aguda por hiperbilirrubinemia (59).

Existen medicamentos que interfieren con la unión de la bilirrubina a la albúmina o inhibir p-glicoproteína, que están implicados en el aumento del riesgo de encefalopatía aguda por bilirrubina. Por otro lado, se observó más apoptosis en astrocitos y neuronas, lo que indica la importancia de la afectación del desarrollo

cerebral en relación con la toxicidad de la bilirrubina. Se menciona, que la resonancia magnética, realizada a nivel cerebral es el método de elección en casos de sospecha y presenta un cuadro característico en casos de kernicterus (59). Se encuentra áreas de alta intensidad en el borde posteromedial del globo pálido, es el hallazgo más sensible. Es importante recordar que el deterioro neurológico a largo plazo, puede estar asociado con imágenes de resonancia magnética normal después de la encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia (12).

Tabla 5. Factores de riesgo asociados al desarrollo de kernicterus (37)

Niveles de bilirrubina sérica > de 340 umol/L en un RN a término (≥ 37 semanas)
Aumento rápido de niveles de bilirrubina sérica (> 8.5 umol/litro/hora)
Signos clínicos sugestivos de encefalopatía por bilirrubina

Las características clínicas a largo plazo incluyen alteraciones extrapiramidales, hipoacusia neurosensorial, deterioro auditivo y parálisis de la mirada hacia arriba. La parálisis cerebral resultante, incluye un grado de atetosis. Es difícil establecer una correlación con un nivel específico de bilirrubina sérica que instaure la neurotoxicidad (49). Un informe realizado por Pilot USA Kernicterus Registry sugirió que un nivel de bilirrubina de > 598 mmol/litro puede tener un deterioro profundo. Otros estudios, revisaron un análisis de datos con respecto a pacientes que hicieron kernicterus, también encontraron que niveles de bilirrubina superiores a 600 mmol / litro (12).

Ictericia Prolongada

Esta ictericia clínica persistente en recién nacidos a término a las 2 semanas y en recién nacidos prematuros a las 3 semanas de edad se denomina ictericia

prolongada. Se presenta principalmente como ictericia no conjugada, encontrado en los neonatos que reciben lactancia materna. Es importante conocer sobre el historial de alimentación, color de las heces y la orina y el examen clínico, ya que puede descartar causas patológicas. Las investigaciones deben hacerse por etapas dependiendo de los resultados de las investigaciones de primera línea (43).

Investigaciones iniciales para bebés con ictericia prolongada (43):

- Verificar el color de las heces (ya sea amarillo o pálido)
- Verificar la orina (si está oscura y mancha el pañal fácilmente)
- Medir valores de bilirrubina total, directa e indirecta
- Hemograma completo, grupo sanguíneo y prueba directa de antiglobulina
- Pruebas de función hepática
- Cultivo de orina
- Pruebas de función tiroidea
- Niveles de G6PD

También hay que tener presente los factores de riesgo en RN, que puedan desarrollar ictericia significativa, como (48):

- Edad gestacional < de 38 semanas
- Historia de un hermano que necesito fototerapia previa
- Lactancia materna exclusivamente
- Ictericia visible en las primeras 24 horas de vida

Ictericia por bilirrubina directa

Se considera ictericia, cuando el nivel sérico de bilirrubina conjugada es de > 25 mmol/litro. Si se observa un color pálido de las deposiciones y la orina está oscura puede ser un síntoma asociado importante. En el diagnóstico inicial se debe

incluir pruebas de función hepática y un control en cualquier tipo de anomalía de la coagulación (43). De igual manera, se debe solicitar como método de imagen, un ultrasonido hepático que puede proporcionar más información en casos con sospecha de ictericia obstructiva. Otros estudios, pueden descartar infecciones congénitas, sepsis, hipoglicemia y aminoacidemias. En los recién nacidos prematuros, la nutrición parenteral total a menudo tienen un marcado aumento en fracción de bilirrubina conjugada que mejora gradualmente después de suspender la nutrición parenteral total (60).

Evaluación de ictericia neonatal

El examen físico al recién nacido para una mejor observación de la ictericia clínica, se debe realizar en una habitación bien iluminada. La evaluación visual no es confiable, particularmente bajo luz artificial y después de que la fototerapia ha comenzado. Hay que considerar puede ser difícil en los bebés de piel oscura, en quienes examinar la esclerótica, encías y piel son de gran utilidad. Para cualquier lactante con ictericia clínica, el nivel de bilirrubina sérica debe ser medido para permitir la planificación de un tratamiento adecuado. Asimismo, la ictericia generalmente se vuelve visualmente evidente cuando alcanza un nivel de bilirrubina sérica de 80-90 mmol/litro (54).

En los últimos años, el uso de un bilirrubinómetro transcutáneo ha transformado y facilitado la atención comunitaria a neonatos con ictericia. Las mediciones de bilirrubina de estos instrumentos se correlacionan bien con nivel de bilirrubina sérica y puede evitar exámenes de sangre y/o referencia al hospital. Aunque la medición transcutánea del bilirrubinómetro está altamente correlacionada con la medición de bilirrubina sérica, la diferencia promedio entre estos, fueron las medidas 12.7 ± 32.9 mmol/litro, y esta discrepancia aumenta aún más cuando los niveles están por encima de 250 mmol/litro (11).

Por otro lado, la guía de NICE recomienda verificar una muestra sérica cuando los registros de bilirrubinómetros transcutáneos indican un nivel de bilirrubina superior a 250 mmol/litro. De esta manera, la mayoría de las unidades neonatales en ciertos países tienen la facilidad de estimar los niveles de bilirrubina sérica total, de un banco bilirrubinómetro usando espectrometría directa. Para cualquier medición específica de bilirrubina directa e indirecta, una muestra debe ser enviada al laboratorio de bioquímica del hospital (37).

2.2.7 TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA ICTERICIA NEONATAL

Manejo de Ictericia neonatal

El manejo de la ictericia neonatal está dirigido a identificar al neonato que tiene una bilirrubina que aumenta rápidamente sus niveles y está en riesgo desarrollar kernicterus, diferenciarlos de la mayoría de los RN en los cuales su ictericia no amenaza la salud del paciente (49). Es importante, que las madres continúen con la lactancia, debido a que esto reduce el riesgo de desarrollar niveles elevados de bilirrubina sérica y puede evitar que el paciente tenga complicaciones (61).

Ictericia de bilirrubina indirecta

Fototerapia

La fototerapia es el primer paso en el manejo cuando hay niveles de bilirrubina indirecta elevados en los recién nacidos. Es un método seguro y eficiente para reducir la bilirrubina sérica niveles y reduce la necesidad de un tratamiento más invasivo, como lo es la exanguinotransfusión. Por esta razón, la fototerapia es efectiva solo después de que la bilirrubina entra en la piel a un nivel de bilirrubina sérica > 80 mmol/litro (62).

La eficacia de la fototerapia depende en la dosis y la longitud de onda de la luz utilizada, así como el área superficial del cuerpo del bebé expuesto a ella. De acuerdo al aumento de la dosis se puede lograr colocar las unidades de fototerapia en la distancia mínima de seguridad al bebé, y el aumento la cantidad de unidades utilizadas. La Academia Americana de Pediatría ha definido las características de una fototerapia que contribuye a la eficacia en la reducción de los niveles de bilirrubina sérica. La emisión de luz en el rango azul verdoso que se superpone a la absorción de bilirrubina en plasma en vivo espectro (~460-490 nm) y una irradiación espectral de al menos 30microW/cm²/nm (63).

La fototerapia se puede poner en contacto directo con el lactante, ya que emiten un grado insignificante de calor. El método predominante de eliminación de bilirrubina es la fotoalteración irreversible de bilirrubina a una estructura de isómero llamado lumirrubina, que es un compuesto soluble en agua y se excreta en la bilis y en la orina. Otras dos vías importantes de la fotoalteración de bilirrubina, son la fotooxidación de bilirrubina a moléculas polares incoloras que se excretan en la orina y la isomerización configuracional del isómero de bilirrubina que es más soluble en agua y son isómeros menos tóxicos (64).

Aunque la fototerapia generalmente es benigna, los efectos secundarios puede incluir diarrea, erupción eritematosa, pérdida de líquido aumentada, inestabilidad de temperatura y decoloración de la piel (bronceado y síndrome del bebé de bronce). Sin embargo, esto se ha mejorado con los sistemas de fototerapia, que han reducido drásticamente estos efectos secundarios en la última década. La guía de NICE (2016) recomienda el uso de gráficos de umbral para un tratamiento específico según la edad gestacional para los neonatos con ictericia neonatal, que es específica de la edad gestacional y da una idea visual clara sobre el tratamiento inicial, así como la respuesta al tratamiento. Se pueden observar, dos líneas que

indican el umbral de fototerapia y el de exanguinotransfusión durante las primeras semanas y días de vida (65).

Agentes Farmacológicos

Entre estos se encuentra, la inmunoglobulina intravenosa con altas dosis, siendo el único tratamiento farmacológico utilizado en la práctica clínica para recién nacidos que presentan hiperbilirrubinemia secundaria a isoimmunización por Rh o ABO. Por esta razón, es utilizada ya que reduce la necesidad de exanguinotransfusión, la duración de la fototerapia y la duración de estancia en el hospital, se usa principalmente para ganar tiempo antes de comenzar el intercambio por transfusión en casos severos de ictericia no conjugada (65).

Exanguinotransfusión

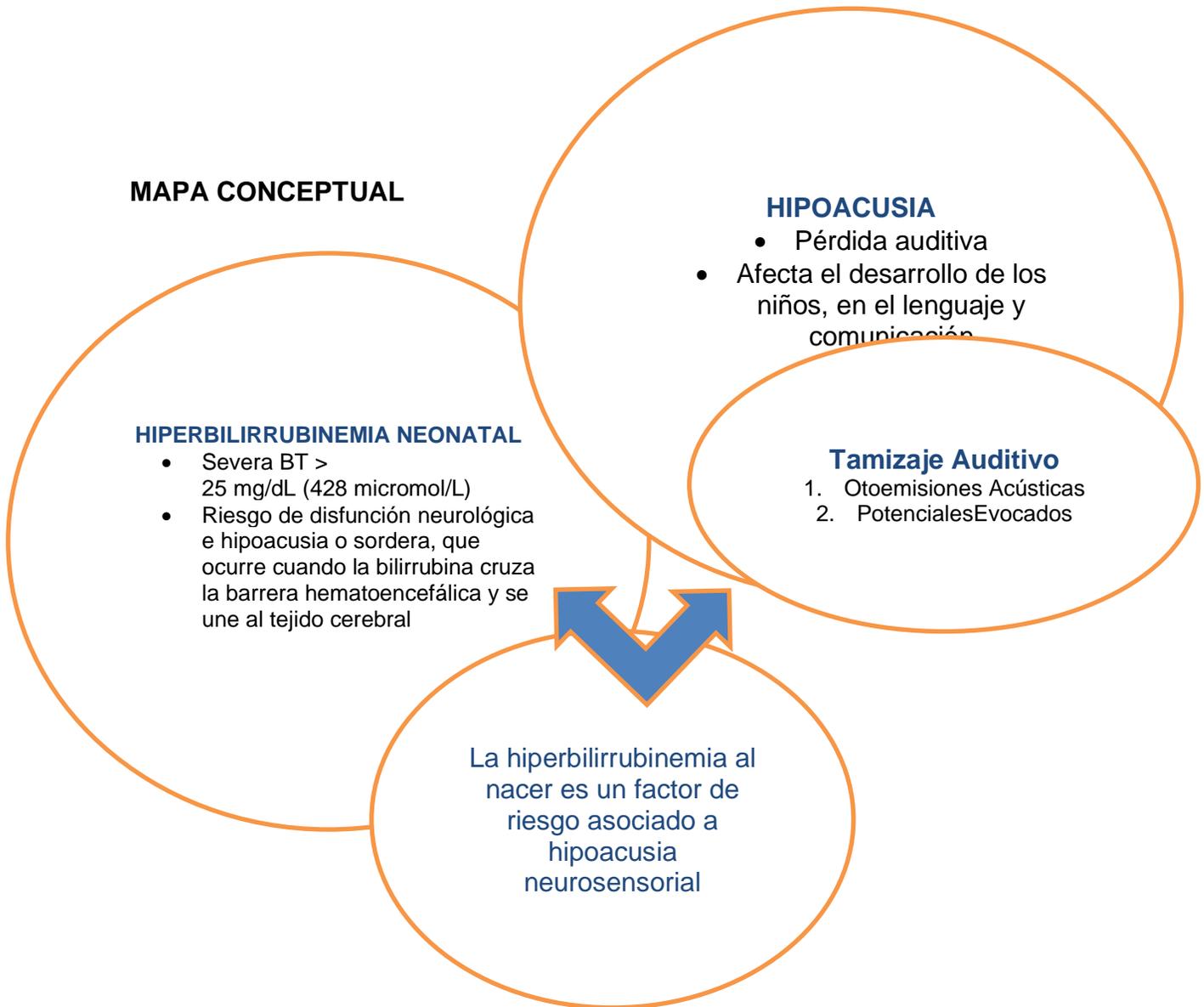
En los últimos años, la necesidad de realizar una exanguinotransfusión se ha reducido significativamente, debido a una mejoría en la gestión de atención prenatal y la disponibilidad de sistemas efectivos de fototerapia. Es una intervención importante para los bebés que no responden bien a múltiples fototerapias e hidratación adecuada (64). Es también indicada en el recién nacido con anemia significativa como resultado de la hemólisis en su vida intrauterina. Además de presentar un bajo riesgo de infección transmitida por la sangre, la exanguinotransfusión conlleva a un riesgo de morbilidad y mortalidad por lesiones a nivel vascular, complicaciones cardiovasculares, bioquímicas y alteraciones hematológicas. Es muy importante, monitorear al neonato de cerca durante todo el procedimiento y verificar los parámetros hematológicos y bioquímicos antes, durante y después de la exanguinotransfusión (64).

2.2.8 ICTERICIA POR BILIRRUBINA DIRECTA

La identificación de la etiología es clave para el manejo de un RN con ictericia conjugada. Si es congénito, se sospecha una obstrucción, el neonato debe ser revisado en un centro quirúrgico para investigaciones y tratamientos adicionales. Por esto, la atresia biliar es la causa más común y corregible mediante cirugía (43). En un tercio de los neonatos con atresia biliar, las heces se pigmentan inicialmente como la bilis intra y extrahepática. Los conductos pueden permanecer abiertos durante las primeras semanas de vida. Aunque a medida que se vuelven atrésicos, el flujo de bilis se detiene y el color de las heces cambia a una apariencia blanca y calcárea (60).

El éxito de la cirugía es más alto en la infancia temprana, en cambio si se deja pasar mucho tiempo, los conductos biliares intrahepáticos se obliteran y la probabilidad de éxito de la portoenterostomía disminuye significativamente. El ácido ursodesoxicólico y fenobarbital se utilizan para mejorar el flujo biliar y la suplementación de vitaminas solubles en grasa también se requiere (48). El uso prolongado de la nutrición parenteral causa colestasis y daño hepatocelular en la primera infancia y la incidencia aumenta con el grado de prematuridad. El tratamiento se centra al aumentar el flujo biliar con ácido ursodesoxicólico o fenobarbital y la introducción temprana de la alimentación enteral (56).

MAPA CONCEPTUAL



CAPÍTULO III

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1 Tipo de Investigación

Este trabajo de investigación es de tipo no experimental, observacional descriptivo, transversal - retrospectivo con enfoque cuantitativo y cualitativo.

3.1.2 Alcance

El alcance de este trabajo de investigación es de tipo analítico y descriptivo, por lo que se identificarán y analizarán las variables.

3.1.3 Lugar de Investigación

La investigación se llevará a cabo en el área de neonatología, en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de la ciudad de Guayaquil, Provincia del Guayas.

3.1.4 Periodo de Investigación

La investigación se realizará durante el año 2015.

3.1.5 Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Nivel de medición		Indicador
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo, contando desde su fecha de nacido en neonatos que están en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert.	< de 7 días		HCL (retrospectivo)
			7 – 14 días		
			15 -30 días		
Género	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales en común	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes en pacientes que acuden al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert	Masculino		HCL (retrospectivo)
			Femenino		
Peso al nacer	Medida de esta propiedad de los cuerpos.	Medida de esta propiedad de los cuerpos, de recién nacido en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert.	RN macrosómico	>4000 g	HCL (retrospectivo)
			RN peso normal	3000 a 4000 g	
			RN peso insuficiente	2500 a 3000 g	
			RN de bajo peso	< de 2500	

Edad gestacional	Es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual. Un embarazo normal puede ir desde 38 a 42 semanas.	Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual, de las pacientes que acuden al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert.	Pretérmino	< de 37 semanas de gestación	HCL (retrospectivo)
			A término	38 a 40 semanas de gestación	
			Post término	>40 semanas de gestación	
Niveles de bilirrubina indirecta	La bilirrubina es un producto derivado del metabolismo de la hemoglobina. Los hematíes al degradarse liberan la	La bilirrubina es un producto derivado del metabolismo de la hemoglobina. Los hematíes al degradarse liberan la	Tabla de la Guía NICE		HCL (retrospectivo)

(según las Guías NICE 2016)	hemoglobina que es metabolizada a dos moléculas el grupo heme y el grupo globina, el grupo heme se transforma en biliverdina.	hemoglobina que es metabolizada a dos moléculas el grupo heme y el grupo globina, el grupo heme se transforma en biliverdina, en el Hospital Dr, Roberto Gilbert los valores de referencia son 0.00 – 0.70 mg/dl.	Edad (horas)	Medidas de Bilirrubina (micromoles/litro)	
			0	> 100	> 100
			6	> 125	> 150
			12	> 150	> 200
			18	> 175	> 250
			24	> 200	> 300
			30	> 212	> 350
			36	> 225	> 400
			42	> 237	> 450
			48	> 250	> 450
			54	> 262	> 450
			60	> 275	> 450
66	> 287	> 450			

			72	> 300	> 450	
			78	> 312	> 450	
			84	> 325	> 450	
			90	> 337	> 450	
			96+	> 350	> 450	
			Acción	Inicio de Fototerapia	Realice una exanguinotransfusión a menos que el nivel de bilirrubina caiga por debajo del umbral mientras se prepara el tratamiento.	
Hipoacusia	Disminución de la capacidad auditiva.	Medir las frecuencias del oído derecho y oído izquierdo mediante EOA, para la evaluación auditiva del recién nacido y detección temprana de problemas de la audición en el Hospital de Niños Roberto Gilbert.	Oído Derecho	Paso No paso		Emisiones Otoacústicas (EOA)
			Oído Izquierdo	Paso No paso		

3. 2 PROCEDIMIENTOS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DEL ESTUDIO

Para garantizar que este estudio tiene confidencialidad y privacidad con respecto a la recolección de datos, se realizó mediante la identificación del paciente con su número de historia clínica. Los datos fueron recolectados a través de la base de datos del Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, la información obtenida se almacenó en una base de datos realizada en Excel 2016, y posteriormente extrapolada al programa estadístico IBM SPSS Statitics 22.

Luego, se procedió a seleccionar pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados, es decir RN con hiperbilirrubinemia, tomando en cuenta los valores más elevados de bilirrubina, que se les haya realizado el tamizaje auditivo con OEA, revisando si pasaban o no la prueba, lo cual es indicador si está presente o ausente la hipoacusia. Se utilizaron parámetros antropométricos para identificar la edad gestacional según el test de Ballard, el peso para la edad gestacional (AEG, PEG y GEG) y la edad en días de los neonatos. Por último, se identificó el tipo de tratamiento que se aplicó en los neonatos para la hiperbilirrubinemia, ya sea fototerapia, inmunoglobulina o exanguineotransfusión.

3.3 UNIVERSO

La población seleccionada son pacientes que fueron ingresados al Área de Neonatología del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, de estos se tomarán a los neonatos con diagnóstico basado según el Cie10 P55 Incompatibilidad ABO del feto y del recién nacido, P57 Kernicterus debido a incompatibilidad, P58 Ictericia Neonatal debido a infección y P59 Ictericia Neonatal, no especificada y que cumplan los criterios de inclusión. Fueron analizados los datos de 571 pacientes recién nacidos que acudieron de Enero a Diciembre del año 2015 al Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert por hiperbilirrubinemia.

3.4 MUESTRA

En este estudio se incluyó a 91 pacientes que fueron ingresados al Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert en el año 2015 que tenían registrada la prueba de OEA y que cumplen con los criterios de inclusión. Se excluyó a los 480 neonatos por falta de realización de la prueba, debido a falta de programación del tamizaje auditivo o inasistencia por parte del paciente a la prueba, por otro lado se excluyeron a RN que tenían datos incompletos en la historia clínica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Datos clínicos y epidemiológicos completos y disponibles.
- Neonatos con ictericia que han requerido LFT, inmunoglobulina o exanguinotransfusión.
- Neonatos que se les ha realizado Tamizaje Auditivo con OEA.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos con otras etiologías de hipoacusia: recién nacidos que recibieron neonatos que tienen TORCH positivo (herpes y citomegalovirus), meningitis bacteriana, Síndrome de Down o Síndromes dismórficos, hipotiroidismo, malformaciones craneales, cardíacas y/o auditivas.
- Neonatos con ictericia a los que no se realizó el examen de emisiones otoacústicas.
- Neonatos que hayan sido intervenidos quirúrgicamente.

3.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Las pruebas de laboratorio y exámenes de audición de los neonatos se obtuvieron en el sistema del Hospital. Se tomará en cuenta los niveles de bilirrubina más elevados durante el ingreso hospitalario del neonato. Con la información obtenida se almacenarán en una base de datos realizada en Excel 2016, y luego se realizó el análisis en el programa estadístico IBM SPSS Statitics 22, donde se usó estadística descriptiva mediante tablas y gráficos representando a las variables cuantitativas y cualitativas.

Se exploraron las variables cuantitativas para determinar la distribución de las mismas con histogramas y el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una $p > 0,05$ según dicho test y mediante una evaluación visual de los histogramas. Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann- Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente. Se determinó la prevalencia general dividiendo el número de casos para el total de pacientes y se expresó en porcentaje.

Recursos Empleados Humanos

- Autora de la tesis
- Tutora de la tesis
- Revisores encargados

Materiales

- Equipos y materiales de oficina (computadora, hojas de papel bond tamaño A4, cuaderno, bolígrafo, lápiz).

Presupuesto

Este trabajo de investigación fue un estudio autofinanciado.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo de investigación tuvo la aprobación del Consejo Directivo de la facultad de Medicina de la Universidad Especialidades Espíritu Santo y aprobación por parte de la coordinación de docencia y estadística del Hospital Roberto Gilbert Elizalde. Por esta razón, se mantuvo confidencialidad sobre los datos revisados de cada paciente, hubo un proceso de selección de muestra de neonatos que cumplían con los criterios requeridos, se incluyó el número de casos que contaban con las variables necesarias, sin embargo no se usó ningún consentimiento informado y tampoco ningún beneficio para los participantes del estudio, por ser de tipo retrospectivo no experimental.

3.7 ASPECTOS LEGALES

En la realización de este trabajo de investigación se respetaron los principios bioéticos de: no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía. Debido a que este estudio es de tipo retrospectivo y observacional no se usó el consentimiento informado de los pacientes. Se obtuvo la autorización del Jefe de Docencia del Hospital Roberto Gilbert para acceder a las historias clínicas y recolección de datos de los pacientes durante el año 2015.

Este trabajo de investigación se va a llevar de acuerdo a lo dispuesto en la Constitución de la República del Ecuador y el Reglamento para la aprobación, monitoreo, seguimiento, evaluación de los proyectos de investigación.

Constitución de la República del Ecuador:

Art. 66 Se reconoce y garantiza a las personas: Numeral 3: “El derecho a integridad personal que incluye: d) La prohibición del uso de material genético y la experimentación científica que atenten contra los derechos humanos.”

Art. 66 Se reconoce y garantiza a las personas: Numeral 19: “El derecho a la protección de datos de carácter personal, que incluye el acceso y la decisión sobre información y datos de este carácter, así como su correspondiente protección. La recolección, archivo, procesamiento, distribución o difusión de estos datos o información requerirán la autorización del titular o el mandato de la ley.”

Art.92: “Toda persona, por sus propios derechos o como representante legitimado para el efecto, tendrá derecho a conocer de la existencia y a acceder a los documentos, datos genéticos, bancos o archivos de datos personales e informes que sobre sí misma, o sobre sus bienes, consten en entidades públicas o privadas, en soporte material o electrónico. Asimismo tendrá derecho a conocer el uso que se haga de ellos, su finalidad, el origen y destino de información personal y el tiempo de vigencia del archivo o banco de datos.

Las personas responsables de los bancos o archivos de datos personales podrán difundir la información archivada con autorización de su titular o de la ley.

La persona titular de los datos podrá solicitar al responsable el acceso sin costo al archivo, así como la actualización de los datos, su rectificación, eliminación o anulación. En el caso de datos sensibles, cuyo archivo deberá estar autorizado por la ley o por la persona titular, se exigirá la adopción de las medidas de seguridad necesarias. Si no se atendiera su solicitud, ésta podrá acudir a la jueza o juez. La persona afectada podrá demandar por los perjuicios ocasionados.”

Reglamento para la aprobación, monitoreo, seguimiento, evaluación de los proyectos de investigación:

Art. 1.- El Ministerio de Salud Pública, a través de la Dirección del Proceso de Ciencia y Tecnología, aprobará los protocolos, proyectos y/o programas de investigación en salud cuyos objetivos y fines se desarrollen dentro de las áreas de investigación biomédica (estudios clínicos controlados), predictiva, preventiva y curativa.

Art. 2.- Las instituciones que ejecutan proyectos o programas de investigación en salud deben precautelar el cumplimiento de las normas que tienen relación con los protocolos, los investigadores y los grupos de personas participantes, deben contribuir a la calidad de la ciencia y ética de las investigaciones biomédicas y deberán poseer las siguientes características: independencia política e institucional, ser multidisciplinarios, multisectoriales, con experiencia científica y de naturaleza pluralista y libre de prejuicios.

Art. 3.- De los objetivos y/o propósitos de los protocolos, proyectos o programas de investigación en salud: a) Contribuir al desarrollo de la ciencia y la tecnología en salud con elevada calidad y constancia ética; b) Salvaguardar la dignidad y el respeto de las personas, derechos de seguridad, confidencialidad y buen proceder de la investigación biomédica de la institución, así como también el derecho a ser informado y consentir voluntariamente en participar en una investigación; y, c) Conocer, aplicar y cumplir todas las normas que internacionalmente han sido aceptadas y que tienen relación con la observancia de todos los aspectos técnicos, científicos y éticos que conlleva la responsabilidad personal e institucional para la ejecución de investigaciones en salud.

CAPITULO IV: ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Análisis de resultados

Se analizó los datos de 571 pacientes RN que acudieron al área de neonatología de Enero a Diciembre del año 2015 en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert por hiperbilirrubunemia, lo que muestra un promedio aproximado de 48 pacientes con ictericia por cada mes.

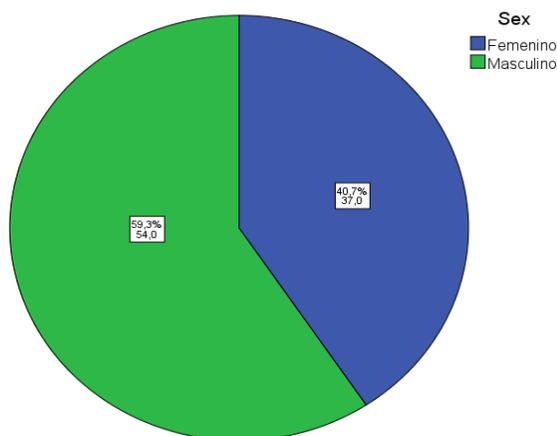
Tabla 6. Características de los recién nacidos. Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde año 2015.

Características		N=91
Sexo, n (%)	Femenino	37 (40,7)
	Masculino	54 (59,3)
Edad Gestacional, media \pm DE (según test de Ballard)		37 \pm 2
Peso para la edad gestacional, n (%)	AEG	80 (87,9)
	GEG	1 (1,1)
	PEG	10 (10,9)
Edad (días), media \pm DE		5 \pm 4

Nota: DE=Desviación Estándar, %= Porcentaje,

Fuente: Daniela Calderón

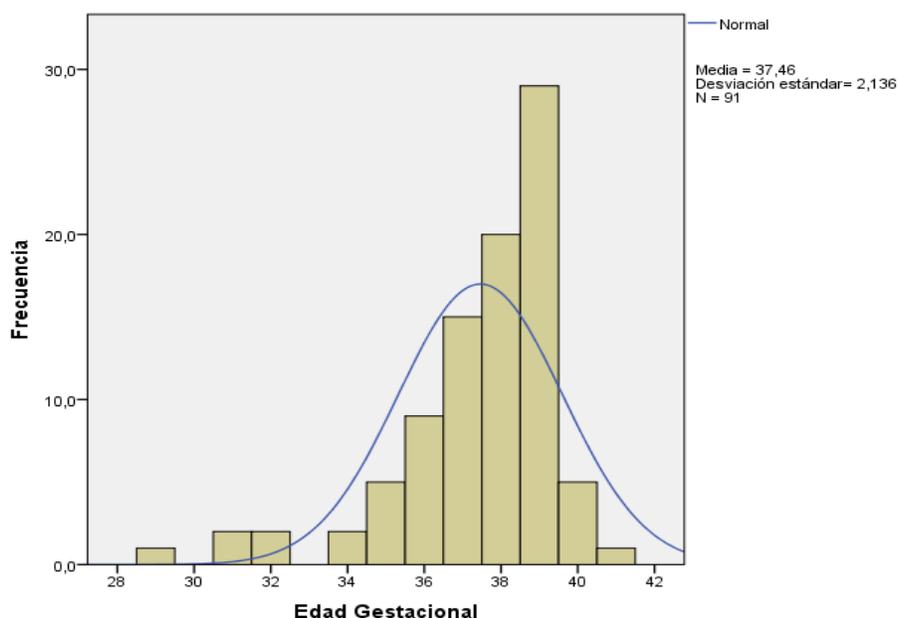
Figura 3. Valores y porcentaje del sexo de la muestra.



Fuente: Daniela Calderón

En este estudio se incluyó a 91 pacientes que se habían realizado la prueba de OEA y que cumplen los criterios de inclusión. Se excluyó a los 480 neonatos por falta de realización de esta prueba, a causa de falta de programación del tamizaje auditivo o por no acudir a la ejecución de la prueba cuando fue programada, por otro lado se excluyeron a pacientes que tenían datos incompletos en la historia clínica o que tenían alguna patología o malformación (TORCH, Sd dismórfico, hipotiroidismo, etc.). De la muestra obtenida, 54 pacientes corresponden al sexo masculino y 37 RN son de sexo femenino. Como se muestra en la tabla 6 y figura 1.

Figura 4. Edad gestacional de los RN según el test de Ballard

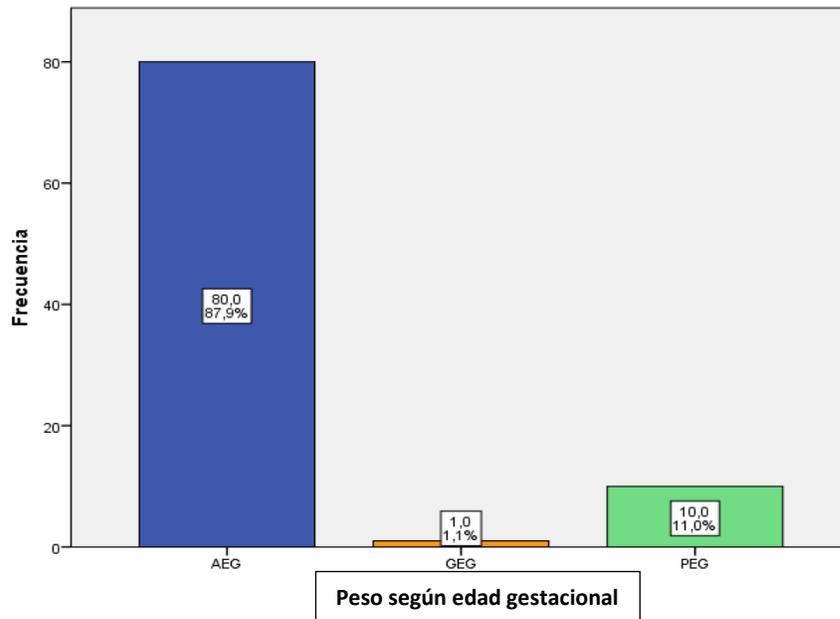


Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Daniela Calderón

Según la edad gestacional, se encontró por desviación estándar una media de 37,46 semanas. El rango de pacientes por la edad gestacional se encuentra como se observa en la figura 2, desde la semana 28 hasta la semana 42.

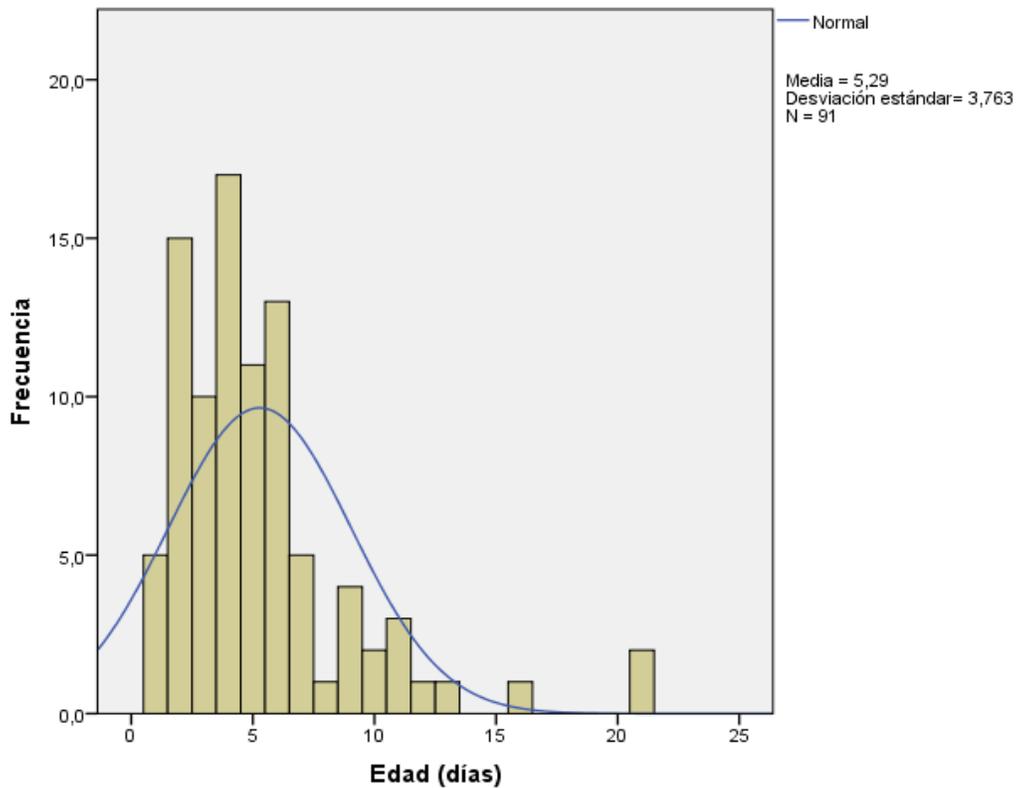
Figura 5. Frecuencia según el peso para la edad gestacional. AEG, Adecuado para edad gestacional; GEG, grande para edad gestacional; PEG, pequeño para edad gestacional.



Fuente: Daniela Calderón

Se puede observar en la figura 3, que en esta muestra seleccionada para el estudio según el porcentaje, la mayoría son neonatos AEG con un 87,9%, también se encontró que en los PEG hay un 11.0%, mientras que los GEG es una porcentaje mínimo con 1,1%. Por lo que se puede decir, que en esta población predomina los RN con AEG.

Figura 6. Edad en días de los RN



Fuente: Daniela Calderón

De acuerdo con la edad de los neonatos según los días de nacido, se identificó una media de 5,29 (días). Se observa que a los 4 días de vida fue el día con mayor cantidad de RN con hiperbilirrubinemia (según los valores más elevados de bilirrubina indirecta) con 17 pacientes, seguido del día 2, es decir a las 48 h de vida, con un total de 15 pacientes. Por último, a los 6 días de vida también hay un grupo considerable de 13 recién nacidos. Existe un rango ampliado del día de vida con valores más elevados de bilirrubina indirecta en esta muestra, que va desde el día 1 hasta el día 21, como se aprecia en la Figura 4.

Tabla 7. Tipos de Hipoacusia

Tipo de Hipoacusia, n (%)	Sano	75 (82,4)
	Hipoacusia unilateral	7 (7,7)
	Izquierdo	9 (9,9) [°]
	Derecho	12 (13,2) [°]
	Hipoacusia bilateral	79 (86,8)
Hipoacusia Oído Izquierdo, n (%)		12 (13,2)*
Hipoacusia Oído Derecho, n (%)		13 (14,3)*

*Porcentaje del total de pacientes.

[°] Porcentaje del total de hipoacusia unilateral.

Fuente: Daniela Calderón

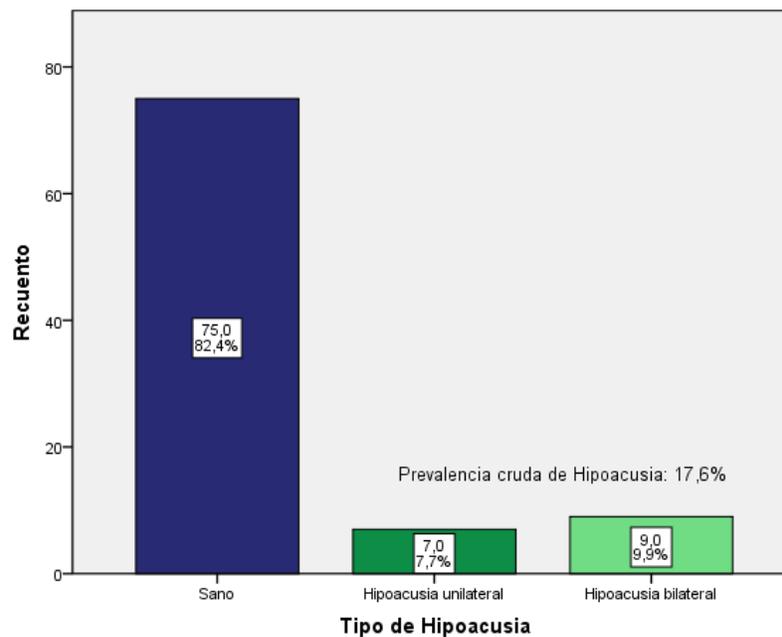
Tabla 8. Valores de la Bilirrubina Indirecta (BI).

Bilirrubina Indirecta (mg/dl), media ± DE	20,9 ± 6,2
---	------------

Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Daniela Calderón

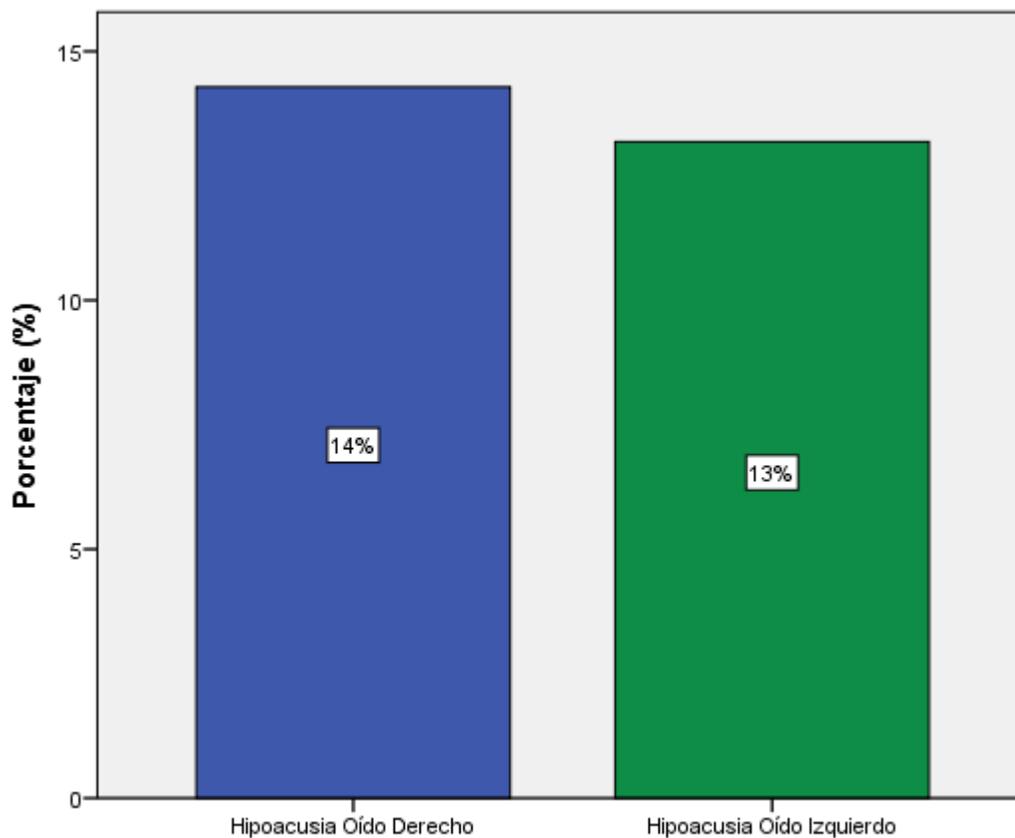
Figura 7. Prevalencia de hipoacusia en pacientes con hiperbilirrubinemia.



Fuente: Daniela Calderón

Se encontró un porcentaje de 82,4% de pacientes sanos, es decir que pasaron la prueba. Mientras que la prevalencia total de neonatos con hipoacusia es de 17,6%, entre estos se encontró un porcentaje ligeramente mayor de niños con hipoacusia bilateral (no pasaron la prueba de OEA en ambos oídos) de 9,9% y un 7,7% en pacientes con hipoacusia unilateral (paso la prueba al menos en un oído). De esta manera, no hubo prevalencia significativa entre la hipoacusia bilateral y la hipoacusia unilateral, con una diferencia entre ambas de 2,2%.

Figura 8. Prevalencia de hipoacusia según el oído afectado.

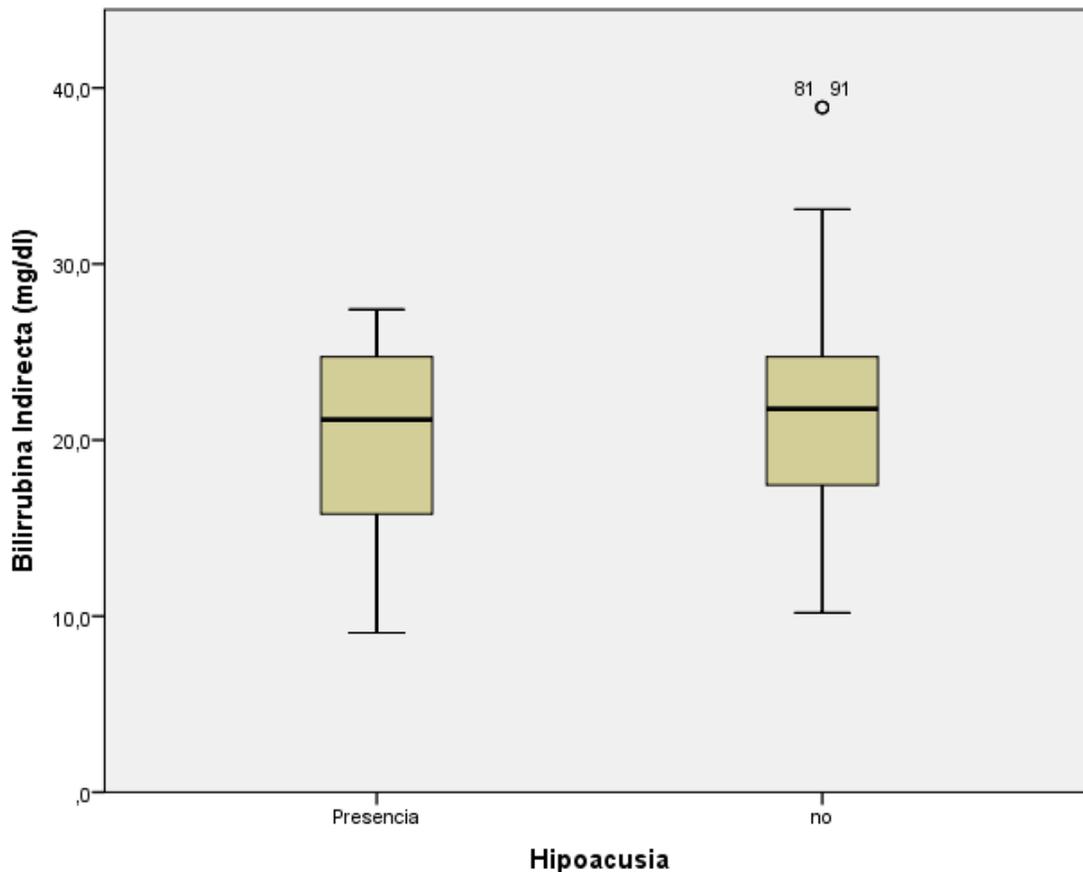


Fuente: Daniela Calderón

Según la prevalencia del oído afecto, es decir en los casos de hipoacusia unilateral, se pudo observar, que el oído derecho presentó hipoacusia en un 14%,

por otro lado, el oído izquierdo estaba afectado en un 13%, con una diferencia mínima entre ambos oídos (1%) y poco significativa.

Figura 9. Diferencia de los promedios de bilirrubina indirecta en función a la presencia o no de hipoacusia.



Fuente: Daniela Calderón

En cuanto a la diferencia de los promedios de bilirrubina indirecta (BI) en relación a la presencia de hipoacusia se puede observar en la figura 7, que tiene una media de valores de BI de aproximadamente 21 mg/dl, con un rango de 9 a 28 mg/dl. Al contrario, la relación de la BI con la ausencia de hipoacusia, tiene rangos más ampliados de los niveles de BI, que están entre 10 a 33 mg/dl, con una media

de 22 mg/dl aproximadamente. Determinando que hubo casos con niveles de BI más elevados en donde no hubo afectación auditiva, mientras que otros neonatos se vieron afectados por la hiperbilirrubinemia. Existen pacientes en donde intervienen otros factores en los cuales la hiperbilirrubinemia tiene repercusión en la parte auditiva.

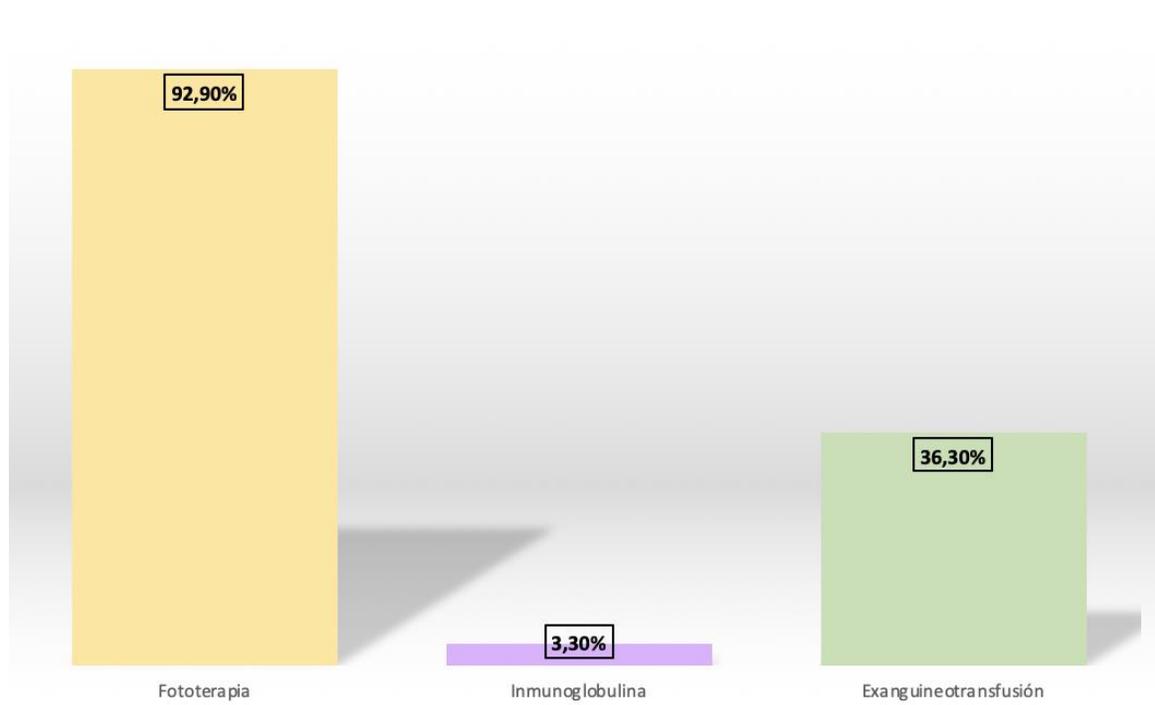
Tabla 9. Tipos de tratamiento aplicados para la hiperbilirrubinemia.

Fototerapia, n (%)	91 (92,9)
Inmunoglobulina, n (%)	3 (3,3)
Exangineotransfusión, n (%)	33 (36,3)

%= Porcentaje

Fuente: Daniela Calderón

Figura 10. Porcentaje de los tipos de tratamiento para la hiperbilirrubinemia



Fuente: Daniela Calderón

De acuerdo al tratamiento aplicado en estos pacientes, cabe de recalcar que todos los RN de la muestra, es decir los 91 neonatos recibieron lámpara con fototerapia más protección ocular, debido a que este era uno de los criterios de inclusión, con un porcentaje de 92.90%. Por otro lado, un 36,30% de los pacientes requirieron exanguineotransfusión, ya sea porque los niveles de bilirrubina eran muy elevados (más de 20 mg/dl) o porque estaban realizando una hemólisis considerable. Se observó que la inmunoglobulina se utilizó en un 3,30% de los casos en los pacientes que estaban realizando hemólisis.

Tabla 10. Covariables y su asociación con Hipoacusia

Características		Hipoacusia		valor p
		Presencia	Ausencia	
Sex	Femenino	5 (31,3)	32 (42,7)	0.164
	Masculino	11 (68,8)	43 (57,3)	
Edad Gestacional		37 ± 2	38 ± 2	0.321
Peso para la edad gestacional	AEG	14 (87,5)	66 (88)	0.453
	GEG	0	1 (1,3)	
	PEG	2 (12,5)	8 (10,7)	

Fuente: Daniela Calderón

Finalmente, en la tabla 10 se muestran las covariables y asociación con la hipoacusia neurosensorial, notando que hubo más pacientes del sexo masculino con afectación auditiva y no pasaron la prueba de OEA, con un 68,8% a diferencia de recién nacidos del sexo femenino con un porcentaje del 31,3%. Por otro lado, los neonatos con ausencia de hipoacusia del sexo masculino también obtuvieron un porcentaje ligeramente mayor (57,3%) en comparación al sexo femenino (42,7%).

En relación con la edad gestacional, se puede determinar que hay mayor presencia de hipoacusia en pacientes prematuros. Con respecto al peso para la edad gestacional no se encontró una relación significativa para el desarrollo de hipoacusia, debido a que la mayoría de neonatos de la muestra son pacientes con

peso AEG. Por otro lado, en los neonatos PEG hubo presencia de hipoacusia en un 12,5% en comparación a los que tuvieron ausencia con 10,7%, notando que los PEG tuvieron una afectación auditiva ligeramente mayor (2%).

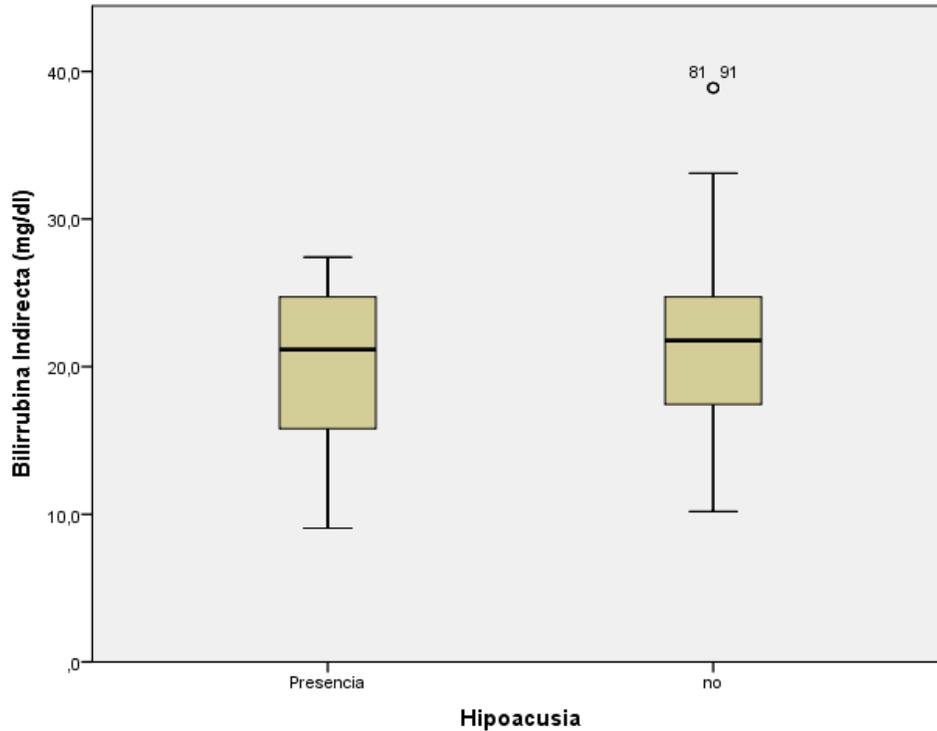
Tabla 11. Asociación entre la Bilirrubina indirecta (BI) y la Hipoacusia

	Hipoacusia		valor p
	Presencia	Ausencia	
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	19,9 ± 6,4	21,1 ± 6,6	0.546

Fuente: Daniela Calderón

Se encontró que la hiperbilirrubinemia de predominio indirecta, no repercute necesariamente en la presencia de hipoacusia, debido a se encontró que ciertos pacientes con valores de BI más elevados, pasaron la prueba de OEA (Figura 9.). De esta manera, los pacientes con presencia de afectación auditiva tienen un valor aproximado de 19,9 mg/dl, en cambio los que tienen ausencia de hipoacusia presentan 21,1 mg/dl, con un resultado más elevado pero con una diferencia mínima con el grupo donde se presentó daño auditivo.

Figura 11. Diferencia de los promedios de BI en función a la presencia o ausencia de Hipoacusia.



Fuente: Daniela Calderón

Tabla 12. Asociación entre la edad en días del RN con la presencia o ausencia de Hipoacusia.

	Hipoacusia		valor p
	Presencia	Ausencia	
Edad (días de vida)	6 ± 7	5 ± 4	0.012

Fuente: Daniela Calderón

Se encontró una asociación en cuanto a la edad en días de los neonatos y la hipoacusia, se observó que mientras más días de vida tenían los RN, es decir que tardó el ingreso hospitalario por parte de los familiares, mayor presencia de hipoacusia existía. Los pacientes con presencia de hipoacusia tenían una edad de 6 ± 7 días, en cambio los que tenían ausencia de hipoacusia presentaban una edad

menor con 5 ± 4 días de vida, manifestando que no hubo afectación auditiva. Esta relación entre edad e hipoacusia tiene un valor $p=0.012$.

Tabla 13. Asociación entre el tratamiento aplicado para ictericia neonatal y la hipoacusia.

Tratamiento	Hipoacusia		valor p
	Presencia	Ausencia	
Inmunoglobulina	0	3 (4)	0.099
Exanguineotransfusión	4 (25)	29 (38,7)	0.432

Fuente: Daniela Calderón

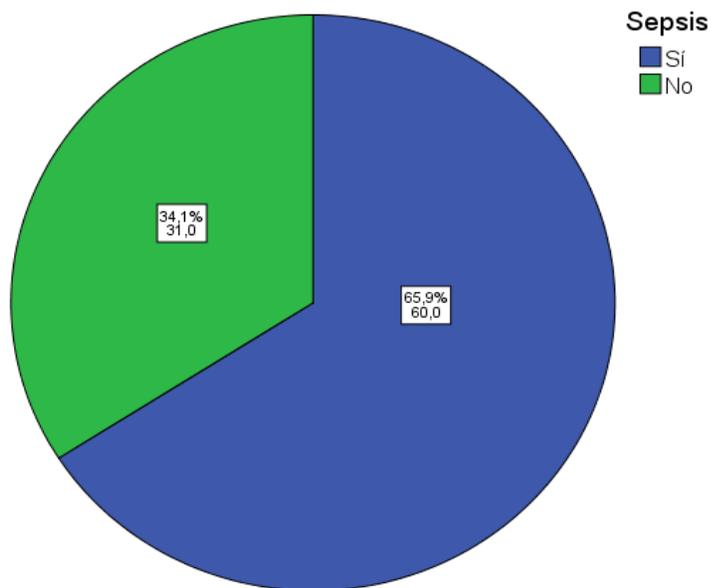
La tabla 13, hace referencia a la relación con el tratamiento que se utiliza en recién nacidos que presentan ictericia y la asociación con la hipoacusia. En cuanto a la fototerapia (LFT), que se observó que es el tratamiento más utilizado, ya que se aplicó en todos los pacientes. Con respecto a la inmunoglobulina, solo fue utilizada en 3 casos, y en estos hubo ausencia de hipoacusia, encontrando que el uso de esta evita la presencia de daño auditivo y disminuye la hemólisis en los neonatos. Finalmente en los pacientes que requirieron exanguinotransfusión, un 25% manifestó alteración auditiva, en cambio se encontró un 38,7% de recién nacidos exanguinados tuvieron ausencia de hipoacusia, demostrando que el tratamiento evitó que se diera esta complicación.

Tabla 14. Asociación entre las causas de ictericia neonatal más frecuentes y la hipoacusia.

Causas	Hipoacusia		valor p
	Presencia	Ausencia	
Incompatibilidad Rh/ABO	8 (50)	42 (56)	0.258
Sepsis	11 (68,8)	49 (65,3)	0.422

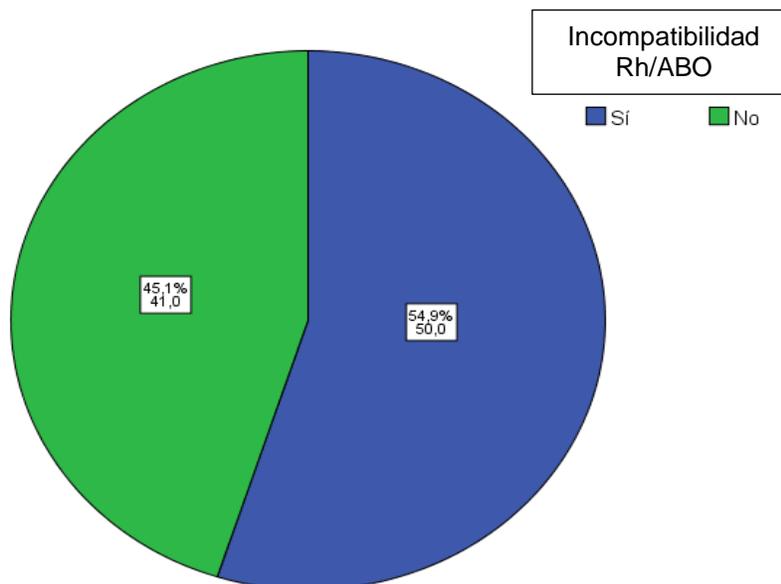
Fuente: Daniela Calderón

Figura 12. Porcentaje de presencia o ausencia de sepsis en RN con ictericia.



Fuente: Daniela Calderón

Figura 13. Porcentaje de presencia o ausencia de Incompatibilidad Rh/ABO en RN con ictericia.



Fuente: Daniela Calderón

En el estudio se encontró que las causas más usuales de elevación de la bilirrubina indirecta en un recién nacido son ictericia por incompatibilidad Rh/ABO y la sepsis neonatal. Se determinó que la sepsis neonatal (65,9%) es la causa más frecuente de ictericia en esta muestra, en comparación a la incompatibilidad Rh/ABO (54,9%). De igual manera, se notó que neonatos con sepsis en su mayoría tenían presencia de hipoacusia (68,8%) en comparación con los RN con incompatibilidad sanguínea (50,0%), donde se encontró una diferencia significativa entre ambas causas.

4.2 Discusión

La prevalencia de hipoacusia en la muestra estudiada fue de un 18% en neonatos con valores de bilirrubina indirecta > de 20 mg/dl , a diferencia de otros estudios, en donde estos pacientes con concentraciones de bilirrubina > 14mg/dl representan un riesgo de hipoacusia en un 30% de los casos. *Corujo-Santana (2015)* determinaron que la prematuridad y el muy bajo peso al nacer a menudo son concomitantes, siendo factores vinculados para mayor riesgo de hipoacusia neurosensorial (1). Por otra parte, en esta investigación se encontró que la prematuridad está relacionada con el desarrollo de pérdida auditiva, y que el peso según la edad gestacional no tiene evidencia estadísticamente significativa. Pero se observó relación con la edad en días, es decir neonatos que acudían con 6 ± 7 días manifestaban hipoacusia, considerando que los familiares acudían al hospital de manera tardía, al contrario de los que presentaban ausencia de hipoacusia tenían 5 ± 4 días, manifestando menos afectación auditiva (p de 0.01).

De igual forma, se encontraron resultados, *Amin SB(2017)* en donde 28 de cada 100 pacientes con edad gestacional media de 37.4 semanas, de los cuales 59 eran varones y 41 mujeres, presentaron toxicidad auditiva (42). Se comprobó también en este estudio que la bilirrubina indirecta es la que está más asociada con la pérdida auditiva que la bilirrubina sérica total en neonatos. Por esta razón, se consideraron los valores de la BI, donde la media de esta era de 20 mg/dl para que exista presencia de hipoacusia. A pesar de que también se encontró pacientes con valores de BI más elevados (> de 21 mg/dl) y no hubo presencia de hipoacusia, descartando que la asociación sea debido a los niveles aumentados de BI, sino que el riesgo de daño auditivo por ictericia está relacionado con otros factores, como los mencionados anteriormente, es decir, peso, edad gestacional, edad en días del RN.

Pero por otro lado, *Boskabadi (2018)* recalcó que las causas más conocidas e importantes son las incompatibilidades sanguíneas de Rhesus y ABO, sepsis neonatal y la deficiencia de G6PD (46). Coincidiendo con las etiologías de ictericia

halladas en este estudio, con excepción de la deficiencia de G6PD que no se encontró ningún caso.

Adegbiji WA (2018) en su estudio de RN con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial por hiperbilirrubinemia, encontró que el 8,57% presentó hipoacusia bilateral y 14,28% hipoacusia unilateral (6). En esta investigación se encontró hipoacusia unilateral en un porcentaje de 7,7% valor muy diferente al estudio de *Adegbiji WA*, e hipoacusia bilateral en un 9,9%, que se relaciona con el estudio antes mencionado.

La Comisión de Detección Precoz de la Hipoacusia Infantil explica que en neonatos con hiperbilirrubinemia, aún no se define un valor específico que indique la necesidad de exanguinotransfusión (7). De igual manera, en este estudio se observa que los pacientes que requirieron este tipo de tratamiento, no necesariamente manifestaron daño auditivo y tampoco hay un valor definitivo. Estudios establecen que el tratamiento más común para la hiperbilirrubinemia en RN es el uso de lámpara de fototerapia más protección ocular, relacionándose con los resultados de este estudio. Aunque la mayoría de pacientes que a pesar de recibir el tratamiento con LFT, igualmente presentaron hipoacusia y niveles elevados de BI (66).

CAPÍTULO V:

5.1 CONCLUSIÓN

Se determinó que la prevalencia de pérdida auditiva en recién nacidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert en el año 2015, es de un 18% y tiene relación con los estudios que se revisaron para esta investigación. Se observó una asociación significativa en cuanto al género, las etiologías, peso según la edad gestacional y edad en días de los RN, con respecto a la presencia de hipoacusia.

Este estudio también explica que la hiperbilirrubinemia es una causa importante para el desarrollo de hipoacusia, pero que no solo depende del valor de la BI sino que también hay otros factores coexistentes en neonatos ictericos, como se menciona anteriormente.

La muestra de los pacientes se vio limitada debido a que no todos los neonatos revisados presentaban la prueba de OEA. También se observó que la mayoría de los pacientes que acudían al hospital, eran derivaciones de otras ciudades del país por lo que tardaban más días en la realización de un tratamiento o complicaba continuar con las pruebas auditivas.

CAPÍTULO VI:

6.1 RECOMENDACIONES

Esta investigación determinó que el tamizaje auditivo es de gran importancia y beneficio para detectar un tipo de discapacidad. De la misma manera, evita problemas en el desarrollo del lenguaje y comprensión. Recomendando el uso de la prueba de otoemisiones acústicas de forma obligatoria en todos los neonatos que manifiesten factores de riesgo y que se aplique esta en todos los hospitales.

También se aconseja crear una campaña preventiva para la realización del screening y en sí cumplir con todo el protocolo de tamizaje auditivo, en caso de que no pasen la primera prueba de OEA o que la pasen pero tengan algún factor de riesgo para desarrollar hipoacusia. Mediante estas campañas los padres estarían más informados sobre las causas de hipoacusia o incluso cofosis y como se puede prevenir. Debido a que muchos de los pacientes, no regresaron para seguir con el tamizaje auditivo y se cree que es por la falta de conocimiento de las consecuencias o difícil acceso a un centro de salud cercano que tenga la prueba OEA.

Por otro lado, los médicos deberían solicitar la prueba de OEA a todos los RN, ya que es el primer paso para descartar y prevenir hipoacusia en los neonatos. También se debe resaltar la importancia del control auditivo posterior.

Referencias Bibliográficas

1. Corujo-Santana C, Falcón-González JC, Borkoski-Barreiro SA, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías Á. The relationship between neonatal hyperbilirubinemia and sensorineural hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp.* diciembre de 2015;66(6):326-31.
2. M^a C. Tapia M. Moro, A. Almenar, M. Pozo. Detección de la hipocausia en el neonato. *AEP.* 2014;3.
3. Muhamad Taha, Guillermo Plaza. Hipoacusia neurosensorial: diagnóstico y tratamiento. Servicio de Otorrinolaringología Hospital de Fuenlabrada Madrid. julio de 2015;63-9.
4. Ordóñez LEO, Patiño DPD, González-Marín NR, Rueda RS, Ramírez C, Paredes D, et al. Tamizaje auditivo neonatal en pacientes de alto riesgo con otoemisiones acústicas: evaluación de resultados. *ACTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA & CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO* [Internet]. 18 de enero de 2018 [citado 19 de julio de 2018];45(2):112-20. Disponible en: <http://acorl.org/index.php/acorl/article/view/109>
5. Fausto Coello, Henry Cuevas, Edwin Andrade. El tamizaje auditivo neonatal en Ecuador, un compromiso ineludible. *Revista Facultad Ciencias Medicas (Quito).* abril de 2016;177-84.
6. Adegbiji WA, Olajide GT, Olatoke F, Olajuyin AO, Olubi O, Ali A, et al. Preschool Children Hearing Impairment: Prevalence, Diagnosis and Management in a Developing Country. *Int Tinnitus J.* 1 de junio de 2018;22(1):60-5.
7. JOINT COMMITTEE ON INFANT HEARING [Internet]. [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.jcih.org/>
8. Hearing JC on I. Position Statement 1982. *Pediatrics* [Internet]. 1 de septiembre de 1982 [citado 27 de agosto de 2018];70(3):496-7. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/70/3/496>
9. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 27 de agosto de 2018];139(2):e20162128. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/139/2/e20162128>
10. Driscoll C, Beswick R, Doherty E, D'Silva R, Cross A. The validity of family history as a risk factor in pediatric hearing loss. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 27 de

agosto de 2018];79(5):654-9. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587615000683>

11. Labrune P, Trioche-Eberschweiler P, Gajdos V. Diagnóstico de la ictericia neonatal. EMC - Pediatría [Internet]. 1 de enero de 2010 [citado 23 de julio de 2018];45(2):1-6. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178910701748>
12. Wallenstein MB, Bhutani VK. Jaundice and kernicterus in the moderately preterm infant. Clin Perinatol. diciembre de 2013;40(4):679-88.
13. Corujo-Santana C, Falcón-González JC, Borkoski-Barreiro SA, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macías Á. Relación entre hiperbilirrubinemia neonatal e hipoacusia neurosensorial. Acta Otorrinolaringológica Española [Internet]. noviembre de 2015 [citado 18 de julio de 2018];66(6):326-31. Disponible en:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001651914002064>
14. OMS | Pérdida de audición en la niñez [Internet]. WHO. [citado 27 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/deafness/childhood-hearing-loss/es/>
15. Wentland CJ, Ronner EA, Basonbul RA, Pinnapureddy S, Mankarious L, Keamy D, et al. Utilization of diagnostic testing for pediatric sensorineural hearing loss. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. agosto de 2018;111:26-31.
16. Alcantud RP, García VA. Factores de riesgo de pérdida auditiva en lactantes. 2009- 2010. MULTIMED Granma [Internet]. 8 de diciembre de 2016 [citado 19 de julio de 2018];17(3). Disponible en:
<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/312>
17. Acar B, Ocak E, Acar M, Kocaöz D. Comparison of risk factors in newborn hearing screening in a developing country. Turk J Pediatr. 2015;57(4):334-8.
18. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J, Cabanillas-Farpón R. Diagnóstico etiológico de la sordera infantil: recomendaciones de la CODEPEH. Acta Otorrinolaringológica Española [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 19 de julio de 2018];68(1):43-55. Disponible en:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001651916300504>
19. Ministerio de Salud Pública – El Ministerio de Salud Pública ejerce la rectoría del Sistema Nacional de Salud a fin de garantizar el derecho a la salud del pueblo ecuatoriano [Internet]. [citado 24 de agosto de 2018]. Disponible en:
<https://www.salud.gob.ec/>
20. Censos IN de E y. Salud [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 29 de agosto de 2018]. Disponible en:
<http://www.ecuadorencifras.gob.ec/salud/>

21. Jara J, Orosco R, Maldonado Y. ACTORES ASOCIADOS A LOS GRADOS DE HIPOACUSIAS Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, EN ESCOLARES DE 6 A 11 AÑOS. JULIACA, 2012. Revista Científica Investigación Andina [Internet]. 25 de noviembre de 2016 [citado 23 de julio de 2018];13(1):29-37. Disponible en: <http://revistas.uancv.edu.pe/index.php/RCIA/article/view/135>
22. Wang X, Wu D, Zhao Y, Li D, He D. Knowledge and attitude of mothers regarding infant hearing loss in Changsha, Hunan province, China. Int J Audiol. 2017;56(12):997-1002.
23. Sequi Canet JM, Angelats Romero CM, Sequi Sabater JM, Miralles Torres A, Boronat Garcia M, Gomez Delgado M. Otoemisiones en los niños tratados con gentamicina de un hospital comarcal. Acta Otorrinolaringológica Española [Internet]. 5 de marzo de 2018 [citado 23 de julio de 2018]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001651918300086>
24. Mazzi Gonzales de Prada E. Hipoacusia neonatal. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría [Internet]. 2015 [citado 23 de julio de 2018];54(2):77-80. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1024-06752015000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. González LD, Blanco MP, Garrachón JME, Pérez M. Cribado auditivo neonatal en el Área de Salud de Palencia en el periodo 2006-2015. Revista ORL [Internet]. 2016 [citado 23 de julio de 2018];7(4):197-203. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5711880>
26. Garg S, Singh R, Khurana D. Infant Hearing Screening in India: Current Status and Way Forward. Int J Prev Med. 2015;6:113.
27. Eras Z, Konukseven O, Aksoy HT, Canpolat FE, Genç A, Sakrucu ED, et al. Postnatal risk factors associated with hearing loss among high-risk preterm infants: tertiary center results from Turkey. Eur Arch Otorhinolaryngol. junio de 2014;271(6):1485-90.
28. Frutos IA, Pérez LL, Lescaille DV, Illas LO, López MR, Ahuar NR. Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH. Revista Cubana de Oftalmología [Internet]. 7 de febrero de 2018 [citado 28 de agosto de 2018];31(1). Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/570>
29. Gelves CAR, Perdigón LJM, Monje IC, Morón LS, Rosales JAG. Factores de riesgo para el desarrollo de hipoacusia neurosensorial congénita: análisis de 10 años. ACTA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA & CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO [Internet]. 14 de agosto de 2018 [citado 28 de agosto de 2018];42(2):87-92. Disponible en: <http://revista.acorl.org/index.php/acorl/article/view/139>

30. Martínez Rubioa A, Cortés Rico O, Pallás Alonso CR, Rando Diego Á, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Colomer Revuelta J, et al. Resumen infancia y adolescencia. Actualización PAPPS 2018. Atención Primaria [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 28 de agosto de 2018];50:147-52. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718303676>
31. Orejas JIB, Cano BR, Girón MC, Martínez AS, Navas AC, Pérez DM. Etiología de la hipoacusia infantil. Revista ORL [Internet]. 2017 [citado 23 de julio de 2018];8(2):69-83. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6006149>
32. Marlin S, Denoyelle F. Sorderas genéticas. EMC - Otorrinolaringología [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 28 de agosto de 2018];45(4):1-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347516808425>
33. Orejas JIB, González FB, Orriols JJT. Importancia de las pruebas genéticas en la hipoacusia infantil. Revista ORL [Internet]. 2015 [citado 23 de julio de 2018];(6):19-30. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5734685>
34. Cavalcanti HG, Melo LPF de, Buarque LFSFP, Guerra RO. Overview of newborn hearing screening programs in Brazilian maternity hospitals. Braz J Otorhinolaryngol. agosto de 2014;80(4):346-53.
35. Bower CM, St John R. The otolaryngologist's role in newborn hearing screening and early intervention. Otolaryngol Clin North Am. octubre de 2014;47(5):631-49.
36. Akinpelu OV, Peleva E, Funnell WRJ, Daniel SJ. Otoacoustic emissions in newborn hearing screening: a systematic review of the effects of different protocols on test outcomes. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. mayo de 2014;78(5):711-7.
37. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. Br J Hosp Med (Lond). 2 de diciembre de 2017;78(12):699-704.
38. Christensen RD, Yaish HM, Lemons RS. Neonatal hemolytic jaundice: morphologic features of erythrocytes that will help you diagnose the underlying condition. Neonatology. 2014;105(4):243-9.
39. Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic Disorders Causing Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. Clin Perinatol. septiembre de 2015;42(3):515-27.
40. McKiernan P. Neonatal jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol. junio de 2012;36(3):253-6.

41. Amin SB. Bilirubin Binding Capacity in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol.* junio de 2016;43(2):241-57.
42. Amin SB, Wang H. Bilirubin Albumin Binding and Unbound Unconjugated Hyperbilirubinemia in Premature Infants. *J Pediatr.* enero de 2018;192:47-52.
43. Hodgson JM, van Someren VH, Smith C, Goyale A. Direct bilirubin levels observed in prolonged neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open.* 2018;2(1):e000202.
44. Halis H, Ergin H, Kösele A, Atalay EÖ. The role of UGT1A1 promoter polymorphism and exon-1 mutations in neonatal jaundice. *J Matern Fetal Neonatal Med.* noviembre de 2017;30(22):2658-64.
45. Liu W, Chang L-W, Xie M, Li W-B, Rong Z-H, Wu L, et al. Correlation between UGT1A1 polymorphism and neonatal hyperbilirubinemia of neonates in Wuhan. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* octubre de 2017;37(5):740-3.
46. Bousema S, Govaert P, Dudink J, Steegers EAP, Reiss IKM, de Jonge RCJ. [Kernicterus is preventable but still occurs]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2015;159:A8518.
47. Amin SB, Wang H, Laroia N, Orlando M. Unbound Bilirubin and Auditory Neuropathy Spectrum Disorder in Late Preterm and Term Infants with Severe Jaundice. *J Pediatr.* junio de 2016;173:84-9.
48. Flores V del RQ. FACTORES MATERNOS Y NEONATALES ASOCIADOS A LA ICTERICIA DEL RECIÉN NACIDO EN EL HOSPITAL REGIONAL MOQUEGUA. 2014 - 2015. *REVISTA CIENCIA Y TECNOLOGÍA - Para el Desarrollo - UJCM [Internet].* 3 de abril de 2017 [citado 23 de julio de 2018];2(4):28-31. Disponible en: <http://revistas.ujcm.edu.pe/index.php/rctd/article/view/50>
49. Wells C, Ahmed A, Musser A. Strategies for neonatal hyperbilirubinemia: a literature review. *MCN Am J Matern Child Nurs.* diciembre de 2013;38(6):377-382;quiz 383-384.
50. Maruo Y, Nakahara S, Yanagi T, Nomura A, Mimura Y, Matsui K, et al. Genotype of UGT1A1 and phenotype correlation between Crigler-Najjar syndrome type II and Gilbert syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2016;31(2):403-8.
51. Weiß J. [The Crigler-Najjar syndrome]. *Z Gastroenterol.* abril de 2014;52(4):338.
52. Tuzun F, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Breast milk jaundice: effect of bacteria present in breast milk and infant feces. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* marzo de 2013;56(3):328-32.

53. Tannock GW, Lawley B, Munro K, Gowri Pathmanathan S, Zhou SJ, Makrides M, et al. Comparison of the compositions of the stool microbiotas of infants fed goat milk formula, cow milk-based formula, or breast milk. *Appl Environ Microbiol.* mayo de 2013;79(9):3040-8.
54. Dantas AVVC, Farias LJR, de Paula SJ, Moreira RP, da Silva VM, Lopes MV de O, et al. Nursing Diagnosis of Neonatal Jaundice: Study of Clinical Indicators. *J Pediatr Nurs.* abril de 2018;39:e6-10.
55. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics.* marzo de 2001;107(3):E41.
56. Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singap.* agosto de 2010;39(8):648-54.
57. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS ONE.* 2018;13(2):e0193108.
58. Riskin A, Gery N, Kugelman A, Hemo M, Spevak I, Bader D. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* agosto de 2012;161(2):191-196.e1.
59. Jain L. Why the Premature Brain Is More Prone to Bilirubin-induced Injury. *Clin Perinatol.* junio de 2016;43(2):xv-xvi.
60. Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel MD, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Pérez Muñuzuri A, Rite Gracia S, Ruiz Campillo CW, et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. *Anales de Pediatría [Internet].* 1 de noviembre de 2017 [citado 23 de julio de 2018];87(5):294.e1-294.e8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403317301510>
61. Morioka I. New treatment criteria for preterm hyperbilirubinemic infants in Japan. *Pediatr Int.* 15 de junio de 2018;
62. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician.* 1 de junio de 2014;89(11):873-8.
63. Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Cochrane Review: Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Evid Based Child Health.* enero de 2013;8(1):204-49.

64. Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 de enero de 2012;1:CD007966.
65. Malla T, Singh S, Poudyal P, Sathian B, Bk G, Malla KK. A Prospective Study on Exchange Transfusion in Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia--in a Tertiary Care Hospital, Nepal. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. junio de 2015;13(50):102-8.
66. Segovia A, Incidencia de Hipoacusia en neonatos y su relación con factores de riesgo en el Hospital de especialidades Teodoro Maldonado Carbo, 2016

ANEXOS

ANEXO 1: PERMISO ORTOGADO POR EL HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

	<p>Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E. SECRETARÍA DE DOCENCIA RECIBIDO</p> <p>3 - MAY 2018</p> <p>FIRMA: <i>[Firma]</i></p> <p>HORA: <i>[Hora]</i></p>
<p>Guayaquil, 3 de mayo del 2018</p>	
<p>SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA TRABAJO DE TITULACIÓN</p>	
<p>Sr. Dr. Luis Barrezueta Santos Jefe de Docencia Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde" Guayaquil</p>	
<p>De mis consideraciones:</p>	
<p>Yo DANIELA MARÍA CALDERÓN MONGE, con cédula de ciudadanía número 0924516800, estudiante de 6to año de la Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Enrique Ortega Moreira" de la UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO con código estudiantil 2012100787, por medio de la presente solicito la autorización para llevar a cabo mi TRABAJO DE TITULACIÓN titulado "Prevalencia de hipoacusia neurosensorial en el recién nacido con hiperbilirrubinemia en Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert en el periodo 2015 - 2017" dentro del Hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde" entre los meses de MAYO y DICIEMBRE del presente año, bajo la tutoría de la DRA. ALICIA NEGRETE ARGENZIO docente en la facultad y Médica tratante de la sala C2 del hospital.</p>	
<p>Anticipando la atención prestada a la presente extiendo mi cordial agradecimiento.</p>	
<p> Dr. Luis Barrezueta Santos Jefe de Docencia</p>	<p> Daniela María Calderón Monge Estudiante</p>
<p> Dra. Alicia Negrete Argenzio Tutor de Tesis</p>	

ANEXO 2: TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N	Identificación	Sexo	Edad gestacional	Peso
1				
2				

Bilirrubina				
Indirecta		Total		Edad (horas- días)
mg/dL	umol/L	mg/dL	umol/L	

Tratamiento		
Fototerapia	Ig	Exanguinotransfusión

OEA	
oído izq.	oído der.

Causas		
incompatibilidad	sepsis	otras

ANEXO 3: CRONOGRAMA DE TESIS

Año	2018										2019			
	Meses													
Actividades	Abril	Mayo	Junio	Julio	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	☺	ene	Feb	marzo	sept
Realización de la ficha técnica	■													
Correcciones en la ficha técnica		■												
Elaboración del anteproyecto		■												
Entrega del Marco Teórico			■											
Entrega del primer borrador				■										
Aprobación y exposición del Anteproyecto				■										
Recolección de datos					■	■	■	■	■					
Procesamiento de datos									■					
Análisis de resultados										■	■			
Conclusión de borrador final										■	■			
Entrega de borrador final										■	■	■		
Tesis												■	■	■
Sustentación de Tesis														■