

Bogotá D.C., 24 de enero de 2024.
Señor(a):

JUEZ CUARENTA Y DOS (42) CIVIL DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ D.C.
E. S. D.

Referencia:	Proceso Declarativo de Responsabilidad Civil.
Demandante:	Norly Yamile Muñoz y Otros.
Demandados:	Entidad Promotora de Salud Sanitas S.A.S y Otros.
Radicado:	1100131030 42 2021 00455 00

Asunto: Solicitud Impulso Procesal (Traslado de Dictamen Pericial y solicitud de aplicar el párrafo segundo del artículo 233 del C.G.P)

IVÁN SINESIO GÓMEZ MORAD, identificado con C.C. No. 79.942.072 de Bogotá D.C., abogado en ejercicio y portador de la T.P. No. 131.474 del C.S de la Judicatura, en calidad de apoderado de la parte demandante, con el fin de dar trámite al proceso y evitar una pérdida de competencia del Despacho, por medio de la presente solicitud de impulso procesal, pido al Despacho que:

- Se traslade a las partes demandadas del dictamen pericial aportado el 26 de octubre de 2023, como anexo al memorial frente a la declaratoria de desistimiento tácito de la prueba pericial, el cual se realizó a partir de la historia clínica que se encuentra en el expediente y que se aportó con la demanda (Pero, que la Entidad demandada no ha querido entregar en su totalidad; generando dilación innecesaria del proceso y graves riesgos frente a la correcta administración de justicia).

Teniendo en cuenta las siguiente consideraciones:

Relacionadas con el Incumplimiento sistemático de la IPS Clínica Colombia de aportar la Historia Clínica decretada en audiencia de fecha 5 de junio de 2023:

- Para practicar la prueba pericial se solicitó a la parte demandada Clínica Colombia aportar la totalidad de la Historia Clínica de la atención que se brindó a Norly Yamile Valencia Muñoz entr el 23 y el 26 de agosto de 2016; al igual que la historia clínica de la menor de edad Hija de Norly Yamile Valencia Muñoz, entre el 29 de agosto y el 2 de septiembre de 2016.
- Esta Prueba documental fue decretada en la audiencia inicial de fecha 5 de junio de 2023, momento en el cual manifestó la IPS demandada que la había aportado previamente, corriendo traslado de los documentos en audiencia.
- En el término de traslado, el 8 de junio de 2023, se indicó al juzgado que la Historia Clínica decretada no se había aportado, incluso, a pesar de la supuesta confidencialidad de las historias clínica, la Entidad demandada había aportado la historia clínica de otra paciente.
- Situación que se retireó al despacho mediante memorial de fecha 13 de julio de 2023, 8 de septiembre de 2023, y, mediante escrito de fecha 26 de octubre de 2023, en el cual se explicó detalladamente la trazabilidad del incumplimiento por parte de la clínica Colombia.
- De todas las manifestaciones se copió el correo electrónico a los demandados; sin que la Entidad que tenía la carga procesal de aportar la Historia Clínica diera cumplimiento a lo ordenado en la audiencia inicial.

Incumplimiento de la orden judicial de fecha 6 de diciembre de 2023

- Tras verificar el juzgado el incumplimiento sistemático y persistente de la IPS Clínica Colombia de aportar la historia clínica decretada en la audiencia inicial; mediante auto de



fecha 6 de diciembre de 2023, se ordenó a la Clínica Colsanitas aportar la historia clínica, otorgando un término de 5 días

7. Extemporaneamente (un día después del vencimiento del término) la Clínica Colombia aportó historia clínica de diferentes atenciones que se brindaron a Ana Sofia Menco Valencia en la Clínica Colombia, sin embargo, ninguna de esas historias clínicas, corresponden a las decretadas en la audiencia inicial, es decir, no corresponden a las atenciones que se brindaron a:

- Norly Yamile Valencia Muñoz entre el 23 y el 26 de agosto de 2016;
- Hija de Norly Yamile Valencia Muñoz, entre el 29 de agosto y el 2 de septiembre de 2016.

Análisis de la conducta sistemática y reiterada de la Clínica Colsanitas:

8. Un incumplimiento en el tiempo (Prolongado, de más de seis meses) y reiterado (a pesar de dos órdenes judiciales, la primera en la audiencia inicial y la segunda mediante auto del 6 de diciembre) es prueba indiciaria suficiente para afirmar que la conducta de la entidad demandada es dilatoria del proceso y entorpece la práctica de la prueba pericial, generando riesgos de pérdida de competencia para el despacho, con la consecuente dilación adicional del proceso, con lo cual se afectan derechos fundamentales (Administración de Justicia y restablecimiento de derechos por vía de la responsabilidad civil) de una menor de edad discapacitada y en condición de vulnerabilidad.
9. A pesar de no existir prueba concluyente de que la conducta sea dolosa; el incumplimiento sistemático, sí es prueba de una conducta negligente frente al proceso judicial (Culpa Grave), que no puede ser tolerada y que no puede en forma adicional, perjudicar el curso normal del proceso por una eventual pérdida de competencia generada por el demandado Clínica Colsanitas.

SOLICITUD ADICIONAL:

En virtud a las consideraciones expuestas, en forma adicional al traslado de la prueba pericial que se aportó el 26 de octubre de 2023 y se aporta nuevamente como anexo al presente memorial, solicito:

- Se valore la conducta negligente de la Clínica Colsanitas y de aplicación al parágrafo segundo del artículo 233 del C.G.P. en concordancia con el artículo 241 y 242 del C.G.P.

Artículo 233 del C.G.P. Deber de Colaboración de las Partes

Las partes tienen el deber de colaborar con el perito, de facilitarle los datos, las cosas y el acceso a los lugares necesarios para el desempeño de su cargo; si alguno no lo hiciere se hará constar así en el dictamen y el juez apreciará tal conducta como indicio en su contra.

Si alguna de las partes impide la práctica del dictamen, se presumirán ciertos los hechos susceptibles de confesión que la otra parte pretenda demostrar con el dictamen y se le impondrá multa de cinco (5) a diez (10) salarios mínimos mensuales.

PARÁGRAFO. El juez deberá tener en cuenta las razones que las partes aduzcan para justificar su negativa a facilitar datos, cosas o acceso a los lugares, cuando lo pedido no se relacione con la materia del litigio o cuando la solicitud implique vulneración o amenaza de un derecho propio o de un tercero.



Teniendo en cuenta, en forma adicional a las consideraciones expuestas, que:

La Clínica Colsanitas S.A. **NO HA CUMPLIDO CON LA SOLICITUD DE APORTAR LA HISTORIA CLÍNICA COMPLETA DE ANA SOFÍA Menco**, tal como se decretó y solicitó en la demanda.

A pesar de indicar como excusa, que el incumplimiento inicial fue un error involuntario en la carga de información, la nueva historia clínica aportada en fecha 18 de diciembre de 2023 no cumple con la orden judicial derivada del decreto de pruebas de fecha 5 de junio de 2023; mucho menos con los requisitos de integralidad exigidos frente a las historias clínicas.

En la demanda y en audiencia inicial se requirió de manera expresa la entrega de la historia clínica integral de NORLY YAMILE VALENCIA MUÑOZ Y de la "HIJA DE NORLY YAMILE VALENCIA MUÑOZ" (ANA SOFIA Menco VALENCIA) correspondiente a agosto y septiembre del año 2016 (23 de agosto al 2 de septiembre), especificando en la historia clínica detalles como la fecha y hora de registro, el responsable, y otros elementos importantes de las historias clínicas. Esta solicitud incluía todos los registros, tales como notas de enfermería, órdenes de medicamentos, registros de transfusión de sangre, fototerapia, documentos administrativos e historial de ingreso, triage, resultados de laboratorios clínicos e imágenes diagnósticas, así como evoluciones y registros médicos, órdenes médicas y cualquier otro documento clínico y administrativo relevante para el periodo mencionado.

Lamentablemente, la Clínica Colsanitas S.A. no ha cumplido con esta orden judicial, motivo por el cual se debe dar aplicación al artículo 233 del C.G.P. en concordancia con los artículos 241 y 242 del C.G.P.

Por último, respetuosamente como parte de mi solicitud de impulso procesal; con el fin de evitar consecuencias procesales generadas por el actuar negligente de la parte demandada clínica Colsanitas; que tras el traslado inmediato del dictamen pericial; se fije en el mismo auto fecha para la audiencia de instrucción y juzgamiento (Artículo 373 del C.G.P) en un término no superior a tres meses, con el fin evitar la pérdida de competencia del juzgado.

Durante este periodo de tiempo, perfectamente se puede presentar y controvertir el dictamen pericial (incluso contemplando la posibilidad de otorgar a los demandados un término no menos a 20 días hábiles -en caso que lo soliciten- para aportar un dictamen pericial de parte; y, realizar su respectivo traslado.

Cordialmente,



IVÁN SINESIO GÓMEZ MORAD
C.C. No. 79.942.072
T.P. No. 131.474 del C.S. de la Judicatura.

Anexo: Copia dictamen pericial en 18 folios y bibliografía del mismo.

24 de octubre de 2023

Sr. Abogado
IVÁN SINESIO GÓMEZ MORAD
Apoderado Judicial
E. S. D.

Ref. CONCEPTO PERICIAL MÉDICO.
Especialidad Médica: Pediatría

I. MOTIVO DE LA PERITACIÓN.

Peritaje realizado por solicitud del abogado Dr. **IVÁN SINESIO GÓMEZ MORAD**, quien funge como apoderado judicial del extremo activo, quien acompaña dicha solicitud con un cuestionario de trece (13) preguntas para que le diéramos respuesta.

Tema objeto: kernicterus

Por tratarse de un recién nacido con condición de prematuridad y con el antecedente que su hermano había presentado ictericia neonatal que requirió de manejo con fototerapia, éste neonato tenía riesgo para hacer una hiperbilirrubinemia severa

II. DOCUMENTOS RECIBIDOS Y ANALIZADOS.

2016 octubre 17 registro triage.
2016 octubre 07 registro medico.
2017 febrero 02 registro triage.
2017 febrero 22 registro medico.
2017 febrero 02 registro medico.
2017 febrero 22 registro triage.
2018 febrero 27 registro medico.
2018 febrero 27 registro triage.
2018 febrero 28 registro manual- consentimientos.
2018 febrero 28 registro enfermería.

2018 febrero 28 registro manual-recomendacion de egreso.

2018 febrero 28 registro manual-escala de caidas.

2018 febrero 28 registro manual-admision.

2018 febrero 28 registro manual-referencias.

2018 febrero 28 registro medico.

III. TÉCNICA EMPLEADA PARA LA PERITACION.

Análisis de los documentos allegados para estudio aplicando los conocimientos propios del médico especialista en pediatría, con experticia e idoneidad con el manejo del lactante mayor que por ende, es competente profesionalmente e idóneo - experto para versar sobre el caso en particular.

Revisión de la literatura con MBE sobre el tema y campo de observación, esto para la data de la atención en infecciones respiratorias de los lactantes, su enfoque diagnóstico y terapéutico.

Elaboración de informe escrito conforme lo requerido por el Código General del Proceso, en tanto los elementos de forma y de contenido mínimos que ha de contener.

IDONEIDAD Y EXPERIENCIA DEL PERITO

DATOS PERSONALES

CARLOS ALBERTO ARIAS VARGAS

CC: 92'515.022

Nacionalidad: Colombiano

Lugar de Nacimiento: Sincelejo, Sucre.

Fecha de Nacimiento: 06 de diciembre de 1970.

Dirección: Km 9 vía Siberia a Tenjo, Parcelación Llano Grande, casa 57.

Celular: 3002141987

e-mail: carlosarias1270@hotmail.com

PERFIL PROFESIONAL:

Médico Cirujano especialista en Pediatría, experiencia en Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Experiencia administrativa y de coordinación de Unidades de Cuidados Intensivos.

Como Perito, actuando como PAR Académico y coordinador médico de los peritajes de la especialidad médica de pediatría con la Asociación Colombiana de Peritos Médicos.

EXPERIENCIA LABORAL

ASCOPEM.

Cargo: Perito ponente y coordinador médico de la elaboración pericial en la especialidad médica de pediatría

Funciones: Elaborar peritajes en la especialidad médica de pediatría. Revisar y proponer ajustes a los peritajes que presentan los peritos médicos especialistas en pediatría. Asistir y los elaborados por sus PARES académicos.

Entidad: Centro Policlínico del Olaya – Bogotá

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Pediátricos.

Duración: Desde noviembre de 2002, hasta enero de 2006

Funciones: atención del paciente pediátrico en estado crítico.

Entidad: Centro Policlínico del Olaya – Bogotá

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Neonatales.

Duración: Desde noviembre de 2002, hasta enero de 2006

Funciones: atención del paciente neonatal en estado crítico.

Entidad: Hospital de Occidente de Kennedy – Bogotá

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Pediátricos.

Duración: Desde diciembre de 2002, hasta enero de 2006

Funciones: atención del paciente Pediátrico en estado crítico.

Entidad: Clínica Candelaria – Bogotá

Cargo: Coordinador Cuidados Intensivos Pediátricos.

Duración: 01/10/2007, hasta enero de 2009.

Funciones: atención del paciente Pediátrico en estado crítico.

Entidad: Clínica Hospital San Rafael – Bogotá

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Pediátricos.

Duración: Desde 2008 a 2009

Funciones: atención del paciente pediátrico en estado crítico.

Entidad: Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt – Bogotá

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Pediátricos.

Duración: 2004 a 2005.

Funciones: atención del paciente pediátrico en estado crítico.

Entidad: ASPES – Sincelejo, Sucre. Hospital Universitario de Sincelejo.

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Neonatales.

Duración: Desde 2006 hasta 2007

Funciones: atención del paciente Neonatal en estado crítico.

Entidad: SASMES S. A. S. – E. S. E. HOSPITAL SAN RAFAEL, FACATATIVA.

Cargo: Pediatra Cuidados Intensivos Neonatales.

Duración: Desde agosto de 2008, hasta la fecha.

Funciones: Coordinador, representante legal, atención del paciente Neonatal en estado crítico.

FORMACION ACADEMICA

Especialista en Pediatría – Pontificia Universidad Javeriana – 19/09/2002.

Médico y Cirujano General – Universidad de Cartagena – 13/09/1996.

FORMACION COMPLEMENTARIA

Terapia Neural – Universidad Nacional de Colombia – marzo 2005

CONFERENCIAS

Ponente y coordinador de taller de reanimación neonatal en el Hospital San Rafael de Facatativá.

Ponente en capacitación de técnica madre canguro en jornadas de Comunidades aprendientes en el Hospital San Rafael de Facatativá.

Ponente en temas de pediatría en jornadas pediátricas Sociedad Colombiana de Pediatría, capítulo Sucre.

La información relativa a la experiencia profesional y títulos académicos, asistencia a diplomados, seminarios, talleres y eventos propios de la especialidad de pediatría, se precisa en el anexo de la hoja de vida del Dr. Carlos Alberto Arias, misma que se anexa al presente dictamen.

Respecto de la Asociación Colombiana de Peritos Médicos y su actividad pericial, hemos de precisar lo siguiente:

- Es una organización científico gremial médica
- Acopia profesionales médicos especializados en diferentes áreas del saber médico y profesionales médicos no especializados
- Una de sus principales actividades es la producción pericial, actividad que realiza a partir de médicos adscritos, con perfiles y competencias específicas
- Nuestros médicos y sin excepción, están vigentes en su práctica profesional y a nuestra solicitud actúan como peritos, Hemos de explicitar aquí que nuestros profesionales médicos especializados y sub- especializados no hacen parte de los "listados de Auxiliares de la Justicia" de los que otrora se valían los Jueces, bien en lo penal, en lo administrativo o en lo civil.
- Nuestra organización médica, científico- gremial por su naturaleza misma y por congrega profesionales médicos especializados en diferentes áreas del saber médico, en este caso en la especialidad de pediatría, y en virtud del **artículo 227 del CGP** que en su segundo párrafo reza...."**el dictamen deberá ser emitido por institución o personal especializado**" (no especializada en dictámenes periciales sino en la especialidad del objeto y materia del dictamen) , está *per sé* legitimada para emitir tal dictamen pericial de parte.
- En el acápite de "firmas", hallaran Ud. (s) las firmas del médico especialista- perito ponente- y por políticas de nuestra organización, hallarán también las firmas de los colegas médicos que en Comité de Ponencia, conocieron del peritaje y previo a su nacimiento a la vida jurídica- como documento- procuraron cambios pertinentes en la forma como se expresan los contenidos y otros, también de forma, relativos a lo normado para éstos escritos.

V. JURAMENTO

Manifiesto bajo juramento, que se entiende prestado con la firma de este documento, que no me encuentro incurso en ninguna de las causales de impedimento para actuar

como perito en el respectivo proceso, acepto el régimen jurídico de auxiliares de la justicia, que poseo la formación académica y experticia profesional para rendir esta opinión pericial. No tengo ningún grado de consanguinidad o parentesco con ninguna de las partes inmersas en este proceso.

De igual forma manifiesto bajo juramento que he actuado leal y fielmente en el desempeño de esta labor, que la opinión pericial que me permito rendir corresponde a mi real convicción profesional, experiencia, con objetividad e imparcialidad en todos mis actos, sin injerencia de ninguna de las partes.

VI. CUESTIONARIO

Previo a dar respuesta a las preguntas Se trata de un paciente recién nacido, hijo de madre con segunda gestación, con un periodo intergenésico de 7 años, que ingresa por urgencias con pre- eclampsia con criterios de severidad, ocurriendo y de forma eutócica parto vaginal con adaptación espontánea con peso 2400 gr. Queda el recién nacido en alojamiento conjunto por la pre- eclampsia materna, en su evolución se documenta, de forma aislada, condición de ictericia leve y le es dado de alta hospitalaria a los tres (3) días.

El paciente re- ingresa hasta el décimo día y no en el contexto del Plan Canguro (al segundo día de nacido) o conforme a norma técnica de atención, y a su reingreso se halla paciente hiperbilirrubinémico y con academia metabólica severa y con requerimiento de exanguinotransfusión, cual le practican y así controlan parcialmente la hiperbilirrubinemia, cual evoluciona hasta el deterioro del paciente.

RESPUESTAS

1. De acuerdo a la historia clínica de Ana Sofía Menco, ¿qué lesiones o secuelas presenta? ¿Y, cual es la causa de las mismas?

Ana Sofía Menco presenta retraso global del neurodesarrollo, con diagnostico sindromático de enfermedad motriz tipo discinetica espastica con compromiso neurosensorial, hipoacusia neurosensorial bilateral severa, secundaria a ecefalopatía por bilirrubinas, causada por niveles muy altos de bilirrubinas en el periodo neonatal.

2. De acuerdo a la Historia Clínica, Ana Sofía presenta diagnóstico de "secuelas de Kernicterus". ¿Por favor indíquenos en qué consiste esta enfermedad y porque se presenta?

Kernicterus, es un término utilizado para describir los depósitos del pigmento amarillo en los núcleos basales del sistema nervioso central (SNC), (globo pálido, putamen hipocampus entre otros) observados en cortes anatomopatológicos de neonatos fallecidos con hiperbilirrubinemia severa . El término kernicterus fue acuñado en 1904 por Schmoll, quien utilizó el vocablo de Kernic (ictericia nuclear) para describir los hallazgos post mórten en recién nacidos a término (1).

El kernicterus es la secuela más importante de la encefalopatía bilirrubínica. Es una enfermedad devastadora, una entidad previsible y la condición crónica de la encefalopatía por bilirrubinas, la cual se asocia a alta morbilidad y mortalidad. Los pacientes que sobreviven, un gran porcentaje de ellos, presentan característicamente parálisis cerebral coreoatetósica, oftalmoplejía, hipoacusia neurosensorial, displasia del esmalte dental y déficit cognitivo. (2)

El cuadro clínico es variable y los síntomas son progresivos en el recién nacido a término con pobre succión, tono muscular fluctuante de hipotonía a tono normal y, posteriormente, hipertonía, llanto agudo (tonalidad alta), posición de opistótonos, ojos en sol poniente, convulsiones tónicas o clónicas generalizadas y, en algunos casos, muerte. En el recién nacido a término, la encefalopatía puede iniciarse del segundo al quinto día de nacido, y, en el recién nacido pretérmino, los síntomas se pueden presentar hasta el séptimo día de nacido.

En la fase aguda se identifican tres formas

Fase 1: (dos primeros días) el recién nacido presenta pobre succión, hipotonía variable y cambiante, alteración del estado de conciencia y, en algunas ocasiones, convulsiones.

Fase 2: (mitad de la primera semana) aumento del tono muscular en músculos extensores que conllevan a la postura de opistótonos e incremento de la temperatura.

Fase 3: (después de la primera semana) hipertonía y convulsiones.

La forma crónica se presenta a partir de los primeros meses hasta el año de edad, se evidencia hipotonía con hiperreflexia músculo-tendinosa, retardo en el desarrollo psicomotor y reflejos tónicos cervicales presentes.

Después del primer año, se comprueba trastorno de los movimientos con manifestación de movimientos coreoatetósicos distales, distonía, balismo, temblores distales, oftalmoplejía, ojos en sol poniente, y se puede observar sordera neurosensorial. (2)

3. ¿Cuáles son los factores de riesgo que describe la literatura médica, para que un recién nacido pueda desarrollar hiperbilirrubinemia severa? ¿Cuáles de estos factores de riesgo presentaba Ana Sofía Menco, de acuerdo a la Historia Clínica?

La guía de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) y la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) concluyen que la combinación de una medición precoz de bilirrubina con la evaluación de los factores de riesgo clínico constituye un fuerte predictor para hiperbilirrubinemia, a pesar de la falta de evidencia de que esta estrategia reduzca kernicterus. (3)

La identificación precoz de los niños con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa tiene una importancia clave en su prevención. La guía NICE encuentra evidencia en 4 factores de riesgo:

- a. EG <38 semanas.
- b. Hermano previo con ictericia que requirió fototerapia.
- c. LM exclusiva.
- d. Ictericia en las primeras 24h de vida.

En ausencia de enfermedad hemolítica, la EG del RN es el factor de riesgo clínico individual más importante.(4)

La Academia Americana de Pediatría establece también factores de riesgo para neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia⁴, que son usados en la toma de decisiones terapéuticas.

Riesgo según paciente	Horas de vida							
	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	96 h	≥120 h
Bajo	9	12	14	15	17	18	20	21
Intermedio	8	10	12	13	15	16	17	18
Alto	6	8	9	11	12	13	14	15

Pacientes de bajo riesgo: EG ≥ 38 semanas y sin patología asociada.

Pacientes de riesgo intermedio: EG ≥ 38 +factores de riesgo de neurotoxicidad o 35-37+6 sin patología asociada.

Pacientes de riesgo alto: 35-37+6 con factores de riesgo de neurotoxicidad. Factores de riesgo de neurotoxicidad: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfixia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina $< 3\text{g/dl}$.
(5)

Recomendaciones(5)

Se debe llevar a cabo, en todo Recien Nacido, una evaluación del riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia antes del alta. Esta evaluación es particularmente importante en los niños dados de alta antes de las 72h de vida (recomendación I).

Todos los hospitales deben proporcionar información verbal y escrita a los padres en el momento del alta, que incluya una explicación de la ictericia y cómo debe ser monitorizada (recomendación I).

Todos los RN deben ser examinados por un profesional sanitario en los primeros días tras el alta para evaluar su bienestar y la presencia de ictericia. El momento y localización de la evaluación será determinado por la duración de la estancia en la maternidad y la existencia de factores de riesgo para hiperbilirrubinemia (recomendación I).

Todo RN dado de alta antes de las 24h de edad debería ser revisado en las siguientes 24h (recomendación I).

Si la concentración de BTS pre-alta no requiere intervención inmediata, se debe registrar su valor, el momento en que es obtenida, y la zona de riesgo, proporcionando una copia a los padres. El seguimiento debe ser individualizado en función de la evaluación del riesgo (recomendación I).

Una concentración de bilirrubinas consistente con riesgo elevado debería conducir a una mayor vigilancia, con seguimiento en las siguientes 24 a 48h y un bajo umbral para realizar control de bilirrubinas o BTc (recomendación I).

Para algunos Recien Nacido dados de alta antes de las 48h, pueden ser necesarias 2 visitas de seguimiento, la primera entre las 24 y 72h, y la segunda entre las 72 y 120h (recomendación I).

Si no se puede garantizar un adecuado seguimiento en presencia de riesgo elevado, puede ser necesario retrasar el alta hasta que este pueda ser asegurado o haya pasado el período de mayor riesgo (72-96h) (recomendación I).

En el caso de isoimmunización, estos pacientes tienen riesgo de anemia severa tardía. Se recomienda control de hemoglobina después de 2 semanas si esta era baja al alta y a las 4 semanas si era normal (nivel de evidencia 5, recomendación I).

De acuerdo a las historia clínica allegada de Ana Sofía Menco, tenía claramente los factores de riesgos indicados en la guía NICE para presentar hiperbilirrubinemia severa como son la prematuridad (36 semanas), lactancia materna exclusiva y hermano anterior con ictericia que requirió fototerapia; lo cual según las recomendaciones de las guías vigentes a la fecha de los hechos, debió tener niveles de bilirrubinas tempranos y seguimiento estricto clínico y paraclínico.

4. Por favor indique si en la historia clínica prenatal o en la historia clínica de las primeras valoraciones de la menor Ana Sofía Menco (tres días después del nacimiento, antes de dar salida de la clínica, después de nacer) se tuvo en cuenta o se registró la existencia del factor de riesgo para hiperbilirrubinemia severa del antecedente de un hermano con hiperbilirrubinemia que requirió fototerapia?

En los folios allegados de la historia de Ana Sofía Menco, no se establecen los factores de riesgo, antes mencionados, que de haberse establecido y obrado en consecuencia con las guías, se hubiese aumentado la vigilancia y seguimiento paraclínico.

5. ¿Cuáles son las medidas, de acuerdo a la literatura médica que se deben tener en cuenta para prevenir casos de hiperbilirrubinemia severa y/o el desarrollo de kernícterus en los recién nacidos?

Los principales factores de riesgo recomendados en la literatura y a la vez identificados en la menor Ana Sofía Menco: edad gestacional menor a 38 semanas, hermano previo con ictericia que requirió fototerapia, lactancia materna exclusiva, dirigen las siguientes acciones:

Todos los hospitales deben proporcionar información verbal y escrita a los padres en el momento del alta, que incluya una explicación de la ictericia y cómo debe ser monitorizada (recomendación I).

Todos los RN deben ser examinados por un profesional sanitario en los primeros días tras el alta para evaluar su bienestar y la presencia de ictericia. (recomendación I).

Todo RN dado de alta antes de las 24h de edad debería ser revisado en las siguientes 24h (recomendación I).

Si la concentración de bilirrubina pre-alta no requiere intervención inmediata, se debe registrar su valor, el momento en que es obtenida, y la zona de riesgo, proporcionando una copia a los padres. El seguimiento debe ser individualizado en función de la evaluación del riesgo (recomendación I).

Una concentración de bilirrubinas consistente con riesgo elevado debería conducir a una mayor vigilancia, con seguimiento en las siguientes 24 a 48h y un bajo umbral para realizar control de bilirrubinas o BTc (recomendación I).

Para algunos RN dados de alta antes de las 48h, pueden ser necesarias 2 visitas de seguimiento, la primera entre las 24 y 72h, y la segunda entre las 72 y 120h (recomendación I).

Si no se puede garantizar un adecuado seguimiento en presencia de riesgo elevado, puede ser necesario retrasar el alta hasta que este pueda ser asegurado o haya pasado el período de mayor riesgo (72-96h) (recomendación I).

En el caso de isoimmunización, estos pacientes tienen riesgo de anemia severa tardía. Se recomienda control de hemoglobina después de 2 semanas si esta era baja al alta y a las 4 semanas si era normal (nivel de evidencia 5, recomendación I).(5)

No se aprecia en los documentos, niveles de bilirrubinas previos al alta, ni las recomendaciones escritas referentes a la identificación y monitoreo de la ictericia; se evidencia control en las primeras 72 horas, describen ictericia grado I, sin toma de bilirrubinas para diagnóstico y seguimiento, ante el riesgo alto identificado en esta paciente.

6. Porque las guías de manejo de Colombia del recién nacido sano, indican que la observación directa de la piel del recién nacido, no es un método confiable para evaluar la presencia y severidad de ictericia neonatal? (6)

5.7.3.1. Pregunta

En recién nacidos sin factores de riesgo, ¿cuál es la presentación clínica (áreas del cuerpo con ictericia, intensidad de la ictericia) que se asocia con mayor riesgo de necesidad de tratamiento, niveles patológicos de bilirrubina y niveles tóxicos de bilirrubina?

5.7.3.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia muestra que no hay una buena correlación entre la distribución e intensidad de la ictericia y en piel y mucosas visibles en el examen físico del recién nacido y los niveles sanguíneos de bilirrubina. La ausencia de ictericia suele asociarse con valores bajos o normales de bilirrubinas séricas.

5.7.3.3. Recomendación 28.A. Se recomienda evaluar la presencia de tinte icterico en todos los encuentros con el personal médico durante el período neonatal. Si se encuentra ictericia se debe documentar su intensidad y extensión. Cuando hay ictericia después de las 24 horas, se debe investigar la presencia de factores de riesgo. Se debe considerar la santificación de los niveles de bilirrubina sérica.

Calidad de la evidencia: Muy baja ~~⊕~~ Recomendación fuerte a favor de la intervención

Indican que que no hay una buena correlación entre la distribución e intensidad de la ictericia y en piel y mucosas visibles en el examen físico, por lo tanto debe hacer búsqueda permanente de ictericia y de identificarse, se deben establecer factores de riesgo y si estos están presentes como en el caso de la niña Ana Sofía Menco, se deben tomar niveles de bilirrubinas para establecer o no la intervención y seguimiento.

7. Teniendo en cuenta los antecedentes y factores de riesgo que presentaba Ana Sofía Menco, tras el nacimiento y la presencia de ictericia (De acuerdo al registro médico del día 25 de agosto a las 9 a.m) y la poca confiabilidad de la observación directa de la piel para determinar severidad de ictericia o de hiperbilirrubinemia, porque motivo estaba indicado tomar bilirrubinas a Ana Sofía Menco antes del egreso?

Lo primero a tener en cuenta es que no hay una buena correlacion entre la distribución e intensidad de la ictericia y en piel y mucosas visibles en el examen físico. Segundo ante factores de riesgo, como los presentados por la menor Ana Sofía Menco, se recomienda tomar niveles de bilirrubinas para establecer intervenciones y/o seguimiento.

8. Porque motivo, es importante detectar oportunamente el aumento de las bilirrubinas y determinar oportunamente la severidad del mismo? Y, si esta conducta con el fin de brindar tratamiento oportuno, ayuda a prevenir la aparición de Kernícterus?

Las recomendaciones de las guías vigentes a la fecha y las actuales dan prelación a la búsqueda de factores de riesgo e identificación temprana de ictericia, seguimiento

oportuno ya que el inicio temprano de tratamiento, inicialmente con fototerapia y según los niveles, una exanguinotransfusión, antes de aparición de la encefalopatía aguda por bilirrubinas, puede prevenir el kernícterus.

9. Cual es el peligro para un recién nacido de presentar Bilirrubinas de 37,2 a los 5 o 6 días de vida?

Niveles tan altos de bilirrubinas, casi con seguridad llevan a encefalopatía y daño neurológico permanente de grado variable según cada paciente.

El riesgo de kernícterus en neonatos con bilirrubina > 25 mg/dl es de 1 /17,6, en Canadá y de 1 en 16,2 en Dinamarca. En cambio el riesgo en neonatos con (30,31) valores mayores a 30 mg /dl, es de 1 en 7. Aparte de los niveles de bilirrubinas, existen otros factores biológicos, que estarían implicados en la patogenia .

Otras condiciones clínicas que pueden incrementar la vulnerabilidad a la neurotoxicidad, como la sepsis neonatal, la deshidratación y la enfermedad hemolíticas, la hipoalbuminemia acidosis metabólica, la asfixia perinatal y algunas enfermedades genéticas con trastornos del metabolismo de la bilirrubina como el Crigler Najer Tipo I y II (UGT1 y UGTII deficiencias de la uridil amino trasglutaminasa), la deficiencia de (34,35) la G6PD (Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) (7)

10. Si el motivo de consulta es ictericia severa y se sospecha hiperbilirrubinemia severa, esta situación clínica es una urgencia? Cual debe ser la conducta inmediata?

En todos los casos, la fototerapia disminuye la progresión a hiperbilirrubinemia grave en RN con hiperbilirrubinemia moderada (nivel evidencia 1a). (5)

Todo Recién Nacido con ictericia y signos clínicos de encefalopatía aguda por bilirrubina debe recibir de forma inmediata una Exanguino Transfusión, aunque la bilirrubina esté disminuyendo (nivel de evidencia 4, recomendación I). (8)

Por lo tanto a penas tengamos diagnóstico de hiperbilirrubinemia severa con criterios de encefalopatía, debe iniciar fototerapia intensiva y proceder lo mas rapido posible, dependiendo de la disponibilidad de la sangre, a la realización de exanguino transfusion.

11. Considera adecuado que tras el ingreso el 29 de agosto de 2016, a las 10 a.m., de la paciente Ana Sofía Menco, por Ictericia Severa:

11.1. Que los resultados de las bilirrubinas solamente se revisen por el Pediatra o residente de Pediatría, hasta las 2 p.m.?

Considero inoportunidad en el tiempo del diagnóstico 4 horas despues.

11.2. Que solamente se realice exanguinotransfusión hasta las 10 pm

La realización de exanguino transfusion 8 a 12 horas despues de definida la severidad, es tardía.

Sin embargo es de anotar que niveles de bilirrubina tan altos al ingreso, como bilirrubinas de 37 mg/dl, muy probablemente ya habian establecido daño neurológico.

12. ¿Cuáles son las indicaciones de exanguinotransfusión?

La Academia Americana de Pediatría establece las Indicaciones de exanguinotransfusión en RN de 35 o más semanas de gestación:

Se debe practicar una exanguinotransfusión cuando la concentración de bilirrubinas exceda el valor indicado en la casilla correspondiente (valores expresados en mg/dl).

Pacientes de bajo riesgo: EG $\geq$ 38 semanas y sin patología asociada.

Pacientes de riesgo intermedio: EG $\geq$ 38+factores de riesgo o 35-37+6 sin patología asociada.

Pacientes de riesgo alto: 35-37+6 con factores de riesgo.

Factores de riesgo: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfixia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina $<3\text{g/dl}$. La indicación dentro de las primeras 24h es incierta y varía en función de las circunstancias clínicas y la respuesta a la fototerapia.

Riesgo según paciente	Horas de vida						
	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	84 h	96 h
Bajo	19	21	22	23	24	25	25
Intermedio	17	18	19	20	21	22	23
Alto	15	16	17	18	18	19	19

Recomendaciones para realización de exanguinotransfusión:

Todo Recien Nacido con ictericia y signos clínicos de encefalopatía aguda por bilirrubina debe recibir de forma inmediata una Exanguino Transfusión, aunque la bilirrubinas estén disminuyendo (nivel de evidencia 4, recomendación I). (5)

Se conjugan en esta decisión los niveles de bilirrubinas según factores de riesgos establecidos por la Academia Americana de Pediatra y la presencia de encefalopatía.

13. En el caso de Ana Sofía Menco, cuales son los errores de conducta que se presentaron en la atención en salud, entre el 23 y el 30 de agosto, que pudieron incidir en la presencia del Kernícterus?

Según los registros analizados, se evidencia no adherencia a guías y protocolos vigentes a la fecha de hechos.

No se establecieron los factores de riesgos y por ende no se llevaron a cavo las actuaciones, según las recomendaciones para un diagnostico temprano, solicitando bilirrubinas pre alta, ni al tercer día al notar ictericia. Además un inicio tardía de las intervenciones, una vez establecido el diagnostico y su severidad.

VIII. CONCLUSION

Ana Sofía Menco nació pretermino de 36 semanas, fruto segunda gestación, parto vía vaginal, con adaptación espontánea; peso al nacer 2460 grs y talla 47 cms. Alimentación con lactancia materna exclusiva familiares. Madre con hemoclasificación B positivo, neonato O positivo, sin incompatibilidad.

En valoración del recién nacido del día 25/08/2023 a las 09:00 horas, notan ictericia, clasifican como grado I sin cuantificación de niveles, los cuales no tienen una adecuada correlación,

Egreso a casa con la madre el 26/08/2023, recibiendo lactancia materna exclusiva, seguimiento en el programa canguro e indicaciones de solterapia. El documento no es legible sobre la presencia o no de ictericia.

Consulta por ictericia el 02 de septiembre de 2016 a las 19:50 con 10 días de nacida. Toman bilirrubinas con niveles de 37.2 mg/dl la total y 36.16 mg/dl la indirecta, rango para exanguino transfusión.

Se evidencia falla en aplicación de guías y protocolos para establecer factores de riesgo como los evidenciados en la paciente, como son la prematuridad, hermano anterior tratado con fototerapia por ictericia, paciente al egreso con ictericia, la cual no fue cuantificada, ni recibió el oportuno seguimiento después del egreso, consultando la madre por urgencias según documentos allegados 10 días después con niveles de bilirrubinas muy altos, deshidratación y acidemia metabólica severa producto probable de esta deshidratación.

El daño neurológico actual establecido por diferentes especialidades del área de neurología, tiene una relación directa con los niveles de bilirrubina encontrados en Ana Sofía Menco y favorecido por deshidratación y acidemia metabólica, que de haber tenido el oportuno seguimiento, se pudo haber evitado.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanism of bilirubin induced CNS injury in newborns. Neuromolecular Med. 2006;8:513-29.

2. Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanism of bilirubin induced CNS injury in newborns. Neuromolecular Med. 2006;8:513-29.
3. ESPINOSA, Eugenia. El kernicterus: un viejo diagnóstico y nuevas preocupaciones. Universidad Militar Nueva Granada, 2010.
4. MENDIETA AMPUERO, Jaime Vladimir. Impacto en la morbilidad neonatal temprana mediante la aplicación de la cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables en el Hospital Municipal Modelo Corea, Ciudad de El Alto 2013. Tesis Doctoral.
5. AMÓS, Raquel C.; JACOB, Ana; LEITH, Wynne. Ictericia en recién nacidos menores de 28 días: guía NICE 2016 (CG98). Archivos de enfermedades en la infancia: educación y práctica , 2017, vol. 102, nº 4, pág. 207-209.
6. SÁNCHEZ-GABRIEL, María Dolores Sánchez-Redondo, 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. En Anales de pediatría. Elsevier Doyma, 2017. p. 294. e1-294. e8.
7. Guía de práctica clínica del recién nacido sano del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia del año 2013.
8. Hansen TWR. Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. Dev Med Child Neurol. 2011;53(Suppl.4):24-28.
9. NIFHAC, Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. 2010.

IX. INFORMACION DEL PERITO

Numeral	
1	CARLOS ALBERTO ARIAS CC: 92 ´ 515.022 de Sincelejo, Sucre.
2	KM 9 vía Siberia a Tenjo, Parcelación Llano Grande, casa 57. Cel. 3002141987. Email: carlosarias1270@hotmail.com
3	MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA



4	TENGO ESTUDIOS RELACIONADAS CON LA MATERIA DEL PERITAJE EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS
5	NO HE SIDO DESIGNADO ANTERIORMENTE COMO PERITO.
6	NO HE SIDO DESIGNADO EN PROCESOS EN CURSO POR EL MISMA PARTE O POR EL MISMO APODERADO DE LA PARTE.
7	NO ME ENCUENTRO INCURSO EN LAS CAUSALES CONTEMPLADAS EN EL ARTÍCULO 50 DEL CÓDIGO GENERAL DEL PROCESO.
8	NO APLICA.
9.	NO APLICA.
10	EN ESTE MISMO ESCRITO SE RELACIONAN Y ADJUNTAN LOS DOCUMENTOS UTILIZADOS PARA LA ELABORACIÓN DEL DICTAMEN.

ANEXOS.

SOPORTES DE HOJA DE VIDA DEL PERITO. Se anexa Hoja de Vida del Dr. CARLOS ALBERTO ARIAS, junto con sus soportes

X. FIRMAS

CARLOS ALBERTO ARIAS
Md. Ponente.
Especialista en Pediatría

Participaron del comité donde se presentó la ponencia

JORGE FERNANDO ARANGO OSPINA Md.
PRESIDENTE ASCOPEM

EDISSON MARIN QUIROGA. Md.
VICEPRESIDENTE ASCOPEM

REVIEW ARTICLE

Kernicterus and the Molecular Mechanisms of Bilirubin-Induced CNS Injury in Newborns

*Jon F. Watchko**

Division of Newborn Medicine, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Magee-Womens Research Institute, Pittsburgh, PA

Received January 12, 2006; Accepted February 2, 2006

Abstract

Kernicterus is a devastating, chronic disabling neurological disorder whose central nervous system (CNS) sequelae reflect both a predilection of bilirubin toxicity for neurons (rather than glial cells) and the regional topography of bilirubin-induced neuronal injury that is characterized by prominent basal ganglia, cochlear, and oculomotor nuclei involvement. The molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal cell injury, although incompletely understood, likely reflects the untoward effects of hazardous unconjugated bilirubin concentrations on plasma, mitochondrial, and/or endoplasmic reticulum (ER) membranes. These membrane perturbations, in turn, might lead to the genesis of neuronal excitotoxicity, mitochondrial energy failure, or increased intracellular calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$. These three phenomena are likely to be linked spatially and temporally in the pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury.

Downstream events triggered by increased $[Ca^{2+}]_i$ may include, among others, the activation of proteolytic enzymes, apoptotic pathways, and/or necrosis, the individual occurrence of which is likely a function of the degree and duration of bilirubin exposure. A recent study demonstrates the activation of mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways by bilirubin heralding a degree of complexity regarding the molecular mechanism(s) of bilirubin-induced neurotoxicity not previously appreciated. There remains, however, a paucity of data regarding specific effects of bilirubin on intracellular signaling and cell death pathways, particularly in vivo. An enhanced understanding of the molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury will lead to the identification of potential novel interventional strategies to protect the CNS against kernicterus.

doi: 10.1385/NMM:8:4:513

Index Entries: Apoptosis; bilirubin; excitotoxic injury; kernicterus; necrosis; neurotoxicity.

*Author to whom all correspondence and reprint requests should be addressed. E-mail: jwatchko@mail.magee.edu

Introduction

Kernicterus is a devastating, chronic, disabling, neurological disorder classically characterized by the following clinical tetrad:

1. Choreoathetoid cerebral palsy.
2. High-frequency central neural hearing loss.
3. Palsy of vertical gaze.
4. Dental enamel hypoplasia, resulting from bilirubin-induced cell toxicity (Byers et al., 1955; Perlstein, 1960; Watchko, 2000a).

The central nervous system (CNS) sequelae reflect both a predilection of bilirubin toxicity for neurons (rather than glial cells) (Notter and Kendig, 1986), and the regional topography of bilirubin-induced neuronal injury that is characterized by prominent basal ganglia, cochlear, and oculomotor nuclei involvement (Ahdab-Barmada, 1983, 2000; Ahdab-Barmada and Moossy, 1984). As originally described in the context of severe hyperbilirubinemia secondary to Rh hemolytic disease (Evans and Polani, 1950; Vaughan et al., 1950), kernicterus has also been reported in other hemolytic conditions (e.g., hereditary spherocytosis and pyruvate kinase deficiency [Watchko, 2000b]), G6PD deficiency (Valaes, 1994; MacDonald, 1995; Valaes, 2000), premature neonates (Ahdab-Barmada and Moossy, 1984; Watchko and Oski, 1992), and most recently, in otherwise healthy term and near-term gestation breastfed infants without hemolysis (Maisels and Newman, 1995; Brown and Johnson, 1996; Bhutani et al., 2004). The pediatric community's recent experience with kernicterus is notable for an increased number of reported cases in the United States (Maisels and Newman, 1995; Brown and Johnson, 1996; Bhutani et al., 2004) and abroad (Ebbesen, 2000; Hansen, 2002; Kaplan and Hammerman, 2004), a phenomenon that arose during the mid-to-late 1980s in conjunction with a striking sustained increase in breastfeeding initiation at birth (Ryan et al., 2002) and concurrent progressive decline in birth hospitalization length of stay (Curtin and Kozak, 1998) (Fig. 1). These factors have combined to unmask a previously underappreciated potential to develop extreme hyperbilirubinemia among a select number of neonates, the biological basis of which increasingly appears to be in part, if not principally, genetically

determined (Watchko et al., 2002; Kaplan et al., 2003; Kaplan and Hammerman, 2005; Watchko, 2005b, 2005c). The re-emergence of kernicterus has rekindled an interest in its molecular pathogenesis (Bhutani et al., 2004; Tiribelli and Ostrow, 2005), and efforts to identify potential novel strategies to protect the CNS against bilirubin-induced injury. Although no one disputes the neurotoxic potential of bilirubin, the cellular and molecular events attendant to bilirubin-induced neurotoxicity have been only partially characterized and there is little agreement regarding which might act as a mechanistic focal point and which might be the most clinically relevant. Almost without exception, kernicterus has occurred during extreme unconjugated hyperbilirubinemia (UCB) and it is the UCB fraction not bound to albumin, i.e., free bilirubin (B_F), that can cross the blood-brain barrier and prove neurotoxic. For completeness, it is notable that susceptibility for bilirubin-induced neurotoxicity is enhanced by prematurity (Gartner et al., 1970), by drugs that displace bilirubin from albumin thereby increasing B_F (Silverman et al., 1956), and possibly concurrent marked conjugated bilirubinemia (Ebbesen, 1982; Grobler and Mercer, 1997; Merhar and Gilbert, 2005). The purpose of the current review is to highlight the recent developments regarding bilirubin-induced cell injury that refine and expand our understanding of the molecular mechanisms underlying bilirubin's toxic effects. A temporal and mechanistic model based on the current literature and previous work is hypothesized.

Relevant Neuropathology and Neuroimaging Findings of Kernicterus

Before addressing potential molecular mechanisms of bilirubin-induced cell injury, it is important to briefly revisit the neuropathology of kernicterus and an emerging neuroimaging literature on affected infants for insights. The neuropathology of kernicterus is characterized by both an intense yellow staining of neurons in selected brainstem nuclear clusters and histopathological evidence of neuronal damage in these stained regions.

Bilirubin staining alone in the absence of characteristic microscopic evidence of neuronal injury

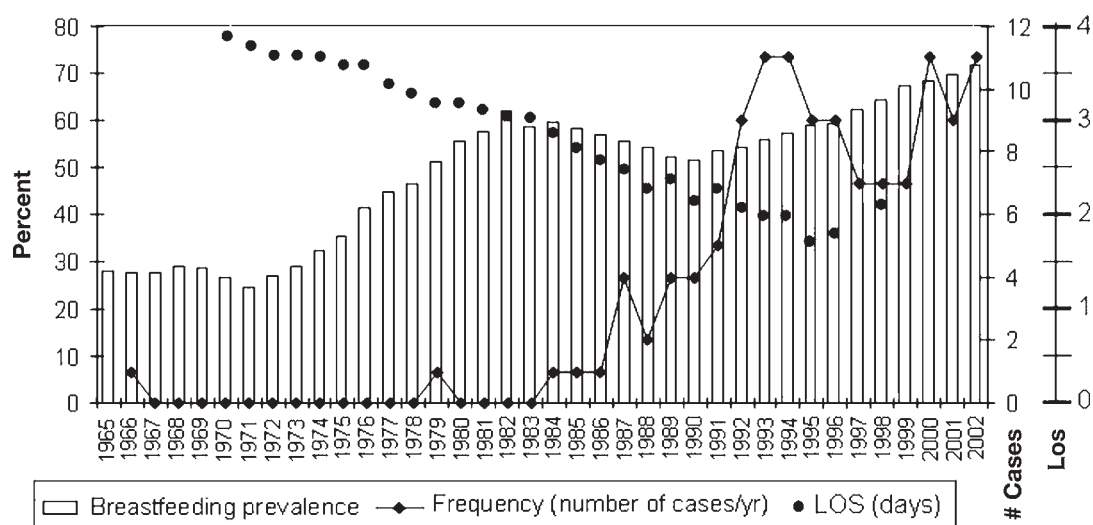


Fig. 1. Number of reported kernicterus cases by birth year from 1965 to 2002 (solid diamonds [Bhutani et al., 2004]) is shown in relation to annual prevalence of breastfeeding at birth hospitalization (open bars as percentage [Ryan et al., 2002]) and birth hospitalization length of stay (LOS) solid circles in days [Curtin and Kozak, 1998]. An increase in reported cases of kernicterus is seen in conjunction with a sustained resurgence of breastfeeding initiation prevalence during birth hospitalization and concurrent decreased birth hospitalization LOS. These factors have combined to unmask a previously underappreciated potential to develop extreme hyperbilirubinemia among a select number of neonates.

does not constitute kernicterus (Ahdab-Barmada, 1983, 2000; Ahdab-Barmada and Moossy, 1994). Brainstem regions typically affected in kernicterus include the following:

1. Globus pallidus
2. Subthalamic nucleus
3. Metabolic sector of the hippocampus
4. Oculomotor nuclei
5. Ventral cochlear nuclei
6. Purkinje cells of the cerebellar cortex (Ahdab-Barmada, 2000).

This pattern of involvement is remarkably similar across term, preterm, previously well, or septic neonates, the rarely reported adult with kernicterus, or those seen in experimental animal models (Ahdab-Barmada, 2000) and is notably distinct from those seen in hypoxic-, ischemic-, or hyperoxic-induced cell injury in the newborn CNS (Ahdab-Barmada, 1983). Ultrastructural findings in affected regions are conspicuous for marked membrane alterations (a potential primary target of bilirubin-induced damage), dense bodies scattered within the

cytoplasm felt to represent degenerated mitochondria (another purported nexus of bilirubin induced injury), and calcium granules (Ahdab-Barmada, 2000). Of additional note, there is sparse evidence, and some suggest a distinct absence, of an inflammatory or glial cell response in early and subacute phases of kernicterus (Mair, 1961; Ahdab-Barmada, 2000). Consistent with this assertion, the metabolic astrocytosis, as reported in some cases of kernicterus, consists mainly of large astrocytic nuclei without the star-like cytoplasmic extensions of reactive astrocytes (Ahdab-Barmada, personal communication) characteristic of inflammation.

Recent neuroimaging studies of kernicteric infants confirm the distinct regional nature of bilirubin-induced neurotoxicity, demonstrating abnormal bilateral, symmetric, high-intensity signals on magnetic resonance imaging (MRI) in the globus pallidus (Penn et al., 1994; Martich-Kriss et al., 1995; Yokochi, 1995; Grobler and Mercer, 1997; Shapiro, 2003; Coskun et al., 2005; Shapiro et al., 2005). Less consistent and lower intensity MRI signal changes have been reported in the subthalamic nucleus (Shapiro et al., 2005), internal

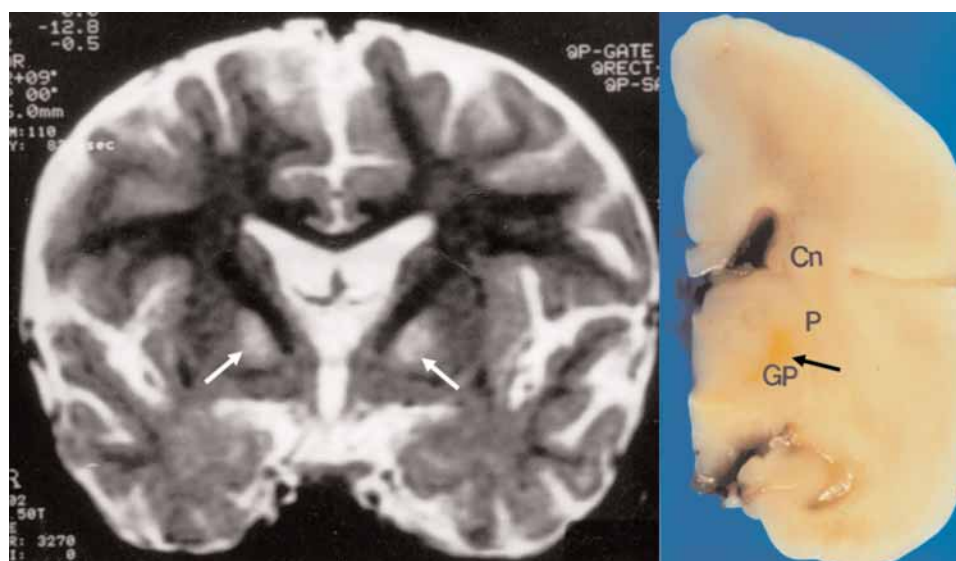


Fig. 2. Coronal T1-weighted magnetic resonance image at the level of the basal ganglia in one infant is shown on the left demonstrating bilateral, symmetric high-intensity globus pallidus (GP) signals (arrows) [reprinted with permission; *Eur Radiol* (2005) **15**, 1263–1267] and deep orange–yellow staining of the globus pallidus of coronal section at postmortem in another neonate [reprinted with permission; *Monographs in Clinical Pediatrics* (2000) 11:78, <http://www.tandf.co.uk>] is shown on the right. Note unstained putamen (P) and caudate nucleus (Cn). These findings illustrate the selective vulnerability and regional nature of kernicterus and concordancy of neuroimaging and neuropathology in this disorder. (See online version for color.)

capsule, and thalamus (Penn et al., 1994). Figure 2 shows an example of the high-intensity globus pallidus MRI signal in one infant and the deep orange–yellow staining of the globus pallidus at postmortem in another to illustrate the selective vulnerability—regional nature of kernicterus and the concordant findings on neuroimaging and neuropathology in this disorder. Exactly why bilirubin-induced neurotoxicity is so regional (e.g., globus pallidus) and cell-specific (neuronal) in nature remains unclear, but likely reflects some aspect of neuronal function, circuitry, and/or molecular taxonomy. Resolution of this conundrum would go a long way toward identifying relevant pathogenetic mechanisms; one potential explanation is offered in the section on excitotoxicity.

Neurotoxic Threshold of Bilirubin

In clarifying the physiological relevance of putative molecular mechanism(s) for bilirubin-induced neurotoxicity, it is also important to understand

the particulars of the bilirubin exposure itself and to relate that exposure to those in which neuronal or CNS injury is likely to occur (Ostrow et al., 2003; Daood and Watchko, 2006). In this regard, it is notable that at least some clinical studies suggest the risk for kernicterus is related in part to the degree and duration of hyperbilirubinemia (Johnson and Boggs, 1974; Nilsen et al., 1984; Ozmert et al., 1996). Recent data by Hanko and colleagues (2005) suggest the same for susceptible human neuronal cells in vitro. These investigators determined the prevalence and modes of cell death in cultured human NT2-N neurons and their temporal evolution following exposure to increasing concentrations of UCB (Hanko et al., 2005). They hypothesized, as others previously suggested (Bonfoco et al., 1995; Leist and Nicotera, 1998), that apoptosis and necrosis represent ends of a cell death spectrum that is determined by the magnitude of the insult. Neuronal cell death was noted at UCB levels as low as 0.66 μM (660 nM) and increased in a dose-dependent manner (Hanko et al., 2005). Moreover, they observed that (1) UCB concentration exposures in the lower

neurotoxic range were associated with apoptosis, whereas (2) moderate-to-high neurotoxic UCB concentrations were associated with necrosis. The duration of UCB exposure accentuated the extent of the neuronal damage. Consistent with these findings are the observations of Silva and colleagues (Silva et al., 2001a) that although short-duration (4 h) UCB exposures resulted in similar degrees of apoptosis and necrosis in rat astrocytes in vitro, necrosis predominated over apoptosis at higher UCB concentrations and longer exposure times. These reports are consistent with the notion that the magnitude and duration of UCB exposure is critical to the injury and death pathway activated, and that UCB exposures that lead to apoptosis are typically milder than those that cause necrosis (Watchko, 2005a). Of additional note, the purported neurotoxic threshold for B_F in vitro is reported to be in the 71–770 nM range (Ostrow et al., 2003); a finding that is in line with the studies detailed previously (Hanko et al., 2005; Silva et al., 2001a) and that also appears to be relevant in vivo, at least as reflected in hyperbilirubinemic j/j Gunn rat pups (Daood and Watchko, 2006). Neonatal hyperbilirubinemia in homozygous j/j Gunn rat pups results from a deficiency of the bilirubin conjugating enzyme uridine-diphosphate-glucuronosyl transferase (Roy-Chowdhury et al., 1991) homologous to human patients with Crigler Najjar type I syndrome; heterozygous J/j pups have reduced uridine-diphosphate-glucuronosyl transferase levels but do not develop neonatal hyperbilirubinemia. Jaundiced j/j pups who are neurobehaviorally intact as newborns and later develop bilirubin-induced cerebellar hypoplasia as juveniles demonstrate CNS B_F levels (556–1,110 nM [95% CI]) that lies well within the reported in vitro neurotoxic range, whereas pups who show acute neurobehavioral abnormalities (e.g., ataxia) as neonates, many of which succumb to kernicterus, evidenced higher CNS B_F levels (3,461–8,985 nM [95% CI]) that consistently exceed the in vitro neurotoxic threshold range (Daood and Watchko, 2006). Heterozygous nonjaundiced J/j pups are consistently asymptomatic, evidence normal cerebellar growth and B_F levels below the reported neurotoxic threshold (72–112 nM [95% CI]). These in vitro and in vivo data are remarkably concordant and suggest again that the level of CNS B_F exposure determines whether and to what extent bilirubin-induced CNS injury occurs.

Molecular Mechanisms of Bilirubin Neurotoxicity

Although the molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal cell injury is not completely understood, certain recurrent themes resonate in the literature on this topic and include the generally untoward effects of high UCB concentrations on membranes (plasma, mitochondrial, and ER), cellular bioenergetics, and intracellular calcium homeostasis.

The consistent nature of these observations suggests that bilirubin-induced neuronal injury is initiated at the level of membranes with resultant perturbations of membrane permeability and function (Rodrigues et al., 2002b; Brito et al., 2004). These membrane effects, in turn, might contribute to the genesis of the following:

1. Neuronal excitotoxicity (i.e., excessive release and impaired reuptake of glutamate, the primary excitatory neurotransmitter in the CNS, and resultant overactivation of excitatory amino acid receptors).
2. Mitochondrial energy failure.
3. Increased intracellular calcium concentration.

These three phenomena are likely linked spatially and temporally in the pathogenesis of bilirubin-induced neurotoxicity.

Downstream events triggered by an increase in the universal second messenger, Ca^{2+} , might include, among others, the activation of the following:

1. Proteolytic enzymes.
2. Apoptotic pathways.
3. Necrosis, the occurrence of which is likely a function of the degree and duration of bilirubin exposure (Hanko et al., 2005; Silva et al., 2001a).

This schema is depicted in (Fig. 3) and is offered as a working hypothesis only; tempered, qualified, and molded as much by opinion as facts.

Bilirubin and Membranes

The main isomer of bilirubin in humans is bilirubin-IX α (Z,Z), an amphipathic molecule, but lipophilic with respect to membranes (Brodersen,

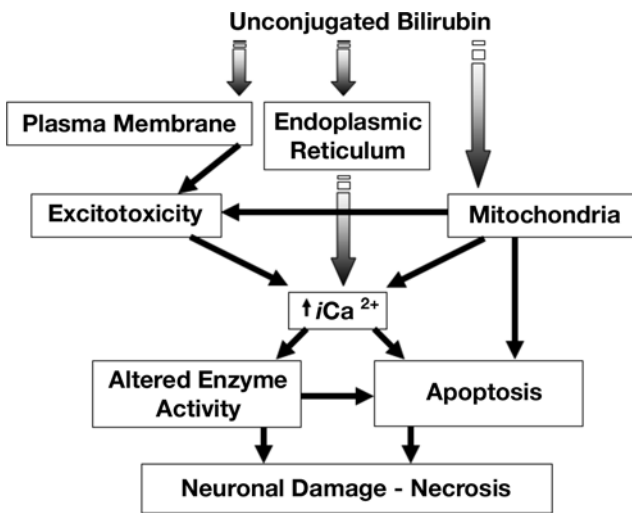


Fig. 3. Schematic simplified overview of hypothesized pathophysiological mechanisms in bilirubin-induced neuronal injury. Unconjugated hyperbilirubinemia exerts direct effects on membranes at level of plasma membrane, mitochondria, and/or endoplasmic reticulum leading to excitotoxicity, mitochondrial energy failure, and increased intracellular calcium levels. Increased intracellular calcium levels result in altered enzyme activities and together these activate directly or indirectly, in conjunction with altered mitochondrial function, apoptotic pathways. If unconjugated hyperbilirubinemia exposure is of sufficient degree and/or duration than irreversible neuronal damage (i.e., necrosis might ensue).

1979, 1982; Zucker et al., 2001; Hansen and Bratlid, 2002). Indeed, bilirubin has a high affinity for membrane lipids (Talafant, 1971; Brodersen, 1979), a generally consistent finding across investigations, and most recently confirmed in a study of the subcellular localization of bilirubin within the CNS. Brain-bilirubin content among rat brain tissue subjected to subcellular fractionation (Hansen et al., 2001) was found to be notably high in the membrane (myelin) compartment (Hansen et al., 2001). Several other studies suggest that membranes are the primary or initiating target of UCB toxicity (Cowger, 1971; Hackney, 1980; Kaul et al., 1981; O'Callaghan and Duggan, 1984; Hansen et al., 1988; Vazquez et al., 1988; Ochoa et al., 1993; Silva et al., 2001b; Brito et al., 2004). Despite a wealth of such data, there remains surprisingly little information regarding the actual nature of bilirubin-membrane complexes under physiological conditions and clinically relevant B_F

concentrations, nor information on why not all cell types or tissues bind bilirubin with equal affinity (Wennberg et al., 1979). Zucker and colleagues (2001) have recently confirmed that the amphipathic nature of UCB facilitates its interaction with the surface of phospholipid bilayers, localizing to the polar region near the membrane-water interface. Once there, disruption of phospholipid asymmetry, inhibition of membrane-bound ATPases, lipid peroxidation, and other adverse sequelae detailed later may ensue (Brito et al., 2004). Analogous bilirubin-induced adverse changes in mitochondrial membranes have also been reported (Rodrigues, 2002b). Future studies further characterizing bilirubin-membrane complexes and the interindividual nature of tissue-bilirubin binding are warranted (Wennberg et al., 1979).

Excitotoxic Mechanisms

Excitotoxic mechanisms have previously been proposed to contribute to bilirubin-induced CNS injury and there are both in vitro (Grojean et al., 2000) and in vivo (Hoffman et al., 1996; McDonald et al., 1998) evidence in support of this contention. These studies have focused on glutamate, the primary excitatory neurotransmitter in the CNS (Johnston, 2005), and the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor subtype, thought to be particularly important in the pathogenesis of neonatal neuronal injury (Johnston, 2005). These data, however, are far from conclusive and in fact provide some conflicting findings on bilirubin-induced effects. The most supportive data are those of McDonald and coworkers who showed that blockade of NMDA-type glutamate channels by MK-801, a selective and noncompetitive NMDA-type glutamate channel antagonist, reduced histological signs of bilirubin toxicity in hyperbilirubinemic j/j Gunn rat pups; a finding that was most striking in the exquisitely bilirubin-vulnerable Purkinje cells of the cerebellar cortex (McDonald et al., 1998). They also observed that bilirubin potentiated CNS injury in j/j Gunn rat pups treated with intracerebral NMDA, an injury that was made even more prominent when serum B_F and thereby CNS bilirubin levels were enhanced by treating the pups with the bilirubin displacer sulfadimethoxine (McDonald et al., 1998). In an analogous fashion, Grojean and

colleagues (2000) observed a dose- and time-dependent decrease in neuronal viability when exposed to bilirubin in vitro (250–5000 nM) and partial attenuation of this affect by the NMDA receptor antagonist, MK-801. In these two studies, evidence of both excitotoxic necrosis and apoptosis (*see below*) were reported and in one (Grojean et al., 2000), inhibitors of caspases-1 and -3 exerted some neuroprotective effects. Hoffman and coworkers speculate that the strong affinity of UCB for neuronal membranes results in a conformational change in the NMDA receptor such that the NMDA receptor-ion channel complex is in an open and activated state; a modification they were able to confirm biochemically in vivo in hyperbilirubinemic newborn piglets (serum bilirubin level: 29 ± 5 mg/dL [496 ± 86 μ mol/L]) (Hoffman et al., 1996) and which would be predicted to disrupt neuronal function and contribute to bilirubin-induced neurotoxicity. Other potential contributors to the risk of bilirubin-induced excitotoxic injury include the following:

1. Evidence that UCB also impairs glutamate uptake (Silva et al., 1999).
2. The enhanced expression of excitatory amino acid receptors in the bilirubin susceptible regions of the developing CNS (McDonald and Johnston, 1990).
3. Observations that the Purkinje cell, one of the neuronal subtypes most susceptible to bilirubin-induced injury, is characteristically vulnerable to glutamate-mediated excitotoxicity across a variety of pathological conditions (Sarna and Hawkes, 2003).

Once NMDA channels are open, then downstream events characteristic of excitotoxic injury become manifest; events that are consistent with bilirubin-induced brain injury. These events are classically described as occurring in two phases:

1. An initial rapid phase wherein glutamate receptor activation leads to increased intracellular Na^+ and Cl^- and resultant cell swelling, followed by
2. A second, delayed phase wherein there is Ca^{2+} influx and Ca^{2+} release from intracellular stores leading to activation of Ca^{2+} -dependent enzymes (Slemmer et al., 2005) that activate apoptosis and/or necrosis cell death pathways.

Exactly how excitotoxicity is initiated by hyperbilirubinemia is unclear, although as suggested by others (Johnston and Hoon 2000; Johnston, 2005), it might be the result of a sustained period of mitochondrial energy failure with resultant neuronal depolarization and passive opening of NMDA glutamate channels (Novelli et al., 1988). Indeed, Novelli and coworkers (1988) have demonstrated in primary cultures of rat cerebellar neurons in vitro that reduced intracellular energy levels are a prerequisite for excitotoxic neuronal injury; glutamate alone is necessary but not sufficient to induce toxicity. Metabolic inhibitors including those of oxidative phosphorylation lead to lowered ATP levels and reduced activity of ion pumps necessary to generate the normal resting membrane potential and maintain the voltage-dependent Mg^{2+} block of the NMDA receptor channel. Thus, impaired energy supply results in persistent activation of the NMDA receptor that in turn leads to Ca^{2+} influx and a cascade of events detailed later (Novelli et al., 1988; Johnston and Hoon, 2000; Johnston, 2005). Others suggest that UCB inhibition of protein kinase C (Sano et al., 1985) might contribute to the neurotoxic influence of glutamate (Grojean et al., 2000) given observations that loss of protein kinase C precedes (Durkin et al., 1996) and is a necessary step in excitotoxic neural cell injury (Durkin et al., 1997).

It is of interest, as hypothesized by Johnston and Hoon (2000), that excitotoxicity and prerequisite mitochondrial energy failure suggest a possible explanation for the regional nature of bilirubin-induced CNS damage (Johnston, 2005). In particular, neurons of the neonatal globus pallidus evidence two characteristics that would enhance its selective vulnerability within the neural circuitry of the basal ganglia, namely a high-resting (baseline) level of neuronal activity (Johnston and Hoon, 2000) and a high neuronal glutamate receptor density (Greenamyre et al., 1987). The former makes the region relatively more susceptible to subacute energy failure, whereas the latter would accentuate excitotoxic injury. Consistent with this hypothesis are:

1. An analogous pattern of selective pallidal involvement in genetic mitochondrial disorders (e.g., pyruvate dehydrogenase deficiency) (Hoon et al., 1997; Majoie et al., 2002); disorders of the electron transport chain including cyanide and carbon monoxide poisoning (electron transport chain inhibitors);

2. Evidence of excitotoxic injury in the Gunn rat model of kernicterus (McDonald et al., 1998);
3. The enhanced vulnerability of the immature globus pallidus to NMDA glutamate receptor overstimulation compared with the adult (Johnston and Ishiwa, 1995);
4. Reported cerebral metabolic signatures on proton magnetic resonance spectroscopy during acute severe hyperbilirubinemia characterized by an elevated glutamate and glutamine to creatine ratio (Oakden et al., 2005) and in selected kernicteric infants, high-lactate resonance (Groenendaal et al., 2004). This hypothesis is compelling particularly given the importance and consistent involvement of the globus pallidus in kernicterus in human neonates and merits further study.

Others, however, have failed to confirm an operative role for excitotoxic mechanisms in bilirubin-induced neuronal cell injury (Warr et al., 2000; Tiribelli and Ostrow, 2005). Warr and coworkers examined the effects of very high concentrations of B_F (10,000 nM) on currents generated by NMDA and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in hippocampal pyramidal cells and on glutamate transporter currents (uptake) in retinal glial cells; they observed no effects of such short-term B_F exposures. More recently, Shapiro reported that the NMDA receptor antagonist MK-801 was not protective against UCB-induced neuronal death in cultured hippocampal cells or in jaundiced Gunn rat pups (Tiribelli and Ostrow, 2005). These studies are consistent with the alternative notion that UCB may act directly on the neuronal cell plasma membrane (Rodrigues et al., 2002b) and mitochondria (Rodrigues et al., 2002b; Keshavan et al., 2004) to perturb intracellular calcium homeostasis, independent of excitotoxic pathways, resulting in activation of downstream effects that ultimately mediate neuronal injury. Indeed, regarding triggering mechanisms, it does appear that increased intracellular calcium levels are critical to the development of bilirubin-induced cell injury. UCB itself may further elevate intracellular Ca^{2+} levels by adversely affecting the function of proteins involved in intracellular calcium buffering including calmodulin-dependent protein kinase II (both in vitro [Churn et al., 1995] and in vivo [Conlee et al., 2000]); calbindin and parvalbumin (Shaia et al., 2002; Spencer et al., 2002).

Mitochondria

Among the myriad reported effects of bilirubin on cellular metabolism (Karp, 1979; Hansen and Bratlid, 1986; Hansen, 2000), a purported nexus of injury is the mitochondrion. Such evidence dates back to the pioneering work of Richard L. Day (1954), demonstrating the inhibition of brain respiration in vitro by bilirubin, a finding subsequently confirmed by others (Zetterstrom and Ernster, 1956; Ernster, 1961). Additional evidence includes the following:

1. Ultrastructural changes in mitochondria that are among the most consistent manifestations of bilirubin-induced cell injury in vivo in the Gunn rat model of kernicterus (Schutta et al., 1970; Schutta and Johnson, 1971) as well as
2. Immediate and marked decreases in phosphocreatine (40% of control) and ATP (60% of control), with an accompanying increase in the lactate-pyruvate ratio in brain extracts of hyperbilirubinemic Sprague-Dawley rats on disruption of the blood-brain barrier (Wennberg et al., 1991); the elevated lactate-pyruvate ratio being secondary to an increased lactate in the presence of normal pyruvate indicating accumulation of NADH and mitochondrial electron chain dysfunction.

Indeed, others have shown that bilirubin inhibits state 3 respiration (Vogt and Basford, 1968). Whether these abnormalities in mitochondrial structure and function represent primary direct bilirubin-induced mitochondrial injury or a secondary result of bilirubin-induced cytoplasmic damage has been a point of considerable debate. Although it is increasingly clear that bilirubin can act directly on mitochondrial membranes to disrupt lipid polarity, fluidity, and protein order leading to increased membrane permeability (Rodrigues, 2002b), mitochondrial depolarization (Keshavan et al., 2004), collapse of mitochondrial transmembrane potential, release of cytochrome-*c*, and activation of the intrinsic apoptotic pathway (Rodrigues et al., 2000, 2000a, 2002b; Keshavan et al., 2004; Oakes and Bend, 2005), the reported earlier onset of cytoplasmic as compared with mitochondrial ultrastructural damage in hyperbilirubinemic j/j Gunn rat pups suggests that the primary site of injury is cytoplasmic and that mitochondrial damage is "the result rather than the cause of cytoplasmic disorganization" (Schutta and Johnson, 1971).

Some uncertainty also remains regarding what bilirubin levels are toxic to mitochondrial function as most in vitro studies have explored only levels in the micromolar range or higher, and in at least one no adverse effects until levels exceeded 6.7 μM (6700 nM) (Diamond and Schmid, 1967). Future studies at lower UCB levels may help to clarify this matter. It remains notable, however, that hyperbilirubinemic Gunn rat pups in vivo demonstrate (1) prominent neuronal mitochondrial damage, particularly in the vulnerable cerebellar Purkinje cells, (Schutta et al., 1970) and (2) impaired oxidative phosphorylation (Schenker et al., 1966).

Bilirubin and Intracellular Calcium Homeostasis

Regardless of the triggering event(s), be it excitotoxic, a direct plasma-mitochondrial membrane effect, a direct ER effect, and/or energy failure, it is apparent that bilirubin ultimately leads to abnormal intracellular calcium levels (Brito et al., 2004); likely a combined result of the following:

1. Enhanced transmembrane Ca^{2+} influx;
2. Release of Ca^{2+} from intracellular stores;
3. Impaired intracellular Ca^{2+} buffering capacity.

Once developed, high intracellular Ca levels through second messenger pathways might activate numerous enzyme systems, i.e., proteases, lipases, and endonucleases, and trigger the generation of free radicals (Brito et al., 2004), a series of events that culminate in cell death either through apoptosis or necrosis. These findings also raise the possibility that some bilirubin-induced effects might be mediated through changes in neuronal calcium activity in other subcellular compartments, for example, the ER, and contribute to ER dysfunction and the recently defined ER stress response observed in other acute neuronal disorders (Paschen, 2003).

Bilirubin-Induced Neuronal Apoptosis

The early and subacute neuropathological changes in kernicterus of pyknotic nuclei, increased nuclear density, and absence of inflammation (Ahdab-Barmada, 1983, 2000; Ahdab-Barmada and

Moosy, 1984) are findings consistent with apoptosis (Watchko, 2005a). Several studies, most published relatively recently and performed in vitro, suggest that apoptosis plays an important role in bilirubin-induced cytotoxicity (McDonald et al., 1998; Grojean et al., 2000; Rodrigues et al., 2000, 2000a, 2000b; Silva et al. 2001a; Akin et al., 2002). This accumulating evidence in murine (neurons, astrocytes) and/or bovine (brain capillary endothelium) cells includes, among others, activation of caspase 3 (Rodrigues et al., 2002b), a key distal effector of apoptosis; cleavage of the death substrate poly (ADP), ribose polymerase (PARP) (Akin et al., 2002; Rodrigues et al., 2002b), decreased mitochondrial transmembrane potential (Rodrigues et al., 2002b); increased mitochondrial cytochrome-c release (Rodrigues et al., 2002b); DNA fragmentation (Akin et al., 2002), terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick-end labeling (TUNEL) (Silva et al., 2001a); Hoescht nuclear staining (Rodrigues et al., 2002b), and transmission electron microscopic ultrastructural nuclear changes (Akin et al., 2002). These findings further suggest that bilirubin-induced programmed cell death is mediated through the caspase-dependent mitochondrial pathway, whereas caspase-dependent cell surface death receptor-mediated apoptosis through activation of caspase 8 (Seubert et al., 2002) and caspase-independent alternative cell death mechanisms cannot be entirely excluded at this time.

Recent studies also suggest that mitogen-activated protein (MAP) kinases, mediators of signal transduction from cell surface to nucleus may be involved in bilirubin-induced neuronal cell death; specifically the activation of p38 MAP kinase (Lin et al., 2003) and/or extracellular signal-regulated kinase (ERK) ERK1/2 (Fernandes et al., 2005). It is notable that p38 is activated by phosphorylation of Thr-180 and Tyr-182 by a variety of stimuli including UCB; other studies, however, demonstrate a strong inhibition of phosphorylation by UCB (Hansen, 2000). Clarifying these seemingly contradictory bilirubin-mediated effects is necessary. Similarly, dissecting the cell death and signal transduction pathways involved in the genesis of bilirubin-induced neurotoxicity and any potential coupling between them will be critical to the identification of potential therapeutic targets to prevent kernicterus. So too will be clarifying the role (1) ATP-binding cassette transporters, i.e., multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1) and multidrug

resistance protein 1 (MDR1; P-glycoprotein) may play in modulating apoptosis related to and/or independent of their purported UCB membrane transport function (Watchko et al., 1998, 2003; Gennuso et al., 2004; Rigato et al., 2004; Watchko, 2005a), and (2) glutathione-S-transferases (GSTs) may play in modulating programmed cell death through its intracellular binding of UCB and regulation of intracellular signaling (Tiribelli and Ostrow, 2005). The aforementioned investigations have now been complemented by studies of human cell lines as well (Hanko et al., 2005, 2006). As cited earlier, Hanko and colleagues (Hanko et al., 2005, 2006) have reported evidence of bilirubin-induced apoptosis in cultured human NT2-N neurons in vitro, including fragmented nuclei, DNA laddering, PARP cleavage, and activation of caspase 3. Interestingly, these investigators were able to synergistically reduce evidence of bilirubin-induced apoptotic injury through combined treatment with zVAD. FMK, an inhibitor of caspase 3 and the NMDA receptor antagonist, MK-801 (Hanko et al., 2006). These data highlight the potentially reversible nature of apoptosis-related neural injury as contrasted with the irreversible insult of necrosis, the former an important consideration in efforts to identify potential therapeutic targets for clinical application. It is important, however, to substantiate that bilirubin-induced apoptosis observed in vitro is a phenomenon that occurs at physiologically relevant levels in vivo. Programmed cell death depends on the confluence of a number of factors and may be different in cell lines exposed to bilirubin in vitro compared with cells in vivo. Such in vivo-derived confirmatory evidence of bilirubin-induced apoptosis is scarce and currently limited, for example, the morphological findings of apoptotic nuclear profiles in cerebellar purkinje cells from the Gunn rat model of kernicterus (McDonald et al., 1998). These animals were treated with sulfadimethoxine to displace bilirubin from albumin and thereby enhance the blood concentration of B_F , increase brain tissue bilirubin accumulation, and the potential for neuronal cell injury. More recently, preliminary observations from our own laboratory (Fig. 4) and others (Rice and Shapiro, 2005) using TUNEL staining confirm evidence of apoptosis in hyperbilirubinemic Gunn rat pups, which as in previous studies (McDonald et al., 1998) was predictably increased by sulfadimethoxine, as shown in Fig. 4.

Although nuclear morphological features are considered reliable criteria for defining apoptosis, complementary studies using biochemical or molecular assays of apoptosis have yet to be reported in the Gunn rat model of kernicterus or in human kernicteric postmortem tissue samples. Specific markers for apoptosis including the following:

1. Caspase activation, e.g., activated caspase 3 using either immunohistochemical or Western immunoblotting techniques.
2. Detection of apoptotic (annexin-V-positive; propidium iodide-negative) and necrotic (propidium iodide-positive) cells using flow cytometry of CNS tissue cell suspensions analogous to the recently reported assessment of bilirubin-induced apoptosis in vitro in colon cancer cells (Keshavan et al., 2004), would help to substantiate that bilirubin-induced apoptosis is a relevant phenomenon in vivo.

An important challenge in efforts to document bilirubin-induced apoptosis in vivo, however, is the rapid clearance of apoptotic cells from tissue, i.e., only a few cells are likely to be observed undergoing apoptosis at a single time point. Therefore, assessment at multiple time points might be necessary to detect programmed cell death in vivo. Even with such an approach, the rapid phagocytosis of apoptotic cells in vivo will make an accurate morphological assessment of the contribution of apoptosis to overall cell death in vivo difficult to quantify (Watchko, 2005a). Ultimately, studies designed to assess the effects of antiapoptotic therapies might offer the best hope of documenting the occurrence of bilirubin-induced apoptosis in vivo, its relative role in the genesis of bilirubin-induced CNS injury, and its efficacy in attenuating such insults. These studies are necessary to substantiate the potential clinical relevance of bilirubin-induced apoptosis to kernicterus.

Inflammation

A recent study demonstrates that UCB enhances the release of proinflammatory cytokines, TNF- α , and IL-1 β , while suppressing the release of the anti-inflammatory cytokine IL-6 in astrocytes in vitro (Fernandes et al., 2004b). These effects appear to be mediated through TNF- α receptor 1 (Fernandes et al.,

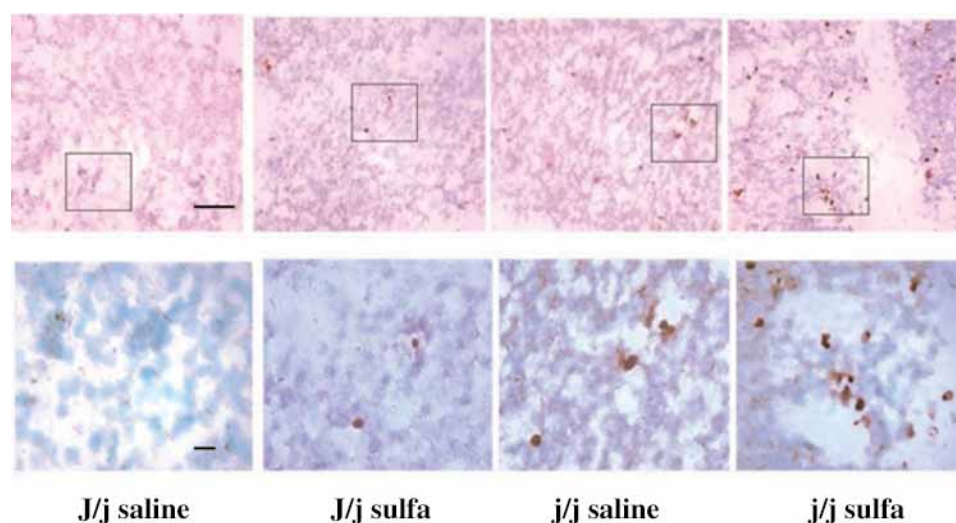


Fig. 4. Representative photomicrographs of Gunn rat cerebellum TUNEL (brown) staining are shown in heterozygous nonjaundiced J/j 15-d old rat pups and their hyperbilirubinemic homozygous j/j littermates $\pm$ sulfadimethoxine (200 mg/kg ip) treatment 24 h before sacrifice. Background levels of TUNEL staining are seen in J/j saline and J/j sulfadimethoxine photomicrographs. Both j/j saline injected and j/j sulfadimethoxine treated rat pup cerebellum evidence apoptosis that is more marked in the sulfadimethoxine treated j/j animals. These data show the presence of apoptosis in vivo during hyperbilirubinemia in the Gunn rat animal model of kernicterus. Micrograph magnification is given by solid bar equal to 100 μ in top panel and 10 μ in bottom panel. (See online version for color.)

2004a), the MAP kinase pathway, ERK1/2 (Fernandes et al., 2005), and the activation of the nuclear factor (NF)- κ B (Fernandes et al., 2004a); effects that are potentiated by the presence of LPS (Fernandes et al., 2004b). These studies are exciting because they are some of the first to dissect the signaling pathways by which UCB may exert its effects, here-to-fore a largely unexamined area of investigation. They also suggest a degree of complexity in the molecular mechanism(s) of bilirubin-induced neurotoxicity not previously appreciated but one that needs to be detailed in depth, for example, are the MAPK pathways coupled to the activation of NF- κ B? It will also be important to corroborate these in vitro findings in vivo as the neuropathology of kernicterus is devoid of any substantive evidence of a bilirubin-induced activation of microglia, invasion of blood-borne macrophages, and/or reactive astrocytosis, i.e., an inflammatory response. Indeed, the absence of an inflammatory component to bilirubin-induced brain injury is heralded as a *sine-qua-non* of kernicterus (Ahdab-Barmada, personal communication; Mair, 1961). A recent report that minocycline, a semisynthetic second-generation CNS

penetrable tetracycline that can exert anti-inflammatory effects (Ryan and Ashley, 1998), blocks bilirubin neurotoxicity in vitro and prevents hyperbilirubinemia-induced cerebellar hypoplasia in Gunn rats in vivo (Lin et al., 2005) indirectly suggests that inflammation may play a role in the genesis of bilirubin-induced toxicity. However, it remains unclear how minocycline exerts this neuroprotective effect in the Gunn rat, whether its actions are direct on neurons or mediated indirectly through its effects on other cells (e.g., glial cells), and what its exact cellular target(s) is (Lin et al., 2005). This line of inquiry merits ongoing study.

Necrosis

Necrosis is a passive accidental type of cell death characterized by early plasma membrane permeability (Ziegler and Groscurth, 2004). Propidium iodide staining is a hallmark of necrotic cells but staining with this dye can also be seen during the late stages of apoptosis as a result of secondary necrosis (such cells will stain with both propidium

iodide and annexin-V). Bilirubin-induced brain injury was classically described as eosinophilic necrosis. Indeed, when the level and duration of UCB exposure is extreme, necrosis becomes increasingly evident (Hanko et al., 2005) and as a final common pathway of brain damage is an irreversible state. The individual contributions of necrosis and apoptosis to bilirubin-induced CNS injury has not been apportioned in vivo, nor characterized as a function of UCB exposure conditions but likely mirrors the pattern described in vitro given the clinical experience that UCB exposure (degree and duration) correlates directly with risk of injury (Johnson and Boggs, 1974; Nilsen et al., 1984; Ozmert et al., 1996). This observation underscores clinical measures that reduce hazardous levels of UCB in a timely fashion in order to reduce the risk of irreversible damage, i.e., necrosis.

Conclusions

There is compelling evidence that bilirubin-induced injury is first and foremost membranous in origin and that the bilirubin-induced neurotoxic cascade is initiated at the plasma, mitochondrial, and/or ER membrane. These membrane effects, in turn, may lead to the genesis of neuronal excitotoxicity, mitochondrial energy failure, or increased intracellular calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$. These three phenomena are likely to be linked spatially and temporally in the pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury.

Downstream events triggered by an increase $[Ca^{2+}]_i$ might include, among others, the activation of proteolytic enzymes, apoptotic pathways, and/or necrosis, the individual occurrence of which is likely a function of the degree and duration of bilirubin exposure. A recent study demonstrates the activation of MAP kinase signal transduction pathways by bilirubin and a degree of complexity regarding the molecular mechanism(s) of bilirubin-induced neurotoxicity not previously appreciated. There is, however, a paucity of data regarding specific effects of bilirubin on intracellular signaling and activation of cell death pathways in vivo. An enhanced understanding of the molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury will lead to potential novel interventional strategies to protect the CNS against kernicterus.

Acknowledgments

Funded by NINDS (038993), Mario Lemieux Centers for Patient Care and Research, and The 25 Club of Magee-Womens Hospital. The author thanks Monica J. Daood for her many contributions to this work and the images shown in Fig. 4.

References

- Ahdab-Barmada M. (1983) Neonatal kernicterus: neuropathologic diagnosis, in *Hyperbilirubinemia in the Newborn*, Levine R. L., Maisels M. J., eds., Ross Laboratories, Columbus, OH, pp. 2–10.
- Ahdab-Barmada M. (2000) The neuropathology of kernicterus: definitions and debate, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J., Watchko J. F., eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 75–88.
- Ahdab-Barmada M. and Moossy J. (1984) The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: Diagnostic problems. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **43**, 45–52.
- Akin E., Clower B., Tibbs R., Tang J., and Zhang J. (2002) Bilirubin produces apoptosis in cultured bovine brain endothelial cells. *Brain Res.* **931**, 168–175.
- Bhutani V. K., Johnson L. H., Maisels M. J., et al. (1994) Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J. Perinatol.* **24**, 650–662.
- Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M., Nicotera P., and Lipton S. A. (1995) Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with *N*-Methyl-*D*-Aspartate or nitric-oxide superoxide in cortical cell-cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 7162–7166.
- Brito M.A., Brites D., and Butterfield D. A. (2004) A link between hyperbilirubinemia, oxidative stress and injury to neocortical synaptosomes. *Brain Res.* **1026**, 33–43.
- Brodersen R. (1979) Bilirubin: solubility and interactions with albumin and phospholipid. *J. Biol. Chem.* **254**, 2364–2369.
- Brodersen R. (1982) Physical chemistry of bilirubin: binding to macromolecules and membranes, in *Bilirubin Chemistry*, Heirwegh K. P. M. and Brown S. B., eds., CRC Press, Inc., Boca Raton, pp. 75–123.
- Brown A. K. and Johnson L. (1996) Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full term infants in the era of managed care, in *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*, Fanaroff A. A., Klaus M. H., eds., Mosby Yearbook, St Louis, Missouri, pp. xvii–xxviii.

- Byers R. K., Paine R. S., and Crothers B. (1955) Extrapyramidal cerebral palsy and hearing loss following erthroblastosis. *Pediatrics* **15**, 248–254.
- Churn S. B., Delorenzo R. J., and Shapiro S. M. (1995) Bilirubin induces a calcium-dependent inhibition of multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II activity in vitro. *Pediatr. Res.* **38**, 949–954.
- Conlee J. W., Shapiro S. M., and Churn S. B. (2000) Expression of the α - and β -subunits of Ca^{2+} /calmodulin kinase II in the cerebellum of jaundiced Gunn rats during development: a quantitative light microscopic analysis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **99**, 393–401.
- Coskun A., Yikilmaz A., Kumandas S., Karahan O. I., Akcakus M., and Manav A. (2005) Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare? *Eur. Radiol.* **15**, 1263–1267.
- Cowger M. L. (1971) Mechanisms of bilirubin toxicity on tissue culture cells: factors that affect toxicity, reversibility by albumin, and comparison with other respiratory poisons and surfactants. *Biochem. Med.* **5**, 1–6.
- Curtin S. C. and Kozak L. J. (1998) Decline in US cesarean delivery rate appears to stall. *Birth* **25**, 259–262.
- Daood M. J. and Watchko J. F. (2006) Calculated in vivo free bilirubin levels in the central nervous system of Gunn rat pups. *Pediatr. Res.* in press.
- Day R. L. (1954) Inhibition of brain respiration in vitro by bilirubin. Reversal of inhibition by various means. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **85**, 261–264.
- Diamond I. and Schmid R. (1967) Oxidative phosphorylation in experimental bilirubin encephalopathy. *Science* **155**, 1288–1289.
- Durkin J. P., Tremblay R., Chakravarthy B., Mealing G., Morley P., and Song D. (1997) Evidence that the early loss in membrane protein kinase C is a necessary step in the excitatory amino acid-induced death of primary cortical neurons. *J. Neurochem.* **68**, 1400–1412.
- Durkin J. P., Tremblay R., Buchan A., et al. (1996) An early loss in membrane protein kinase C activity precedes the excitatory amino acid-induced death of primary cortical neurons. *J. Neurochem.* **66**, 951–962.
- Ebbesen F. (1982) Low reserve albumin for binding of bilirubin in neonates with deficiency of bilirubin excretion and bronze baby syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* **71**, 415–420.
- Ebbesen F. (2000) Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* **89**, 1213–1217.
- Ernster L. (1961) The mode of action of bilirubin on mitochondria, in *Kernicterus*, Sass-Kortsak A., ed., University of Toronto Press, Toronto, pp. 174–192.
- Evans P. R. and Polani N. (1950) The neurologic sequelae of Rh sensitization. *Quart. J. Med.* **19**, 129–149.
- Fernandes A., Falcao A. S., Silva R. F. M., Brito M. A., and Brites D. (2004a) Role of $\text{TNF}\alpha$ and biological modifiers on cytokine production after astrocyte exposure to bilirubin: relationship to NF- κB . *Pediatr. Res.* **55**, 473A.
- Fernandes A., Silva R. F. M., Falcao A. S., Brito M. A., and Brites D. (2004b) Cytokine production, glutamate release and cell death in rat cultured astrocytes treated with unconjugated bilirubin and LPS. *J. Neuroimmunol.* **153**, 64–75.
- Fernandes A., Falcao S., Gordo C., et al. (2005) Dissecting astrocyte reactivity by unconjugated bilirubin: evidence for a biphasic response. *PAS* **57**, 2255.
- Gartner L. M., Snyder R. N., Chabon R. S., and Bernstein J. (1970) Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* **45**, 906–917.
- Gennuso F., Ferneti C., Tirolo C., et al. (2004) Bilirubin protects astrocytes from its own toxicity by inducing up-regulation and translocation of multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 2470–2475.
- Greenamyre T., Penney J. B., Young A. B., Hudson C., Silverstein F. S., and Johnston M. V. (1987) Evidence for transient perinatal glutaminergic innervation of globus pallidus. *J. Neurosci.* **7**, 1022–1030.
- Grobler J. M. and Mercer M. J. (1997) Kernicterus associated with elevated predominantly direct-reacting bilirubin. *South Amer. Med. J.* **87**, 1146.
- Groenendaal F., van der Grond J., and de Vries L. S. (2004) Cerebral metabolism in severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* **114**, 291–294.
- Grojean S., Koziel V., Vert P., and Daval J. L. (2000) Bilirubin induces apoptosis via activation of NMDA receptors in developing rat brain neurons. *Exp. Neurol.* **166**, 334–341.
- Hackney D. D. (1980) Photodynamic action of bilirubin on the inner mitochondrial membrane: implications for the organization of the mitochondrial ATPase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **94**, 875–880.
- Hanko E., Hansen T. W. R., Almaas R., Lindstad J., and Rootwelt T. (2005) Bilirubin induces apoptosis and necrosis in human NT2-N neurons. *Pediatr. Res.* **57**, 179–184.

- Hanko E., Hansen T. W. R., Almaas R., Paulsen R., and Rootwelt T. (2006) Synergistic protection of a general caspase inhibitor and MK-801 in bilirubin-induced cell death in human NT2-N neurons. *Pediatr. Res.* **59**, 72–77.
- Hansen T. W. R. (2000) The pathophysiology of bilirubin toxicity, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko, J. F., eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands, pp. 89–104.
- Hansen T. W. R. (2002) Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol* **7**, 103–109.
- Hansen T. W. R. and Bratlid D. (1986) Bilirubin and brain toxicity. *Acta Paediatr. Scand.* **75**, 513–522.
- Hansen T. W. R., Tommarello S., and Allen J. (2001) Subcellular localization of bilirubin in rat brain after in vivo i.v. administration of [³H] bilirubin. *Pediatr. Res.* **49**, 203–207.
- Hansen T. W. R., Oaulsen O., Gjerstad L., and Bratlid D. (1988) Short-term exposure to bilirubin reduces synaptic activation in rat transverse hippocampal slices. *Pediatr. Res.* **23**, 453–456.
- Hoffman D. J., Zaneli S. A., Kubin J., Mishra O. P., and Delivoria-Papadopoulos M. (1996) The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate receptor/ion channel complex in the brains of newborn piglets. *Pediatr Res* **40**, 804–808.
- Hoon A. H., Reinhardt E. M., Keley R. I., et al. (1997) Brain magnetic resonance imaging in suspected extrapyramidal cerebral palsy: observations in distinguishing genetic-metabolic from acquired causes. *J. Pediatr.* **131**, 240–245.
- Johnston M. V. (2005) Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol.* **15**, 234–240.
- Johnson L. and Boggs T. R. (1974) Bilirubin-dependent brain damage: incidence and indications for treatment, in *Phototherapy in the Newborn: An Overview*, Odell G. B., Schaffer R. and Simopoulos A. P., eds, National Academy of Sciences, Washington, D.C., pp. 122–149.
- Johnston M. V. and Hoon A. H. (2000) Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J. Child. Neurol.* **15**, 588–591.
- Johnston M. V. and Ishiwa S. (1995) Ischemia and excitotoxins in development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* **1**, 193–200.
- Kaplan M. and Hammerman C. (2004) Understanding and preventing severe hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a problem in the developed world? *Clin. Perinatol.* **31**, 555–575.
- Kaplan M. and Hammerman C. (2005) Bilirubin and the genome: The hereditary basis of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia. *Curr. Pharmacogen.* **3**, 21–42.
- Kaplan M., Hammerman C., and Maisels M. J. (2003) Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* **111**, 886–893.
- Karp W. B. (1979) Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: a review. *Pediatrics* **64**, 361–368.
- Kaul R., Bjpai V. K., Shipstone A. C., Kaul H. K., and Murti C. R. K. (1981) Bilirubin-induced erythrocyte membrane cytotoxicity. *Exp. Mol. Pathol.* **34**, 290–298.
- Keshavan P., Schwemberger S. J., Smith D. L. H., Babcock G. F., and Zucker S. D. (2004) Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *Int. J. Cancer* **112**, 433–445.
- Leist M. and Nicotera P. (1998) Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. *Exp. Cell Res.* **239**, 183–201.
- Lin S., Yan C., Wei X., Paul S. M., and Du Y. (2003) p38 MAP kinase mediates bilirubin-induced death of cultured rat cerebellar granule neurons. *Neurosci. Lett.* **353**, 209–212.
- Lin S., Wei X., Bales K. R., et al. (2005) Minocycline blocks bilirubin neurotoxicity and prevents hyperbilirubinemia-induced cerebellar hypoplasia in the Gunn rat. *Eur. J. Neurosci.* **22**, 21–27.
- MacDonald M. G. (1995) Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* **96**, 734–738.
- Mair W. G. P. (1961) Cerebral changes in kernicterus, in *Proceedings 4th International Congress of Neuropathology*, vol. 3, Jacob H., ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 83–89.
- Maisels M. J. and Newman T. B. (1995) Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* **96**, 730–733.
- Majoie C. B., Akkerman E. M., Blank C., Barth P. G., Poll-The B. T., and den Heeten G. J. (2002) Mitochondrial encephalopathy: comparison of conventional MR imaging with diffusion-weighted and diffusion tensor imaging: case report. *A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol.* **23**, 813–816.
- Martich-Kriss V., Kollias S. S., and Ball W. S. (1995) MR findings in kernicterus. *Am. J. Neuroradiol.* **16**, 819–821.
- McDonald J. W. and Johnston M. V. (1990) Physiological and pathological roles of excitatory amino

- acids during central nervous system development. *Brain Res. Rev.* **15**, 41–70.
- McDonald J. W., Shapiro S. M., Silverstein F. S., and Johnston M. V. (1998) Role of glutamate receptor-mediated excitotoxicity in bilirubin-induced brain injury in the Gunn rat model. *Exp. Neurol.* **150**, 21–29.
- Merhar S. L. and Gilbert D. L. (2005) Clinical (video) findings and cerebrospinal fluid neurotransmitters in 2 children with severe chronic bilirubin encephalopathy, including a former preterm infant without marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* **116**, 1226–1230.
- Nilsen S. T., Finne P. H., Bergsjø P., and Stamnes O. (1984) Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. *Acta Paediatr. Scand.* **73**, 176–180.
- Notter M. F. D. and Kendig J. W. (1986) Differential sensitivity of neural cells to bilirubin toxicity. *Exp. Neurol.* **94**, 670–682.
- Novelli A., Reily J. A., Lysko P. G., and Henneberry R. C. (1988) Glutamate becomes neurotoxic via NMDA receptors when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* **451**, 205–212.
- Oakden W. K., Moore A. M., Blaser S., and Noseworthy M. D. (2005) ¹H MR spectroscopic characteristic of kernicterus: a possible metabolic signature. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26**, 1571–1574.
- Oakes G. H. and Bend J. R. (2005) Early steps in bilirubin-mediated apoptosis in murine hepatoma (Hepa 1c1c7) cells are characterized by aryl hydrocarbon receptor-independent oxidative stress and activation of the mitochondrial pathway. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **19**, 244–255.
- O'Callaghan A. and Duggan P. F. (1984) Possible biochemical basis for bilirubin neurotoxicity. *Biochem. Soc. Trans.* **12**, 483–483.
- Ochoa E. L., Wennberg R. P., An Y., et al. (1993) Interactions of bilirubin with isolated presynaptic nerve terminals: functional effects on the uptake and release of neurotransmitters. *Cell Molec. Neurobiol.* **13**, 69–86.
- Ostrow J. D., Pascolo L., and Tiribelli C. (2003) Reassessment of the unbound concentration of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro. *Pediatr. Res.* **54**, 98–104.
- Ozmert E., Erdem G., Topcu M., et al. (1996) Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr.* **85**, 1440–1444.
- Paschen W. (2003) Endoplasmic reticulum: a primary target in various acute disorders and degenerative diseases of the brain. *Cell Calcium* **34**, 365–383.
- Penn A. A., Enzmann D. R., Hahn J. S., and Stevenson D. K. (1994) Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* **93**, 1003–1006.
- Perlstein M. A. (1960) The late clinical syndrome of posticteric encephalopathy. *Pediatr. Clin. North. Am.* **7**, 665–687.
- Rice A. C. and Shapiro S. M. (2005) Apoptosis in the Gunn rat model of kernicterus. *PAS* **57**, 1269.
- Rigato I., Pascolo L., Ferneti C., Ostrow J. D., and Tiribelli C. (2004) The human multidrug-resistance-associated protein MRP1 mediates ATP-dependent transport of unconjugated bilirubin. *Biochem. J.* **383**, 335–341.
- Rodrigues C. M. P., Sola S., and Brites D. (2002a) Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology* **35**, 1186–1195.
- Rodrigues C. M. P., Sola S., Castro R. E., Laires P. A., Brites D., and Moura J. J. G. (2002b) Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis. *J. Lipid Res.* **43**, 885–894.
- Rodrigues C. M., Sola A., Silva R., and Brites D. (2000) Bilirubin and amyloid-beta peptide induce cytochrome c release through mitochondrial membrane permeabilization. *Mol. Med.* **6**, 936–946.
- Roy-Chowdhury J., Huang T., Kesari K., Lederstein M., Arias I. M., and Roy-Chowdhury N. (1991) Molecular basis for the lack of bilirubin-specific and 3-methylcholanthrene inducible UDP-glucuronosyltransferase activities in Gunn rats. *J. Biol. Chem.* **266**, 18,294–18,298.
- Ryan M. E. and Ashley R. A. (1998) How do tetracyclines work? *Adv. Dent. Res.* **12**, 149–151.
- Ryan A. S., Wenjun Z., and Acosta A. (2002) Breast-feeding continues to increase into the new millennium. *Pediatrics* **110**, 1103–1109.
- Sano K., Nakamura H., and Matsuo T. (1985) Mode of inhibition of bilirubin on protein kinase C. *Pediatr. Res.* **19**, 587–590.
- Sarna J. R. and Hawkes R. (2003) Patterned Purkinje cell death in the cerebellum. *Prog. Neurobiol.* **70**, 473–507.
- Schenker S., McCandless D. W., and Zollman P. E. (1966) Studies on cellular toxicity of unconjugated bilirubin in kernicteric brain. *J. Clin. Invest.* **45**, 1213–1220.
- Schutta H. S. and Johnson L. (1971) Electron microscopic observations on acute bilirubin encephalopathy in Gunn rats induced by sulfadimethoxine. *Lab. Invest.* **24**, 82–89.
- Schutta H. S., Johnson L., and Neville M. E. (1970) Mitochondrial abnormalities in bilirubin encephalopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **29**, 296–304.

- Seubert J. M., Darmon A. J., El-Kadi A. O. S., D'Souza J. A., and Bend J. R. (2002) Apoptosis in murine hepatoma Hepa 1c1c7 wild type, C12, and C4 cells mediated by bilirubin. *Mol. Pharmacol.* **62**, 257–264.
- Shaia W. T., Shapiro S. M., Heller A. J., Galiani D. L., Sismanis A., and Spencer R. F. (2002) Immunohistochemical localization of calcium-binding proteins in the brainstem vestibular nuclei of the jaundiced Gunn rat. *Hear. Res.* **173**, 82–90.
- Shapiro S. M. (2003) Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr. Neurol.* **29**, 410–421.
- Shapiro S. M., Geiger A. S., O'Tuama L. A., and Baron M. S. (2005) Abnormalities on magnetic resonance imaging (MRI) in children with kernicterus. *PAS* **57**, 1262.
- Silva R. F. M., Rodrigues C. M. P., and Brites D. (2001a) Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by cheonodeoxycholic acid but prevented by urodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* **34**, 402–408.
- Silva R. F. M., Mata L. M., Gulbenkian S., and Brites D. (2001b) Endocytosis in rat cultured astrocytes is inhibited by unconjugated bilirubin. *Neurochem. Res.* **26**, 793–800.
- Silva R. F. M., Mata L. M., Gulbenkian S., Brito M. A., Tiribelli C., and Brites D. (1999) Inhibition of glutamate uptake by unconjugated bilirubin in cultured cortical rat astrocytes: role of concentration and pH. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **265**, 67–72.
- Silverman W. A., Andersen D. H., Blanc W. A., and Crozier D. N. (1956) A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics* **18**, 614–625.
- Slemmer J. E., De Zeeuw C. I., and Weber J. T. (2005) Don't get too excited: mechanisms of glutamate-mediated Purkinje cell death. *Prog. Brain Res.* **148**, 367–390.
- Spencer R. F., Shaia W. T., Gleason A. T., Sismanis A., and Shapiro S. M. (2002) Changes in calcium-binding protein expression in the auditory brainstem nuclei of the jaundiced Gunn rat. *Hear. Res.* **171**, 129–141.
- Talafant E. (1971) Bile pigment phospholipid interactions. *Biochim. Biophys. Acta* **231**, 394–398.
- Tiribelli C. and Ostrow J. D. (2005) The molecular basis of bilirubin encephalopathy and toxicity: report of an EASL single topic conference, Trieste, Italy, 1–2 October, 2004. *J. Hepatol.* **43**, 156–166.
- Valaes T. (1994) Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr.* **83(suppl 394)**, 58–76.
- Valaes T. (2000) Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko, J. F., eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 67–72.
- Vaughan III V. C., Allen F. H., and Diamond L. K. (1950) Erythroblastosis fetalis. IV. Further observations on kernicterus. *Pediatrics* **6**, 706–716.
- Vazquez J., Garcia-Calvo M., Valdivieso F., Mayor F., and Mayor Jr. F. (1988) Interaction of bilirubin with the synaptosomal plasma membrane. *J. Biol. Chem.* **263**, 1255–1265.
- Vogt M. T. and Basford R. E. (1968) The effect of bilirubin on energy metabolism of brain mitochondria. *J. Neurochem.* **15**, 1313–1320.
- Warr O., Mort D., and Attwell D. (2000) Bilirubin does not modulate ionotropic glutamate receptors or glutamate transporters. *Brain. Res.* **879**, 13–16.
- Watchko J. F. (2000a) The clinical sequelae of hyperbilirubinemia, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko J. F., eds, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 115–135.
- Watchko J. F. (2000b) Indirect hyperbilirubinemia in the neonate, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko J. F., eds, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 51–72.
- Watchko J. F. (2005a) Bilirubin induced apoptosis in vitro: insights for kernicterus. *Pediatr. Res.* **177**–178.
- Watchko J. F. (2005b) Genetics and the risk of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr. Res.* **56**, 677–678.
- Watchko J. F. (2005c) Vigintiphobia revisited. *Pediatrics* **115**, 1747–1753.
- Watchko J. F. and Oski F. A. (1992) Kernicterus in preterm newborns: past, present, and future. *Pediatrics* **90**, 707–715.
- Watchko J. F., Daoood M. J., and Biniwale M. (2002) Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. *Semin. Neonatol.* **7**, 143–152.
- Watchko J. F., Daoood M. J., and Hansen T. W. R. (1998) Brain bilirubin content is increased in P-glycoprotein deficient transgenic null mutant mice. *Pediatr. Res.* **44**, 763–766.
- Watchko J. F., Ziegler J., Daoood M. J., and Balkundi D. (2003) Inhibition of human MDR1 P-glycoprotein increases bilirubin-induced cell apoptosis in vitro. *Pediatr. Res.* **53**, 400A.

- Wennberg R. P., Ahlfors C. E., and Rasmussen L. F. (1979) The pathochemistry of kernicterus. *Early Hum. Dev.* **3**, 353–372.
- Wennberg R. P., Johansson B. B., Folbergrova J., and Siesjo B. K. (1991) Bilirubin-induced changes in brain energy metabolism after osmotic opening of the blood-brain barrier. *Pediatr. Res.* **30**, 473–478.
- Yokochi K. (1995) Magnetic resonance imaging in children with kernicterus. *Acta Paediatr.* **84**, 937–939.
- Zetterstrom R. and Ernster L. (1956) Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. *Nature* **178**, 1335–1337.
- Ziegler U. and Groscurth P. (2004) Morphological features of cell death. *News Physiol.* **19**, 124–128.
- Zucker S. D., Goessling W., Bootle E. J., and Sterritt. (2001) Localization of bilirubin in phospholipid bilayers by parallax analysis of fluorescence quenching. *J. Lipid Res.* **42**, 1377–1388.

REVIEW ARTICLE

Kernicterus and the Molecular Mechanisms of Bilirubin-Induced CNS Injury in Newborns

*Jon F. Watchko**

Division of Newborn Medicine, Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Magee-Womens Research Institute, Pittsburgh, PA

Received January 12, 2006; Accepted February 2, 2006

Abstract

Kernicterus is a devastating, chronic disabling neurological disorder whose central nervous system (CNS) sequelae reflect both a predilection of bilirubin toxicity for neurons (rather than glial cells) and the regional topography of bilirubin-induced neuronal injury that is characterized by prominent basal ganglia, cochlear, and oculomotor nuclei involvement. The molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal cell injury, although incompletely understood, likely reflects the untoward effects of hazardous unconjugated bilirubin concentrations on plasma, mitochondrial, and/or endoplasmic reticulum (ER) membranes. These membrane perturbations, in turn, might lead to the genesis of neuronal excitotoxicity, mitochondrial energy failure, or increased intracellular calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$. These three phenomena are likely to be linked spatially and temporally in the pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury.

Downstream events triggered by increased $[Ca^{2+}]_i$ may include, among others, the activation of proteolytic enzymes, apoptotic pathways, and/or necrosis, the individual occurrence of which is likely a function of the degree and duration of bilirubin exposure. A recent study demonstrates the activation of mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways by bilirubin heralding a degree of complexity regarding the molecular mechanism(s) of bilirubin-induced neurotoxicity not previously appreciated. There remains, however, a paucity of data regarding specific effects of bilirubin on intracellular signaling and cell death pathways, particularly in vivo. An enhanced understanding of the molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury will lead to the identification of potential novel interventional strategies to protect the CNS against kernicterus.

doi: 10.1385/NMM:8:4:513

Index Entries: Apoptosis; bilirubin; excitotoxic injury; kernicterus; necrosis; neurotoxicity.

*Author to whom all correspondence and reprint requests should be addressed. E-mail: jwatchko@mail.magee.edu

Introduction

Kernicterus is a devastating, chronic, disabling, neurological disorder classically characterized by the following clinical tetrad:

1. Choreoathetoid cerebral palsy.
2. High-frequency central neural hearing loss.
3. Palsy of vertical gaze.
4. Dental enamel hypoplasia, resulting from bilirubin-induced cell toxicity (Byers et al., 1955; Perlstein, 1960; Watchko, 2000a).

The central nervous system (CNS) sequelae reflect both a predilection of bilirubin toxicity for neurons (rather than glial cells) (Notter and Kendig, 1986), and the regional topography of bilirubin-induced neuronal injury that is characterized by prominent basal ganglia, cochlear, and oculomotor nuclei involvement (Ahdab-Barmada, 1983, 2000; Ahdab-Barmada and Moossy, 1984). As originally described in the context of severe hyperbilirubinemia secondary to Rh hemolytic disease (Evans and Polani, 1950; Vaughan et al., 1950), kernicterus has also been reported in other hemolytic conditions (e.g., hereditary spherocytosis and pyruvate kinase deficiency [Watchko, 2000b]), G6PD deficiency (Valaes, 1994; MacDonald, 1995; Valaes, 2000), premature neonates (Ahdab-Barmada and Moossy, 1984; Watchko and Oski, 1992), and most recently, in otherwise healthy term and near-term gestation breastfed infants without hemolysis (Maisels and Newman, 1995; Brown and Johnson, 1996; Bhutani et al., 2004). The pediatric community's recent experience with kernicterus is notable for an increased number of reported cases in the United States (Maisels and Newman, 1995; Brown and Johnson, 1996; Bhutani et al., 2004) and abroad (Ebbesen, 2000; Hansen, 2002; Kaplan and Hammerman, 2004), a phenomenon that arose during the mid-to-late 1980s in conjunction with a striking sustained increase in breastfeeding initiation at birth (Ryan et al., 2002) and concurrent progressive decline in birth hospitalization length of stay (Curtin and Kozak, 1998) (Fig. 1). These factors have combined to unmask a previously underappreciated potential to develop extreme hyperbilirubinemia among a select number of neonates, the biological basis of which increasingly appears to be in part, if not principally, genetically

determined (Watchko et al., 2002; Kaplan et al., 2003; Kaplan and Hammerman, 2005; Watchko, 2005b, 2005c). The re-emergence of kernicterus has rekindled an interest in its molecular pathogenesis (Bhutani et al., 2004; Tiribelli and Ostrow, 2005), and efforts to identify potential novel strategies to protect the CNS against bilirubin-induced injury. Although no one disputes the neurotoxic potential of bilirubin, the cellular and molecular events attendant to bilirubin-induced neurotoxicity have been only partially characterized and there is little agreement regarding which might act as a mechanistic focal point and which might be the most clinically relevant. Almost without exception, kernicterus has occurred during extreme unconjugated hyperbilirubinemia (UCB) and it is the UCB fraction not bound to albumin, i.e., free bilirubin (B_F), that can cross the blood-brain barrier and prove neurotoxic. For completeness, it is notable that susceptibility for bilirubin-induced neurotoxicity is enhanced by prematurity (Gartner et al., 1970), by drugs that displace bilirubin from albumin thereby increasing B_F (Silverman et al., 1956), and possibly concurrent marked conjugated bilirubinemia (Ebbesen, 1982; Grobler and Mercer, 1997; Merhar and Gilbert, 2005). The purpose of the current review is to highlight the recent developments regarding bilirubin-induced cell injury that refine and expand our understanding of the molecular mechanisms underlying bilirubin's toxic effects. A temporal and mechanistic model based on the current literature and previous work is hypothesized.

Relevant Neuropathology and Neuroimaging Findings of Kernicterus

Before addressing potential molecular mechanisms of bilirubin-induced cell injury, it is important to briefly revisit the neuropathology of kernicterus and an emerging neuroimaging literature on affected infants for insights. The neuropathology of kernicterus is characterized by both an intense yellow staining of neurons in selected brainstem nuclear clusters and histopathological evidence of neuronal damage in these stained regions.

Bilirubin staining alone in the absence of characteristic microscopic evidence of neuronal injury

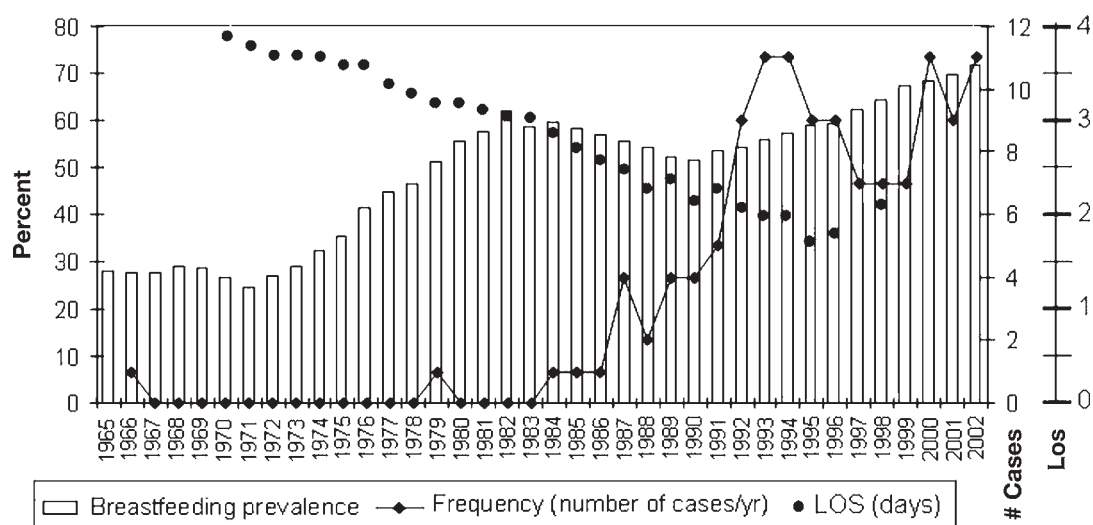


Fig. 1. Number of reported kernicterus cases by birth year from 1965 to 2002 (solid diamonds [Bhutani et al., 2004]) is shown in relation to annual prevalence of breastfeeding at birth hospitalization (open bars as percentage [Ryan et al., 2002]) and birth hospitalization length of stay (LOS) solid circles in days [Curtin and Kozak, 1998]. An increase in reported cases of kernicterus is seen in conjunction with a sustained resurgence of breastfeeding initiation prevalence during birth hospitalization and concurrent decreased birth hospitalization LOS. These factors have combined to unmask a previously underappreciated potential to develop extreme hyperbilirubinemia among a select number of neonates.

does not constitute kernicterus (Ahdab-Barmada, 1983, 2000; Ahdab-Barmada and Moossy, 1994). Brainstem regions typically affected in kernicterus include the following:

1. Globus pallidus
2. Subthalamic nucleus
3. Metabolic sector of the hippocampus
4. Oculomotor nuclei
5. Ventral cochlear nuclei
6. Purkinje cells of the cerebellar cortex (Ahdab-Barmada, 2000).

This pattern of involvement is remarkably similar across term, preterm, previously well, or septic neonates, the rarely reported adult with kernicterus, or those seen in experimental animal models (Ahdab-Barmada, 2000) and is notably distinct from those seen in hypoxic-, ischemic-, or hyperoxic-induced cell injury in the newborn CNS (Ahdab-Barmada, 1983). Ultrastructural findings in affected regions are conspicuous for marked membrane alterations (a potential primary target of bilirubin-induced damage), dense bodies scattered within the

cytoplasm felt to represent degenerated mitochondria (another purported nexus of bilirubin induced injury), and calcium granules (Ahdab-Barmada, 2000). Of additional note, there is sparse evidence, and some suggest a distinct absence, of an inflammatory or glial cell response in early and subacute phases of kernicterus (Mair, 1961; Ahdab-Barmada, 2000). Consistent with this assertion, the metabolic astrocytosis, as reported in some cases of kernicterus, consists mainly of large astrocytic nuclei without the star-like cytoplasmic extensions of reactive astrocytes (Ahdab-Barmada, personal communication) characteristic of inflammation.

Recent neuroimaging studies of kernicteric infants confirm the distinct regional nature of bilirubin-induced neurotoxicity, demonstrating abnormal bilateral, symmetric, high-intensity signals on magnetic resonance imaging (MRI) in the globus pallidus (Penn et al., 1994; Martich-Kriss et al., 1995; Yokochi, 1995; Grobler and Mercer, 1997; Shapiro, 2003; Coskun et al., 2005; Shapiro et al., 2005). Less consistent and lower intensity MRI signal changes have been reported in the subthalamic nucleus (Shapiro et al., 2005), internal

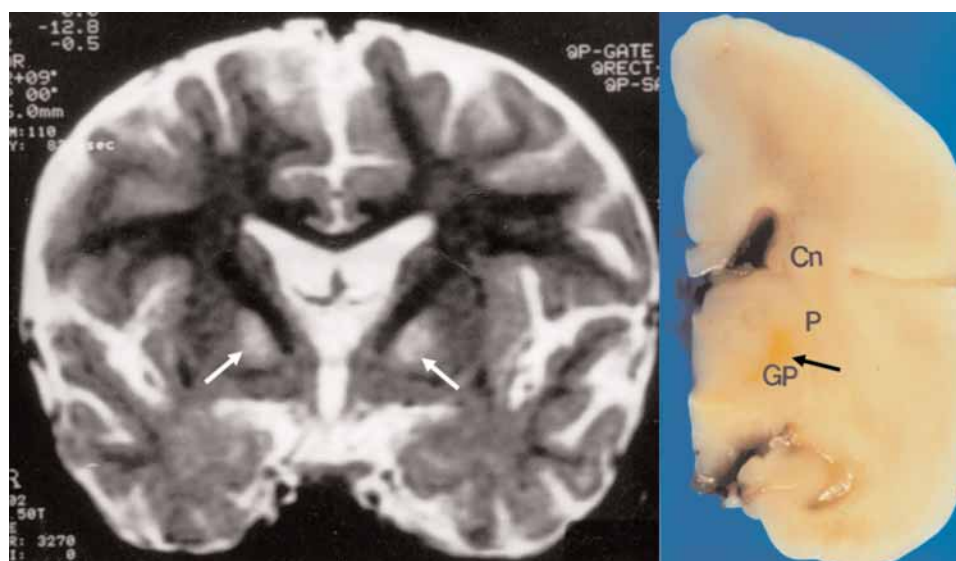


Fig. 2. Coronal T1-weighted magnetic resonance image at the level of the basal ganglia in one infant is shown on the left demonstrating bilateral, symmetric high-intensity globus pallidus (GP) signals (arrows) [reprinted with permission; *Eur Radiol* (2005) **15**, 1263–1267] and deep orange–yellow staining of the globus pallidus of coronal section at postmortem in another neonate [reprinted with permission; *Monographs in Clinical Pediatrics* (2000) 11:78, <http://www.tandf.co.uk>] is shown on the right. Note unstained putamen (P) and caudate nucleus (Cn). These findings illustrate the selective vulnerability and regional nature of kernicterus and concordancy of neuroimaging and neuropathology in this disorder. (See online version for color.)

capsule, and thalamus (Penn et al., 1994). Figure 2 shows an example of the high-intensity globus pallidus MRI signal in one infant and the deep orange–yellow staining of the globus pallidus at postmortem in another to illustrate the selective vulnerability—regional nature of kernicterus and the concordant findings on neuroimaging and neuropathology in this disorder. Exactly why bilirubin-induced neurotoxicity is so regional (e.g., globus pallidus) and cell-specific (neuronal) in nature remains unclear, but likely reflects some aspect of neuronal function, circuitry, and/or molecular taxonomy. Resolution of this conundrum would go a long way toward identifying relevant pathogenetic mechanisms; one potential explanation is offered in the section on excitotoxicity.

Neurotoxic Threshold of Bilirubin

In clarifying the physiological relevance of putative molecular mechanism(s) for bilirubin-induced neurotoxicity, it is also important to understand

the particulars of the bilirubin exposure itself and to relate that exposure to those in which neuronal or CNS injury is likely to occur (Ostrow et al., 2003; Daood and Watchko, 2006). In this regard, it is notable that at least some clinical studies suggest the risk for kernicterus is related in part to the degree and duration of hyperbilirubinemia (Johnson and Boggs, 1974; Nilsen et al., 1984; Ozmert et al., 1996). Recent data by Hanko and colleagues (2005) suggest the same for susceptible human neuronal cells in vitro. These investigators determined the prevalence and modes of cell death in cultured human NT2-N neurons and their temporal evolution following exposure to increasing concentrations of UCB (Hanko et al., 2005). They hypothesized, as others previously suggested (Bonfoco et al., 1995; Leist and Nicotera, 1998), that apoptosis and necrosis represent ends of a cell death spectrum that is determined by the magnitude of the insult. Neuronal cell death was noted at UCB levels as low as 0.66 μM (660 nM) and increased in a dose-dependent manner (Hanko et al., 2005). Moreover, they observed that (1) UCB concentration exposures in the lower

neurotoxic range were associated with apoptosis, whereas (2) moderate-to-high neurotoxic UCB concentrations were associated with necrosis. The duration of UCB exposure accentuated the extent of the neuronal damage. Consistent with these findings are the observations of Silva and colleagues (Silva et al., 2001a) that although short-duration (4 h) UCB exposures resulted in similar degrees of apoptosis and necrosis in rat astrocytes in vitro, necrosis predominated over apoptosis at higher UCB concentrations and longer exposure times. These reports are consistent with the notion that the magnitude and duration of UCB exposure is critical to the injury and death pathway activated, and that UCB exposures that lead to apoptosis are typically milder than those that cause necrosis (Watchko, 2005a). Of additional note, the purported neurotoxic threshold for B_F in vitro is reported to be in the 71–770 nM range (Ostrow et al., 2003); a finding that is in line with the studies detailed previously (Hanko et al., 2005; Silva et al., 2001a) and that also appears to be relevant in vivo, at least as reflected in hyperbilirubinemic j/j Gunn rat pups (Daood and Watchko, 2006). Neonatal hyperbilirubinemia in homozygous j/j Gunn rat pups results from a deficiency of the bilirubin conjugating enzyme uridine-diphosphate-glucuronosyl transferase (Roy-Chowdhury et al., 1991) homologous to human patients with Crigler Najjar type I syndrome; heterozygous J/j pups have reduced uridine-diphosphate-glucuronosyl transferase levels but do not develop neonatal hyperbilirubinemia. Jaundiced j/j pups who are neurobehaviorally intact as newborns and later develop bilirubin-induced cerebellar hypoplasia as juveniles demonstrate CNS B_F levels (556–1,110 nM [95% CI]) that lies well within the reported in vitro neurotoxic range, whereas pups who show acute neurobehavioral abnormalities (e.g., ataxia) as neonates, many of which succumb to kernicterus, evidenced higher CNS B_F levels (3,461–8,985 nM [95% CI]) that consistently exceed the in vitro neurotoxic threshold range (Daood and Watchko, 2006). Heterozygous nonjaundiced J/j pups are consistently asymptomatic, evidence normal cerebellar growth and B_F levels below the reported neurotoxic threshold (72–112 nM [95% CI]). These in vitro and in vivo data are remarkably concordant and suggest again that the level of CNS B_F exposure determines whether and to what extent bilirubin-induced CNS injury occurs.

Molecular Mechanisms of Bilirubin Neurotoxicity

Although the molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal cell injury is not completely understood, certain recurrent themes resonate in the literature on this topic and include the generally untoward effects of high UCB concentrations on membranes (plasma, mitochondrial, and ER), cellular bioenergetics, and intracellular calcium homeostasis.

The consistent nature of these observations suggests that bilirubin-induced neuronal injury is initiated at the level of membranes with resultant perturbations of membrane permeability and function (Rodrigues et al., 2002b; Brito et al., 2004). These membrane effects, in turn, might contribute to the genesis of the following:

1. Neuronal excitotoxicity (i.e., excessive release and impaired reuptake of glutamate, the primary excitatory neurotransmitter in the CNS, and resultant overactivation of excitatory amino acid receptors).
2. Mitochondrial energy failure.
3. Increased intracellular calcium concentration.

These three phenomena are likely linked spatially and temporally in the pathogenesis of bilirubin-induced neurotoxicity.

Downstream events triggered by an increase in the universal second messenger, Ca^{2+} , might include, among others, the activation of the following:

1. Proteolytic enzymes.
2. Apoptotic pathways.
3. Necrosis, the occurrence of which is likely a function of the degree and duration of bilirubin exposure (Hanko et al., 2005; Silva et al., 2001a).

This schema is depicted in (Fig. 3) and is offered as a working hypothesis only; tempered, qualified, and molded as much by opinion as facts.

Bilirubin and Membranes

The main isomer of bilirubin in humans is bilirubin-IX α (Z,Z), an amphipathic molecule, but lipophilic with respect to membranes (Brodersen,

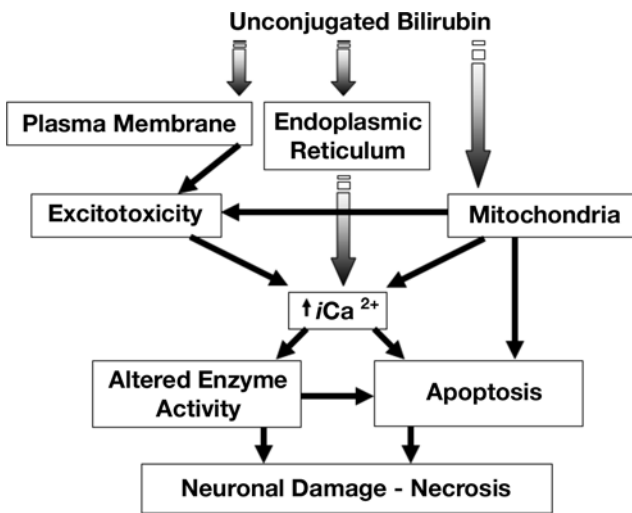


Fig. 3. Schematic simplified overview of hypothesized pathophysiological mechanisms in bilirubin-induced neuronal injury. Unconjugated hyperbilirubinemia exerts direct effects on membranes at level of plasma membrane, mitochondria, and/or endoplasmic reticulum leading to excitotoxicity, mitochondrial energy failure, and increased intracellular calcium levels. Increased intracellular calcium levels result in altered enzyme activities and together these activate directly or indirectly, in conjunction with altered mitochondrial function, apoptotic pathways. If unconjugated hyperbilirubinemia exposure is of sufficient degree and/or duration than irreversible neuronal damage (i.e., necrosis might ensue).

1979, 1982; Zucker et al., 2001; Hansen and Bratlid, 2002). Indeed, bilirubin has a high affinity for membrane lipids (Talaftant, 1971; Brodersen, 1979), a generally consistent finding across investigations, and most recently confirmed in a study of the subcellular localization of bilirubin within the CNS. Brain-bilirubin content among rat brain tissue subjected to subcellular fractionation (Hansen et al., 2001) was found to be notably high in the membrane (myelin) compartment (Hansen et al., 2001). Several other studies suggest that membranes are the primary or initiating target of UCB toxicity (Cowger, 1971; Hackney, 1980; Kaul et al., 1981; O'Callaghan and Duggan, 1984; Hansen et al., 1988; Vazquez et al., 1988; Ochoa et al., 1993; Silva et al., 2001b; Brito et al., 2004). Despite a wealth of such data, there remains surprisingly little information regarding the actual nature of bilirubin-membrane complexes under physiological conditions and clinically relevant B_F

concentrations, nor information on why not all cell types or tissues bind bilirubin with equal affinity (Wennberg et al., 1979). Zucker and colleagues (2001) have recently confirmed that the amphipathic nature of UCB facilitates its interaction with the surface of phospholipid bilayers, localizing to the polar region near the membrane-water interface. Once there, disruption of phospholipid asymmetry, inhibition of membrane-bound ATPases, lipid peroxidation, and other adverse sequelae detailed later may ensue (Brito et al., 2004). Analogous bilirubin-induced adverse changes in mitochondrial membranes have also been reported (Rodrigues, 2002b). Future studies further characterizing bilirubin-membrane complexes and the interindividual nature of tissue-bilirubin binding are warranted (Wennberg et al., 1979).

Excitotoxic Mechanisms

Excitotoxic mechanisms have previously been proposed to contribute to bilirubin-induced CNS injury and there are both in vitro (Grojean et al., 2000) and in vivo (Hoffman et al., 1996; McDonald et al., 1998) evidence in support of this contention. These studies have focused on glutamate, the primary excitatory neurotransmitter in the CNS (Johnston, 2005), and the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor subtype, thought to be particularly important in the pathogenesis of neonatal neuronal injury (Johnston, 2005). These data, however, are far from conclusive and in fact provide some conflicting findings on bilirubin-induced effects. The most supportive data are those of McDonald and coworkers who showed that blockade of NMDA-type glutamate channels by MK-801, a selective and noncompetitive NMDA-type glutamate channel antagonist, reduced histological signs of bilirubin toxicity in hyperbilirubinemic j/j Gunn rat pups; a finding that was most striking in the exquisitely bilirubin-vulnerable Purkinje cells of the cerebellar cortex (McDonald et al., 1998). They also observed that bilirubin potentiated CNS injury in j/j Gunn rat pups treated with intracerebral NMDA, an injury that was made even more prominent when serum B_F and thereby CNS bilirubin levels were enhanced by treating the pups with the bilirubin displacer sulfadimethoxine (McDonald et al., 1998). In an analogous fashion, Grojean and

colleagues (2000) observed a dose- and time-dependent decrease in neuronal viability when exposed to bilirubin in vitro (250–5000 nM) and partial attenuation of this affect by the NMDA receptor antagonist, MK-801. In these two studies, evidence of both excitotoxic necrosis and apoptosis (*see below*) were reported and in one (Grojean et al., 2000), inhibitors of caspases-1 and -3 exerted some neuroprotective effects. Hoffman and coworkers speculate that the strong affinity of UCB for neuronal membranes results in a conformational change in the NMDA receptor such that the NMDA receptor-ion channel complex is in an open and activated state; a modification they were able to confirm biochemically in vivo in hyperbilirubinemic newborn piglets (serum bilirubin level: 29 ± 5 mg/dL [496 ± 86 μ mol/L]) (Hoffman et al., 1996) and which would be predicted to disrupt neuronal function and contribute to bilirubin-induced neurotoxicity. Other potential contributors to the risk of bilirubin-induced excitotoxic injury include the following:

1. Evidence that UCB also impairs glutamate uptake (Silva et al., 1999).
2. The enhanced expression of excitatory amino acid receptors in the bilirubin susceptible regions of the developing CNS (McDonald and Johnston, 1990).
3. Observations that the Purkinje cell, one of the neuronal subtypes most susceptible to bilirubin-induced injury, is characteristically vulnerable to glutamate-mediated excitotoxicity across a variety of pathological conditions (Sarna and Hawkes, 2003).

Once NMDA channels are open, then downstream events characteristic of excitotoxic injury become manifest; events that are consistent with bilirubin-induced brain injury. These events are classically described as occurring in two phases:

1. An initial rapid phase wherein glutamate receptor activation leads to increased intracellular Na^+ and Cl^- and resultant cell swelling, followed by
2. A second, delayed phase wherein there is Ca^{2+} influx and Ca^{2+} release from intracellular stores leading to activation of Ca^{2+} -dependent enzymes (Slemmer et al., 2005) that activate apoptosis and/or necrosis cell death pathways.

Exactly how excitotoxicity is initiated by hyperbilirubinemia is unclear, although as suggested by others (Johnston and Hoon 2000; Johnston, 2005), it might be the result of a sustained period of mitochondrial energy failure with resultant neuronal depolarization and passive opening of NMDA glutamate channels (Novelli et al., 1988). Indeed, Novelli and coworkers (1988) have demonstrated in primary cultures of rat cerebellar neurons in vitro that reduced intracellular energy levels are a prerequisite for excitotoxic neuronal injury; glutamate alone is necessary but not sufficient to induce toxicity. Metabolic inhibitors including those of oxidative phosphorylation lead to lowered ATP levels and reduced activity of ion pumps necessary to generate the normal resting membrane potential and maintain the voltage-dependent Mg^{2+} block of the NMDA receptor channel. Thus, impaired energy supply results in persistent activation of the NMDA receptor that in turn leads to Ca^{2+} influx and a cascade of events detailed later (Novelli et al., 1988; Johnston and Hoon, 2000; Johnston, 2005). Others suggest that UCB inhibition of protein kinase C (Sano et al., 1985) might contribute to the neurotoxic influence of glutamate (Grojean et al., 2000) given observations that loss of protein kinase C precedes (Durkin et al., 1996) and is a necessary step in excitotoxic neural cell injury (Durkin et al., 1997).

It is of interest, as hypothesized by Johnston and Hoon (2000), that excitotoxicity and prerequisite mitochondrial energy failure suggest a possible explanation for the regional nature of bilirubin-induced CNS damage (Johnston, 2005). In particular, neurons of the neonatal globus pallidus evidence two characteristics that would enhance its selective vulnerability within the neural circuitry of the basal ganglia, namely a high-resting (baseline) level of neuronal activity (Johnston and Hoon, 2000) and a high neuronal glutamate receptor density (Greenamyre et al., 1987). The former makes the region relatively more susceptible to subacute energy failure, whereas the latter would accentuate excitotoxic injury. Consistent with this hypothesis are:

1. An analogous pattern of selective pallidal involvement in genetic mitochondrial disorders (e.g., pyruvate dehydrogenase deficiency) (Hoon et al., 1997; Majoie et al., 2002); disorders of the electron transport chain including cyanide and carbon monoxide poisoning (electron transport chain inhibitors);

2. Evidence of excitotoxic injury in the Gunn rat model of kernicterus (McDonald et al., 1998);
3. The enhanced vulnerability of the immature globus pallidus to NMDA glutamate receptor overstimulation compared with the adult (Johnston and Ishiwa, 1995);
4. Reported cerebral metabolic signatures on proton magnetic resonance spectroscopy during acute severe hyperbilirubinemia characterized by an elevated glutamate and glutamine to creatine ratio (Oakden et al., 2005) and in selected kernicteric infants, high-lactate resonance (Groenendaal et al., 2004). This hypothesis is compelling particularly given the importance and consistent involvement of the globus pallidus in kernicterus in human neonates and merits further study.

Others, however, have failed to confirm an operative role for excitotoxic mechanisms in bilirubin-induced neuronal cell injury (Warr et al., 2000; Tiribelli and Ostrow, 2005). Warr and coworkers examined the effects of very high concentrations of B_F (10,000 nM) on currents generated by NMDA and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in hippocampal pyramidal cells and on glutamate transporter currents (uptake) in retinal glial cells; they observed no effects of such short-term B_F exposures. More recently, Shapiro reported that the NMDA receptor antagonist MK-801 was not protective against UCB-induced neuronal death in cultured hippocampal cells or in jaundiced Gunn rat pups (Tiribelli and Ostrow, 2005). These studies are consistent with the alternative notion that UCB may act directly on the neuronal cell plasma membrane (Rodrigues et al., 2002b) and mitochondria (Rodrigues et al., 2002b; Keshavan et al., 2004) to perturb intracellular calcium homeostasis, independent of excitotoxic pathways, resulting in activation of downstream effects that ultimately mediate neuronal injury. Indeed, regarding triggering mechanisms, it does appear that increased intracellular calcium levels are critical to the development of bilirubin-induced cell injury. UCB itself may further elevate intracellular Ca^{2+} levels by adversely affecting the function of proteins involved in intracellular calcium buffering including calmodulin-dependent protein kinase II (both in vitro [Churn et al., 1995] and in vivo [Conlee et al., 2000]); calbindin and parvalbumin (Shaia et al., 2002; Spencer et al., 2002).

Mitochondria

Among the myriad reported effects of bilirubin on cellular metabolism (Karp, 1979; Hansen and Bratlid, 1986; Hansen, 2000), a purported nexus of injury is the mitochondrion. Such evidence dates back to the pioneering work of Richard L. Day (1954), demonstrating the inhibition of brain respiration in vitro by bilirubin, a finding subsequently confirmed by others (Zetterstrom and Ernster, 1956; Ernster, 1961). Additional evidence includes the following:

1. Ultrastructural changes in mitochondria that are among the most consistent manifestations of bilirubin-induced cell injury in vivo in the Gunn rat model of kernicterus (Schutta et al., 1970; Schutta and Johnson, 1971) as well as
2. Immediate and marked decreases in phosphocreatine (40% of control) and ATP (60% of control), with an accompanying increase in the lactate-pyruvate ratio in brain extracts of hyperbilirubinemic Sprague-Dawley rats on disruption of the blood-brain barrier (Wennberg et al., 1991); the elevated lactate-pyruvate ratio being secondary to an increased lactate in the presence of normal pyruvate indicating accumulation of NADH and mitochondrial electron chain dysfunction.

Indeed, others have shown that bilirubin inhibits state 3 respiration (Vogt and Basford, 1968). Whether these abnormalities in mitochondrial structure and function represent primary direct bilirubin-induced mitochondrial injury or a secondary result of bilirubin-induced cytoplasmic damage has been a point of considerable debate. Although it is increasingly clear that bilirubin can act directly on mitochondrial membranes to disrupt lipid polarity, fluidity, and protein order leading to increased membrane permeability (Rodrigues, 2002b), mitochondrial depolarization (Keshavan et al., 2004), collapse of mitochondrial transmembrane potential, release of cytochrome-*c*, and activation of the intrinsic apoptotic pathway (Rodrigues et al., 2000, 2000a, 2002b; Keshavan et al., 2004; Oakes and Bend, 2005), the reported earlier onset of cytoplasmic as compared with mitochondrial ultrastructural damage in hyperbilirubinemic j/j Gunn rat pups suggests that the primary site of injury is cytoplasmic and that mitochondrial damage is "the result rather than the cause of cytoplasmic disorganization" (Schutta and Johnson, 1971).

Some uncertainty also remains regarding what bilirubin levels are toxic to mitochondrial function as most in vitro studies have explored only levels in the micromolar range or higher, and in at least one no adverse effects until levels exceeded 6.7 μM (6700 nM) (Diamond and Schmid, 1967). Future studies at lower UCB levels may help to clarify this matter. It remains notable, however, that hyperbilirubinemic Gunn rat pups in vivo demonstrate (1) prominent neuronal mitochondrial damage, particularly in the vulnerable cerebellar Purkinje cells, (Schutta et al., 1970) and (2) impaired oxidative phosphorylation (Schenker et al., 1966).

Bilirubin and Intracellular Calcium Homeostasis

Regardless of the triggering event(s), be it excitotoxic, a direct plasma-mitochondrial membrane effect, a direct ER effect, and/or energy failure, it is apparent that bilirubin ultimately leads to abnormal intracellular calcium levels (Brito et al., 2004); likely a combined result of the following:

1. Enhanced transmembrane Ca^{2+} influx;
2. Release of Ca^{2+} from intracellular stores;
3. Impaired intracellular Ca^{2+} buffering capacity.

Once developed, high intracellular Ca levels through second messenger pathways might activate numerous enzyme systems, i.e., proteases, lipases, and endonucleases, and trigger the generation of free radicals (Brito et al., 2004), a series of events that culminate in cell death either through apoptosis or necrosis. These findings also raise the possibility that some bilirubin-induced effects might be mediated through changes in neuronal calcium activity in other subcellular compartments, for example, the ER, and contribute to ER dysfunction and the recently defined ER stress response observed in other acute neuronal disorders (Paschen, 2003).

Bilirubin-Induced Neuronal Apoptosis

The early and subacute neuropathological changes in kernicterus of pyknotic nuclei, increased nuclear density, and absence of inflammation (Ahdab-Barmada, 1983, 2000; Ahdab-Barmada and

Moosy, 1984) are findings consistent with apoptosis (Watchko, 2005a). Several studies, most published relatively recently and performed in vitro, suggest that apoptosis plays an important role in bilirubin-induced cytotoxicity (McDonald et al., 1998; Grojean et al., 2000; Rodrigues et al., 2000, 2000a, 2000b; Silva et al. 2001a; Akin et al., 2002). This accumulating evidence in murine (neurons, astrocytes) and/or bovine (brain capillary endothelium) cells includes, among others, activation of caspase 3 (Rodrigues et al., 2002b), a key distal effector of apoptosis; cleavage of the death substrate poly (ADP), ribose polymerase (PARP) (Akin et al., 2002; Rodrigues et al., 2002b), decreased mitochondrial transmembrane potential (Rodrigues et al., 2002b); increased mitochondrial cytochrome-c release (Rodrigues et al., 2002b); DNA fragmentation (Akin et al., 2002), terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick-end labeling (TUNEL) (Silva et al., 2001a); Hoescht nuclear staining (Rodrigues et al., 2002b), and transmission electron microscopic ultrastructural nuclear changes (Akin et al., 2002). These findings further suggest that bilirubin-induced programmed cell death is mediated through the caspase-dependent mitochondrial pathway, whereas caspase-dependent cell surface death receptor-mediated apoptosis through activation of caspase 8 (Seubert et al., 2002) and caspase-independent alternative cell death mechanisms cannot be entirely excluded at this time.

Recent studies also suggest that mitogen-activated protein (MAP) kinases, mediators of signal transduction from cell surface to nucleus may be involved in bilirubin-induced neuronal cell death; specifically the activation of p38 MAP kinase (Lin et al., 2003) and/or extracellular signal-regulated kinase (ERK) ERK1/2 (Fernandes et al., 2005). It is notable that p38 is activated by phosphorylation of Thr-180 and Tyr-182 by a variety of stimuli including UCB; other studies, however, demonstrate a strong inhibition of phosphorylation by UCB (Hansen, 2000). Clarifying these seemingly contradictory bilirubin-mediated effects is necessary. Similarly, dissecting the cell death and signal transduction pathways involved in the genesis of bilirubin-induced neurotoxicity and any potential coupling between them will be critical to the identification of potential therapeutic targets to prevent kernicterus. So too will be clarifying the role (1) ATP-binding cassette transporters, i.e., multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1) and multidrug

resistance protein 1 (MDR1; P-glycoprotein) may play in modulating apoptosis related to and/or independent of their purported UCB membrane transport function (Watchko et al., 1998, 2003; Gennuso et al., 2004; Rigato et al., 2004; Watchko, 2005a), and (2) glutathione-S-transferases (GSTs) may play in modulating programmed cell death through its intracellular binding of UCB and regulation of intracellular signaling (Tiribelli and Ostrow, 2005). The aforementioned investigations have now been complemented by studies of human cell lines as well (Hanko et al., 2005, 2006). As cited earlier, Hanko and colleagues (Hanko et al., 2005, 2006) have reported evidence of bilirubin-induced apoptosis in cultured human NT2-N neurons in vitro, including fragmented nuclei, DNA laddering, PARP cleavage, and activation of caspase 3. Interestingly, these investigators were able to synergistically reduce evidence of bilirubin-induced apoptotic injury through combined treatment with zVAD. FMK, an inhibitor of caspase 3 and the NMDA receptor antagonist, MK-801 (Hanko et al., 2006). These data highlight the potentially reversible nature of apoptosis-related neural injury as contrasted with the irreversible insult of necrosis, the former an important consideration in efforts to identify potential therapeutic targets for clinical application. It is important, however, to substantiate that bilirubin-induced apoptosis observed in vitro is a phenomenon that occurs at physiologically relevant levels in vivo. Programmed cell death depends on the confluence of a number of factors and may be different in cell lines exposed to bilirubin in vitro compared with cells in vivo. Such in vivo-derived confirmatory evidence of bilirubin-induced apoptosis is scarce and currently limited, for example, the morphological findings of apoptotic nuclear profiles in cerebellar purkinje cells from the Gunn rat model of kernicterus (McDonald et al., 1998). These animals were treated with sulfadimethoxine to displace bilirubin from albumin and thereby enhance the blood concentration of B_F , increase brain tissue bilirubin accumulation, and the potential for neuronal cell injury. More recently, preliminary observations from our own laboratory (Fig. 4) and others (Rice and Shapiro, 2005) using TUNEL staining confirm evidence of apoptosis in hyperbilirubinemic Gunn rat pups, which as in previous studies (McDonald et al., 1998) was predictably increased by sulfadimethoxine, as shown in Fig. 4.

Although nuclear morphological features are considered reliable criteria for defining apoptosis, complementary studies using biochemical or molecular assays of apoptosis have yet to be reported in the Gunn rat model of kernicterus or in human kernicteric postmortem tissue samples. Specific markers for apoptosis including the following:

1. Caspase activation, e.g., activated caspase 3 using either immunohistochemical or Western immunoblotting techniques.
2. Detection of apoptotic (annexin-V-positive; propidium iodide-negative) and necrotic (propidium iodide-positive) cells using flow cytometry of CNS tissue cell suspensions analogous to the recently reported assessment of bilirubin-induced apoptosis in vitro in colon cancer cells (Keshavan et al., 2004), would help to substantiate that bilirubin-induced apoptosis is a relevant phenomenon in vivo.

An important challenge in efforts to document bilirubin-induced apoptosis in vivo, however, is the rapid clearance of apoptotic cells from tissue, i.e., only a few cells are likely to be observed undergoing apoptosis at a single time point. Therefore, assessment at multiple time points might be necessary to detect programmed cell death in vivo. Even with such an approach, the rapid phagocytosis of apoptotic cells in vivo will make an accurate morphological assessment of the contribution of apoptosis to overall cell death in vivo difficult to quantify (Watchko, 2005a). Ultimately, studies designed to assess the effects of antiapoptotic therapies might offer the best hope of documenting the occurrence of bilirubin-induced apoptosis in vivo, its relative role in the genesis of bilirubin-induced CNS injury, and its efficacy in attenuating such insults. These studies are necessary to substantiate the potential clinical relevance of bilirubin-induced apoptosis to kernicterus.

Inflammation

A recent study demonstrates that UCB enhances the release of proinflammatory cytokines, TNF- α , and IL-1 β , while suppressing the release of the anti-inflammatory cytokine IL-6 in astrocytes in vitro (Fernandes et al., 2004b). These effects appear to be mediated through TNF- α receptor 1 (Fernandes et al.,

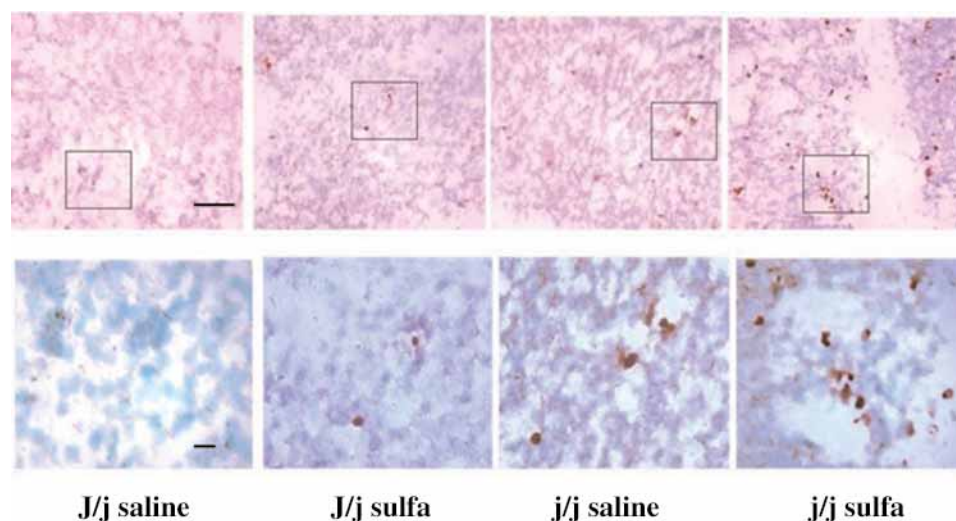


Fig. 4. Representative photomicrographs of Gunn rat cerebellum TUNEL (brown) staining are shown in heterozygous nonjaundiced J/j 15-d old rat pups and their hyperbilirubinemic homozygous j/j littermates $\pm$ sulfadimethoxine (200 mg/kg ip) treatment 24 h before sacrifice. Background levels of TUNEL staining are seen in J/j saline and J/j sulfadimethoxine photomicrographs. Both j/j saline injected and j/j sulfadimethoxine treated rat pup cerebellum evidence apoptosis that is more marked in the sulfadimethoxine treated j/j animals. These data show the presence of apoptosis in vivo during hyperbilirubinemia in the Gunn rat animal model of kernicterus. Micrograph magnification is given by solid bar equal to 100 μ in top panel and 10 μ in bottom panel. (See online version for color.)

2004a), the MAP kinase pathway, ERK1/2 (Fernandes et al., 2005), and the activation of the nuclear factor (NF)- κ B (Fernandes et al., 2004a); effects that are potentiated by the presence of LPS (Fernandes et al., 2004b). These studies are exciting because they are some of the first to dissect the signaling pathways by which UCB may exert its effects, heretofore a largely unexamined area of investigation. They also suggest a degree of complexity in the molecular mechanism(s) of bilirubin-induced neurotoxicity not previously appreciated but one that needs to be detailed in depth, for example, are the MAPK pathways coupled to the activation of NF- κ B? It will also be important to corroborate these in vitro findings in vivo as the neuropathology of kernicterus is devoid of any substantive evidence of a bilirubin-induced activation of microglia, invasion of blood-borne macrophages, and/or reactive astrocytosis, i.e., an inflammatory response. Indeed, the absence of an inflammatory component to bilirubin-induced brain injury is heralded as a *sine qua non* of kernicterus (Ahdab-Barmada, personal communication; Mair, 1961). A recent report that minocycline, a semisynthetic second-generation CNS

penetrable tetracycline that can exert anti-inflammatory effects (Ryan and Ashley, 1998), blocks bilirubin neurotoxicity in vitro and prevents hyperbilirubinemia-induced cerebellar hypoplasia in Gunn rats in vivo (Lin et al., 2005) indirectly suggests that inflammation may play a role in the genesis of bilirubin-induced toxicity. However, it remains unclear how minocycline exerts this neuroprotective effect in the Gunn rat, whether its actions are direct on neurons or mediated indirectly through its effects on other cells (e.g., glial cells), and what its exact cellular target(s) is (Lin et al., 2005). This line of inquiry merits ongoing study.

Necrosis

Necrosis is a passive accidental type of cell death characterized by early plasma membrane permeability (Ziegler and Groscurth, 2004). Propidium iodide staining is a hallmark of necrotic cells but staining with this dye can also be seen during the late stages of apoptosis as a result of secondary necrosis (such cells will stain with both propidium

iodide and annexin-V). Bilirubin-induced brain injury was classically described as eosinophilic necrosis. Indeed, when the level and duration of UCB exposure is extreme, necrosis becomes increasingly evident (Hanko et al., 2005) and as a final common pathway of brain damage is an irreversible state. The individual contributions of necrosis and apoptosis to bilirubin-induced CNS injury has not been apportioned in vivo, nor characterized as a function of UCB exposure conditions but likely mirrors the pattern described in vitro given the clinical experience that UCB exposure (degree and duration) correlates directly with risk of injury (Johnson and Boggs, 1974; Nilsen et al., 1984; Ozmert et al., 1996). This observation underscores clinical measures that reduce hazardous levels of UCB in a timely fashion in order to reduce the risk of irreversible damage, i.e., necrosis.

Conclusions

There is compelling evidence that bilirubin-induced injury is first and foremost membranous in origin and that the bilirubin-induced neurotoxic cascade is initiated at the plasma, mitochondrial, and/or ER membrane. These membrane effects, in turn, may lead to the genesis of neuronal excitotoxicity, mitochondrial energy failure, or increased intracellular calcium concentration $[Ca^{2+}]_i$. These three phenomena are likely to be linked spatially and temporally in the pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury.

Downstream events triggered by an increase $[Ca^{2+}]_i$ might include, among others, the activation of proteolytic enzymes, apoptotic pathways, and/or necrosis, the individual occurrence of which is likely a function of the degree and duration of bilirubin exposure. A recent study demonstrates the activation of MAP kinase signal transduction pathways by bilirubin and a degree of complexity regarding the molecular mechanism(s) of bilirubin-induced neurotoxicity not previously appreciated. There is, however, a paucity of data regarding specific effects of bilirubin on intracellular signaling and activation of cell death pathways in vivo. An enhanced understanding of the molecular pathogenesis of bilirubin-induced neuronal injury will lead to potential novel interventional strategies to protect the CNS against kernicterus.

Acknowledgments

Funded by NINDS (038993), Mario Lemieux Centers for Patient Care and Research, and The 25 Club of Magee-Womens Hospital. The author thanks Monica J. Daood for her many contributions to this work and the images shown in Fig. 4.

References

- Ahdab-Barmada M. (1983) Neonatal kernicterus: neuropathologic diagnosis, in *Hyperbilirubinemia in the Newborn*, Levine R. L., Maisels M. J., eds., Ross Laboratories, Columbus, OH, pp. 2–10.
- Ahdab-Barmada M. (2000) The neuropathology of kernicterus: definitions and debate, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J., Watchko J. F., eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 75–88.
- Ahdab-Barmada M. and Moossy J. (1984) The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: Diagnostic problems. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **43**, 45–52.
- Akin E., Clower B., Tibbs R., Tang J., and Zhang J. (2002) Bilirubin produces apoptosis in cultured bovine brain endothelial cells. *Brain Res.* **931**, 168–175.
- Bhutani V. K., Johnson L. H., Maisels M. J., et al. (1994) Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J. Perinatol.* **24**, 650–662.
- Bonfoco E., Krainc D., Ankarcrona M., Nicotera P., and Lipton S. A. (1995) Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with *N*-Methyl-*D*-Aspartate or nitric-oxide superoxide in cortical cell-cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 7162–7166.
- Brito M.A., Brites D., and Butterfield D. A. (2004) A link between hyperbilirubinemia, oxidative stress and injury to neocortical synaptosomes. *Brain Res.* **1026**, 33–43.
- Brodersen R. (1979) Bilirubin: solubility and interactions with albumin and phospholipid. *J. Biol. Chem.* **254**, 2364–2369.
- Brodersen R. (1982) Physical chemistry of bilirubin: binding to macromolecules and membranes, in *Bilirubin Chemistry*, Heirwegh K. P. M. and Brown S. B., eds., CRC Press, Inc., Boca Raton, pp. 75–123.
- Brown A. K. and Johnson L. (1996) Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full term infants in the era of managed care, in *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine*, Fanaroff A. A., Klaus M. H., eds., Mosby Yearbook, St Louis, Missouri, pp. xvii–xxviii.

- Byers R. K., Paine R. S., and Crothers B. (1955) Extrapyramidal cerebral palsy and hearing loss following erthroblastosis. *Pediatrics* **15**, 248–254.
- Churn S. B., Delorenzo R. J., and Shapiro S. M. (1995) Bilirubin induces a calcium-dependent inhibition of multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II activity in vitro. *Pediatr. Res.* **38**, 949–954.
- Conlee J. W., Shapiro S. M., and Churn S. B. (2000) Expression of the α - and β -subunits of Ca^{2+} /calmodulin kinase II in the cerebellum of jaundiced Gunn rats during development: a quantitative light microscopic analysis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **99**, 393–401.
- Coskun A., Yikilmaz A., Kumandas S., Karahan O. I., Akcakus M., and Manav A. (2005) Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare? *Eur. Radiol.* **15**, 1263–1267.
- Cowger M. L. (1971) Mechanisms of bilirubin toxicity on tissue culture cells: factors that affect toxicity, reversibility by albumin, and comparison with other respiratory poisons and surfactants. *Biochem. Med.* **5**, 1–6.
- Curtin S. C. and Kozak L. J. (1998) Decline in US cesarean delivery rate appears to stall. *Birth* **25**, 259–262.
- Daood M. J. and Watchko J. F. (2006) Calculated in vivo free bilirubin levels in the central nervous system of Gunn rat pups. *Pediatr. Res.* in press.
- Day R. L. (1954) Inhibition of brain respiration in vitro by bilirubin. Reversal of inhibition by various means. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* **85**, 261–264.
- Diamond I. and Schmid R. (1967) Oxidative phosphorylation in experimental bilirubin encephalopathy. *Science* **155**, 1288–1289.
- Durkin J. P., Tremblay R., Chakravarthy B., Mealing G., Morley P., and Song D. (1997) Evidence that the early loss in membrane protein kinase C is a necessary step in the excitatory amino acid-induced death of primary cortical neurons. *J. Neurochem.* **68**, 1400–1412.
- Durkin J. P., Tremblay R., Buchan A., et al. (1996) An early loss in membrane protein kinase C activity precedes the excitatory amino acid-induced death of primary cortical neurons. *J. Neurochem.* **66**, 951–962.
- Ebbesen F. (1982) Low reserve albumin for binding of bilirubin in neonates with deficiency of bilirubin excretion and bronze baby syndrome. *Acta Paediatr. Scand.* **71**, 415–420.
- Ebbesen F. (2000) Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr.* **89**, 1213–1217.
- Ernster L. (1961) The mode of action of bilirubin on mitochondria, in *Kernicterus*, Sass-Kortsak A., ed., University of Toronto Press, Toronto, pp. 174–192.
- Evans P. R. and Polani N. (1950) The neurologic sequelae of Rh sensitization. *Quart. J. Med.* **19**, 129–149.
- Fernandes A., Falcao A. S., Silva R. F. M., Brito M. A., and Brites D. (2004a) Role of $\text{TNF}\alpha$ and biological modifiers on cytokine production after astrocyte exposure to bilirubin: relationship to NF- κB . *Pediatr. Res.* **55**, 473A.
- Fernandes A., Silva R. F. M., Falcao A. S., Brito M. A., and Brites D. (2004b) Cytokine production, glutamate release and cell death in rat cultured astrocytes treated with unconjugated bilirubin and LPS. *J. Neuroimmunol.* **153**, 64–75.
- Fernandes A., Falcao S., Gordo C., et al. (2005) Dissecting astrocyte reactivity by unconjugated bilirubin: evidence for a biphasic response. *PAS* **57**, 2255.
- Gartner L. M., Snyder R. N., Chabon R. S., and Bernstein J. (1970) Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* **45**, 906–917.
- Gennuso F., Ferneti C., Tirolo C., et al. (2004) Bilirubin protects astrocytes from its own toxicity by inducing up-regulation and translocation of multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 2470–2475.
- Greenamyre T., Penney J. B., Young A. B., Hudson C., Silverstein F. S., and Johnston M. V. (1987) Evidence for transient perinatal glutaminergic innervation of globus pallidus. *J. Neurosci.* **7**, 1022–1030.
- Grobler J. M. and Mercer M. J. (1997) Kernicterus associated with elevated predominantly direct-reacting bilirubin. *South Amer. Med. J.* **87**, 1146.
- Groenendaal F., van der Grond J., and de Vries L. S. (2004) Cerebral metabolism in severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* **114**, 291–294.
- Grojean S., Koziel V., Vert P., and Daval J. L. (2000) Bilirubin induces apoptosis via activation of NMDA receptors in developing rat brain neurons. *Exp. Neurol.* **166**, 334–341.
- Hackney D. D. (1980) Photodynamic action of bilirubin on the inner mitochondrial membrane: implications for the organization of the mitochondrial ATPase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **94**, 875–880.
- Hanko E., Hansen T. W. R., Almaas R., Lindstad J., and Rootwelt T. (2005) Bilirubin induces apoptosis and necrosis in human NT2-N neurons. *Pediatr. Res.* **57**, 179–184.

- Hanko E., Hansen T. W. R., Almaas R., Paulsen R., and Rootwelt T. (2006) Synergistic protection of a general caspase inhibitor and MK-801 in bilirubin-induced cell death in human NT2-N neurons. *Pediatr. Res.* **59**, 72–77.
- Hansen T. W. R. (2000) The pathophysiology of bilirubin toxicity, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko, J. F., eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, The Netherlands, pp. 89–104.
- Hansen T. W. R. (2002) Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol* **7**, 103–109.
- Hansen T. W. R. and Bratlid D. (1986) Bilirubin and brain toxicity. *Acta Paediatr. Scand.* **75**, 513–522.
- Hansen T. W. R., Tommarello S., and Allen J. (2001) Subcellular localization of bilirubin in rat brain after in vivo i.v. administration of [³H] bilirubin. *Pediatr. Res.* **49**, 203–207.
- Hansen T. W. R., Oaulsen O., Gjerstad L., and Bratlid D. (1988) Short-term exposure to bilirubin reduces synaptic activation in rat transverse hippocampal slices. *Pediatr. Res.* **23**, 453–456.
- Hoffman D. J., Zaneli S. A., Kubin J., Mishra O. P., and Delivoria-Papadopoulos M. (1996) The in vivo effect of bilirubin on the N-methyl-D-aspartate receptor/ion channel complex in the brains of newborn piglets. *Pediatr Res* **40**, 804–808.
- Hoon A. H., Reinhardt E. M., Keley R. I., et al. (1997) Brain magnetic resonance imaging in suspected extrapyramidal cerebral palsy: observations in distinguishing genetic-metabolic from acquired causes. *J. Pediatr.* **131**, 240–245.
- Johnston M. V. (2005) Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol.* **15**, 234–240.
- Johnson L. and Boggs T. R. (1974) Bilirubin-dependent brain damage: incidence and indications for treatment, in *Phototherapy in the Newborn: An Overview*, Odell G. B., Schaffer R. and Simopoulos A. P., eds, National Academy of Sciences, Washington, D.C., pp. 122–149.
- Johnston M. V. and Hoon A. H. (2000) Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J. Child. Neurol.* **15**, 588–591.
- Johnston M. V. and Ishiwa S. (1995) Ischemia and excitotoxins in development. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* **1**, 193–200.
- Kaplan M. and Hammerman C. (2004) Understanding and preventing severe hyperbilirubinemia: is bilirubin neurotoxicity really a problem in the developed world? *Clin. Perinatol.* **31**, 555–575.
- Kaplan M. and Hammerman C. (2005) Bilirubin and the genome: The hereditary basis of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia. *Curr. Pharmacogen.* **3**, 21–42.
- Kaplan M., Hammerman C., and Maisels M. J. (2003) Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* **111**, 886–893.
- Karp W. B. (1979) Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: a review. *Pediatrics* **64**, 361–368.
- Kaul R., Bjpai V. K., Shipstone A. C., Kaul H. K., and Murti C. R. K. (1981) Bilirubin-induced erythrocyte membrane cytotoxicity. *Exp. Mol. Pathol.* **34**, 290–298.
- Keshavan P., Schwemberger S. J., Smith D. L. H., Babcock G. F., and Zucker S. D. (2004) Unconjugated bilirubin induces apoptosis in colon cancer cells by triggering mitochondrial depolarization. *Int. J. Cancer* **112**, 433–445.
- Leist M. and Nicotera P. (1998) Apoptosis, excitotoxicity, and neuropathology. *Exp. Cell Res.* **239**, 183–201.
- Lin S., Yan C., Wei X., Paul S. M., and Du Y. (2003) p38 MAP kinase mediates bilirubin-induced death of cultured rat cerebellar granule neurons. *Neurosci. Lett.* **353**, 209–212.
- Lin S., Wei X., Bales K. R., et al. (2005) Minocycline blocks bilirubin neurotoxicity and prevents hyperbilirubinemia-induced cerebellar hypoplasia in the Gunn rat. *Eur. J. Neurosci.* **22**, 21–27.
- MacDonald M. G. (1995) Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* **96**, 734–738.
- Mair W. G. P. (1961) Cerebral changes in kernicterus, in *Proceedings 4th International Congress of Neuropathology*, vol. 3, Jacob H., ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 83–89.
- Maisels M. J. and Newman T. B. (1995) Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* **96**, 730–733.
- Majoie C. B., Akkerman E. M., Blank C., Barth P. G., Poll-The B. T., and den Heeten G. J. (2002) Mitochondrial encephalopathy: comparison of conventional MR imaging with diffusion-weighted and diffusion tensor imaging: case report. *A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol.* **23**, 813–816.
- Martich-Kriss V., Kollias S. S., and Ball W. S. (1995) MR findings in kernicterus. *Am. J. Neuroradiol.* **16**, 819–821.
- McDonald J. W. and Johnston M. V. (1990) Physiological and pathological roles of excitatory amino

- acids during central nervous system development. *Brain Res. Rev.* **15**, 41–70.
- McDonald J. W., Shapiro S. M., Silverstein F. S., and Johnston M. V. (1998) Role of glutamate receptor-mediated excitotoxicity in bilirubin-induced brain injury in the Gunn rat model. *Exp. Neurol.* **150**, 21–29.
- Merhar S. L. and Gilbert D. L. (2005) Clinical (video) findings and cerebrospinal fluid neurotransmitters in 2 children with severe chronic bilirubin encephalopathy, including a former preterm infant without marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* **116**, 1226–1230.
- Nilsen S. T., Finne P. H., Bergsjø P., and Stamnes O. (1984) Males with neonatal hyperbilirubinemia examined at 18 years of age. *Acta Paediatr. Scand.* **73**, 176–180.
- Notter M. F. D. and Kendig J. W. (1986) Differential sensitivity of neural cells to bilirubin toxicity. *Exp. Neurol.* **94**, 670–682.
- Novelli A., Reily J. A., Lysko P. G., and Henneberry R. C. (1988) Glutamate becomes neurotoxic via NMDA receptors when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res.* **451**, 205–212.
- Oakden W. K., Moore A. M., Blaser S., and Noseworthy M. D. (2005) ¹H MR spectroscopic characteristic of kernicterus: a possible metabolic signature. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **26**, 1571–1574.
- Oakes G. H. and Bend J. R. (2005) Early steps in bilirubin-mediated apoptosis in murine hepatoma (Hepa 1c1c7) cells are characterized by aryl hydrocarbon receptor-independent oxidative stress and activation of the mitochondrial pathway. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **19**, 244–255.
- O'Callaghan A. and Duggan P. F. (1984) Possible biochemical basis for bilirubin neurotoxicity. *Biochem. Soc. Trans.* **12**, 483–483.
- Ochoa E. L., Wennberg R. P., An Y., et al. (1993) Interactions of bilirubin with isolated presynaptic nerve terminals: functional effects on the uptake and release of neurotransmitters. *Cell Molec. Neurobiol.* **13**, 69–86.
- Ostrow J. D., Pascolo L., and Tiribelli C. (2003) Reassessment of the unbound concentration of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro. *Pediatr. Res.* **54**, 98–104.
- Ozmert E., Erdem G., Topcu M., et al. (1996) Long-term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr.* **85**, 1440–1444.
- Paschen W. (2003) Endoplasmic reticulum: a primary target in various acute disorders and degenerative diseases of the brain. *Cell Calcium* **34**, 365–383.
- Penn A. A., Enzmann D. R., Hahn J. S., and Stevenson D. K. (1994) Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* **93**, 1003–1006.
- Perlstein M. A. (1960) The late clinical syndrome of posticteric encephalopathy. *Pediatr. Clin. North. Am.* **7**, 665–687.
- Rice A. C. and Shapiro S. M. (2005) Apoptosis in the Gunn rat model of kernicterus. *PAS* **57**, 1269.
- Rigato I., Pascolo L., Ferneti C., Ostrow J. D., and Tiribelli C. (2004) The human multidrug-resistance-associated protein MRP1 mediates ATP-dependent transport of unconjugated bilirubin. *Biochem. J.* **383**, 335–341.
- Rodrigues C. M. P., Sola S., and Brites D. (2002a) Bilirubin induces apoptosis via the mitochondrial pathway in developing rat brain neurons. *Hepatology* **35**, 1186–1195.
- Rodrigues C. M. P., Sola S., Castro R. E., Laires P. A., Brites D., and Moura J. J. G. (2002b) Perturbation of membrane dynamics in nerve cells as an early event during bilirubin-induced apoptosis. *J. Lipid Res.* **43**, 885–894.
- Rodrigues C. M., Sola A., Silva R., and Brites D. (2000) Bilirubin and amyloid-beta peptide induce cytochrome c release through mitochondrial membrane permeabilization. *Mol. Med.* **6**, 936–946.
- Roy-Chowdhury J., Huang T., Kesari K., Lederstein M., Arias I. M., and Roy-Chowdhury N. (1991) Molecular basis for the lack of bilirubin-specific and 3-methylcholanthrene inducible UDP-glucuronosyltransferase activities in Gunn rats. *J. Biol. Chem.* **266**, 18,294–18,298.
- Ryan M. E. and Ashley R. A. (1998) How do tetracyclines work? *Adv. Dent. Res.* **12**, 149–151.
- Ryan A. S., Wenjun Z., and Acosta A. (2002) Breast-feeding continues to increase into the new millennium. *Pediatrics* **110**, 1103–1109.
- Sano K., Nakamura H., and Matsuo T. (1985) Mode of inhibition of bilirubin on protein kinase C. *Pediatr. Res.* **19**, 587–590.
- Sarna J. R. and Hawkes R. (2003) Patterned Purkinje cell death in the cerebellum. *Prog. Neurobiol.* **70**, 473–507.
- Schenker S., McCandless D. W., and Zollman P. E. (1966) Studies on cellular toxicity of unconjugated bilirubin in kernicteric brain. *J. Clin. Invest.* **45**, 1213–1220.
- Schutta H. S. and Johnson L. (1971) Electron microscopic observations on acute bilirubin encephalopathy in Gunn rats induced by sulfadimethoxine. *Lab. Invest.* **24**, 82–89.
- Schutta H. S., Johnson L., and Neville M. E. (1970) Mitochondrial abnormalities in bilirubin encephalopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **29**, 296–304.

- Seubert J. M., Darmon A. J., El-Kadi A. O. S., D'Souza J. A., and Bend J. R. (2002) Apoptosis in murine hepatoma Hepa 1c1c7 wild type, C12, and C4 cells mediated by bilirubin. *Mol. Pharmacol.* **62**, 257–264.
- Shaia W. T., Shapiro S. M., Heller A. J., Galiani D. L., Sismanis A., and Spencer R. F. (2002) Immunohistochemical localization of calcium-binding proteins in the brainstem vestibular nuclei of the jaundiced Gunn rat. *Hear. Res.* **173**, 82–90.
- Shapiro S. M. (2003) Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr. Neurol.* **29**, 410–421.
- Shapiro S. M., Geiger A. S., O'Tuama L. A., and Baron M. S. (2005) Abnormalities on magnetic resonance imaging (MRI) in children with kernicterus. *PAS* **57**, 1262.
- Silva R. F. M., Rodrigues C. M. P., and Brites D. (2001a) Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by cheonodeoxycholic acid but prevented by urodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* **34**, 402–408.
- Silva R. F. M., Mata L. M., Gulbenkian S., and Brites D. (2001b) Endocytosis in rat cultured astrocytes is inhibited by unconjugated bilirubin. *Neurochem. Res.* **26**, 793–800.
- Silva R. F. M., Mata L. M., Gulbenkian S., Brito M. A., Tiribelli C., and Brites D. (1999) Inhibition of glutamate uptake by unconjugated bilirubin in cultured cortical rat astrocytes: role of concentration and pH. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **265**, 67–72.
- Silverman W. A., Andersen D. H., Blanc W. A., and Crozier D. N. (1956) A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics* **18**, 614–625.
- Slemmer J. E., De Zeeuw C. I., and Weber J. T. (2005) Don't get too excited: mechanisms of glutamate-mediated Purkinje cell death. *Prog. Brain Res.* **148**, 367–390.
- Spencer R. F., Shaia W. T., Gleason A. T., Sismanis A., and Shapiro S. M. (2002) Changes in calcium-binding protein expression in the auditory brainstem nuclei of the jaundiced Gunn rat. *Hear. Res.* **171**, 129–141.
- Talafant E. (1971) Bile pigment phospholipid interactions. *Biochim. Biophys. Acta* **231**, 394–398.
- Tiribelli C. and Ostrow J. D. (2005) The molecular basis of bilirubin encephalopathy and toxicity: report of an EASL single topic conference, Trieste, Italy, 1–2 October, 2004. *J. Hepatol.* **43**, 156–166.
- Valaes T. (1994) Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr.* **83(suppl 394)**, 58–76.
- Valaes T. (2000) Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko, J. F., eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 67–72.
- Vaughan III V. C., Allen F. H., and Diamond L. K. (1950) Erythroblastosis fetalis. IV. Further observations on kernicterus. *Pediatrics* **6**, 706–716.
- Vazquez J., Garcia-Calvo M., Valdivieso F., Mayor F., and Mayor Jr. F. (1988) Interaction of bilirubin with the synaptosomal plasma membrane. *J. Biol. Chem.* **263**, 1255–1265.
- Vogt M. T. and Basford R. E. (1968) The effect of bilirubin on energy metabolism of brain mitochondria. *J. Neurochem.* **15**, 1313–1320.
- Warr O., Mort D., and Attwell D. (2000) Bilirubin does not modulate ionotropic glutamate receptors or glutamate transporters. *Brain. Res.* **879**, 13–16.
- Watchko J. F. (2000a) The clinical sequelae of hyperbilirubinemia, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko J. F., eds, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 115–135.
- Watchko J. F. (2000b) Indirect hyperbilirubinemia in the neonate, in *Neonatal Jaundice*, Maisels M. J. and Watchko J. F., eds, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 51–72.
- Watchko J. F. (2005a) Bilirubin induced apoptosis in vitro: insights for kernicterus. *Pediatr. Res.* **177**–178.
- Watchko J. F. (2005b) Genetics and the risk of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr. Res.* **56**, 677–678.
- Watchko J. F. (2005c) Vigintiphobia revisited. *Pediatrics* **115**, 1747–1753.
- Watchko J. F. and Oski F. A. (1992) Kernicterus in preterm newborns: past, present, and future. *Pediatrics* **90**, 707–715.
- Watchko J. F., Daoood M. J., and Biniwale M. (2002) Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. *Semin. Neonatol.* **7**, 143–152.
- Watchko J. F., Daoood M. J., and Hansen T. W. R. (1998) Brain bilirubin content is increased in P-glycoprotein deficient transgenic null mutant mice. *Pediatr. Res.* **44**, 763–766.
- Watchko J. F., Ziegler J., Daoood M. J., and Balkundi D. (2003) Inhibition of human MDR1 P-glycoprotein increases bilirubin-induced cell apoptosis in vitro. *Pediatr. Res.* **53**, 400A.

- Wennberg R. P., Ahlfors C. E., and Rasmussen L. F. (1979) The pathochemistry of kernicterus. *Early Hum. Dev.* **3**, 353–372.
- Wennberg R. P., Johansson B. B., Folbergrova J., and Siesjo B. K. (1991) Bilirubin-induced changes in brain energy metabolism after osmotic opening of the blood-brain barrier. *Pediatr. Res.* **30**, 473–478.
- Yokochi K. (1995) Magnetic resonance imaging in children with kernicterus. *Acta Paediatr.* **84**, 937–939.
- Zetterstrom R. and Ernster L. (1956) Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. *Nature* **178**, 1335–1337.
- Ziegler U. and Groscurth P. (2004) Morphological features of cell death. *News Physiol.* **19**, 124–128.
- Zucker S. D., Goessling W., Bootle E. J., and Sterritt. (2001) Localization of bilirubin in phospholipid bilayers by parallax analysis of fluorescence quenching. *J. Lipid Res.* **42**, 1377–1388.

El kernicterus: un viejo

E l k e r n i c t e r u s : u n v i e j o

diagnóstico y nuevas

d i a g n ó s t i c o y n u e v a s

preocupaciones

p r e o c u p a c i o n e s

Eugenia Espinosa G., MD

Neuropediatra
Profesora titular de Neuropediatría
Universidad Militar Nueva Granada

Introducción

La encefalopatía por bilirrubinas es un síndrome neurológico que resulta del depósito de bilirrubina no conjugada en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en los ganglios basales y núcleos del tallo cerebral. La causa de esta encefalopatía es de origen multifactorial relacionada con niveles elevados de bilirrubina no conjugada libre, cantidad de bilirrubina que se une a la albúmina, alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) por otras enfermedades y susceptibilidad neuronal.

El kernicterus es la secuela más importante de la encefalopatía bilirrubínica. Es una enfermedad devastadora, una entidad previsible cuando la hiperbilirrubinemia es tratada agresivamente y la condición crónica de la encefalopatía por bilirrubinas, la cual se asocia a alta morbilidad y mortalidad. Los pacientes que sobreviven, un gran porcentaje de ellos, presentan característicamente parálisis cerebral coreoatetósica, oftalmoplejía, hipoacusia neurosensorial, displasia del esmalte dental y déficit cognitivo.

En los últimos años, han aumentado los casos de encefalopatía por bilirrubinas y son diferentes las causas por las cuales se presenta; sin embargo, algunos profesionales creen que esta entidad ha desaparecido. El problema probablemente radica en que en muchas ocasiones no se realiza el diagnóstico temprano porque hay menor tiempo de hospitalización del recién nacido (RN), los controles del RN posteriores al alta con alguna frecuencia son tardíos y, en otras oportunidades, se le da poca importancia a las preocupaciones de la madre sobre el RN.

La práctica diaria de la consulta de neuropediatría y la consulta de seguimiento de los recién nacidos y prematuros con alto riesgo neurológico nos creó la preocupación sobre el aumento de las secuelas por encefalopatía por bilirrubinas y por este motivo queremos realizar este capítulo para alertar sobre esta patología que se está registrando con relativa frecuencia en nuestro medio, recordando que la prevención es lo más importante y que, una vez que se presenta, el diagnóstico oportuno y el manejo integral e interdisciplinario va a

ayudar, en parte, a mejorar la calidad de vida de estos niños.

Historia natural

La primera publicación sobre hiperbilirrubinemia fue realizada en 1473 por Bartholomaeus Mitlinger; en 1847, Jacques Hervieux describió las primeras alteraciones patológicas de la hiperbilirrubinemia en el SNC; en 1904, Schmoll utilizó el vocablo de Kernic (ictericia nuclear) para describir los hallazgos post mortem en recién nacidos a término, como resultado de ictericia grave neonatal. Wallerstein, en 1946, publicó, en la revista *Science*, el manejo con exanguinotransfusión; en 1952, Hsia y colaboradores reportaron que el 50% de los RN con eritroblastosis fetal y cifras mayores de 30 mg/dl desarrollaron kernicterus.

Se describe que esta entidad es exclusiva del recién nacido a término con enfermedad hemolítica, que puede presentar clínica de encefalopatía dada por alteraciones de los reflejos del recién nacido, especialmente el reflejo de Moro, postura en opistótonos, dificultad en la alimentación, hipotonía, llanto agudo, convulsiones y, en algunos casos, muerte, o los que sobreviven pueden presentar retardo en el desarrollo psicomotor, hipoacusia neurosensorial, parálisis cerebral (PC), alteraciones visuales, trastornos del desarrollo y del aprendizaje, y retardo mental (RM).

En la década de los 50 a los 60, se empieza a publicar la aparición de encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos pretérmino, no solo asociada a hemólisis, sino a otras patologías propias del prematuro, como neumonía, sepsis, y se confirma la presencia de bilirrubina no conjugada en los ganglios basales; se describe que el inicio de los síntomas se hace presente de forma más tardía que en el recién nacido a término. En 1970, Rhogan y colaboradores introducen el uso de fototerapia profiláctica; Ostrow, en 1990, publica nuevos conceptos en la fisiopatología de las bilirrubinas.

Otras áreas clásicamente alteradas en el SNC son: el cerebelo, especialmente las células de Purkinje, y el hipocampo, los cuales se pueden afectar en diferentes sitios y ocasionar otros desórdenes, por ejemplo, epilepsia, neuropatía auditiva y retardo mental.

El efecto neurotóxico de la bilirrubina en el recién nacido con enfermedad hemolítica lo determina el nivel de bilirrubinas y el tiempo de duración de elevación de ese nivel.

Se estima la presencia de kernicterus en un 8% en pacientes con niveles de bilirrubina no conjugada de 19 a 24 mg/dl; un 33% de recién nacidos con cifras de bilirrubinas indirectas de 25 a 29 mg/dl, y un 73% en recién nacidos con niveles de bilirrubinas de 30 a 40 mg/dl.

Fisiopatología de la encefalopatía hiperbilirrubínica

La bilirrubina proviene de la degradación de la hemoglobina liberada tras la destrucción del eritrocito. Luego, se forma el grupo heme por la acción de la hemooxigenasa, la cual produce una molécula de monóxido de carbono por varias moléculas de biliverdina. De este producto y por la acción de la biliverdina reductasa, se forma la bilirrubina.

La bilirrubina no conjugada es un antioxidante natural a bajos niveles, pero neurotóxico en niveles altos. La bilirrubina libre no conjugada ingresa libremente al cerebro, a los líquidos intersticiales y al líquido cefalorraquídeo, y es la responsable de la neurotoxicidad. La bilirrubina no conjugada unida a la albúmina ingresa al SNC cuando la barrera hematoencefálica está rota o cuando hay aumento de la permeabilidad de la BHE (en el recién nacido pretérmino y en la mayoría de los RN a término, esta barrera se encuentra en esa época parcialmente desarrollada).

La bilirrubina es conjugada en el hígado por la uridin-difosfato-glucuronil-transferasa (UDPGT) soluble en el agua y no tóxica; la inmadurez

relativa de la UDPGT en el recién nacido, más acentuada en los prematuros, sumada al aumento de la hemoglobina es responsable de la “ictericia fisiológica del recién nacido”. La bilirrubina no conjugada se une a la albúmina en la sangre e ingresa al tejido cerebral; la bilirrubina libre no se une a las proteínas cuando en la sangre la capacidad de unión es excedida o cuando otras sustancias, como las sulfonamidas, compiten en los sitios de unión.

En el SNC, la bilirrubina no conjugada inhibe las enzimas mitocondriales y la síntesis de DNA y proteínas; presenta afinidad por las membranas de fosfolípidos e impide la captación de tirosina, necesaria para la transmisión sináptica, lo que altera la conducción y las señales neuroexcitatorias, especialmente en el VIII par.

La bilirrubina tiene predilección en el SNC por los globos pálidos, núcleos subtalámicos y núcleos del tallo cerebral oculomotores y auditivos, manifestándose clínicamente cuando se presentan estas alteraciones patológicas: parálisis cerebral distónico-coreoatetósica, hipoacusia neurosensorial, neuropatía auditiva y compromiso visual de leve a severo hasta pérdida visual total.

Recientes reportes informan que el polimorfismo genético en el gen UDPGT –como una mutación missense– puede estar relacionado con estas diferencias. Estos nuevos datos aumentan los conocimientos en el grupo de infantes que tienen especial susceptibilidad para presentar hiperbilirrubinemia. La nueva información genética será de ayuda para los pacientes que poseen deficiencias hereditarias de bilirrubina UDPGT. Así mismo, se están describiendo variaciones en los grupos étnicos y raciales relacionados con los niveles de bilirrubinas.

En RN sin hemólisis, el nivel de bilirrubinas no es un buen predictor y va a depender de la cantidad de bilirrubina no conjugada unida a la albúmina, integridad de la BHE por inmadurez del prematuro, infección, acidosis,

sepsis y prematuridad. El efecto neurotóxico está determinado por la cantidad de bilirrubina unida a la albúmina.

Formas clínicas

En los recién nacidos pretérmino, no hay una cifra que pueda considerarse de peligro, y los datos son variables. Crosse y Yar anotan niveles por encima de 18 mg/dl; Crosse y Obste, niveles mayores de 22 mg/dl; para Koch, niveles mayores de 20 mg/dl, y, según los datos de Hugh-Jones y colaboradores, en 1960, los valores de peligro están por encima de 30 mg/dl.

El cuadro clínico es variable y los síntomas son progresivos en el recién nacido a término con pobre succión, tono muscular fluctuante de hipotonía a tono normal y, posteriormente, hipertonía, llanto agudo (tonalidad alta), posición de opistótonos, ojos en sol poniente, convulsiones tónicas o clónicas generalizadas y, en algunos casos, muerte. En el recién nacido a término, la encefalopatía puede iniciarse del segundo al quinto día de nacido, y, en el recién nacido pretérmino, los síntomas se pueden presentar hasta el séptimo día de nacido.

Forma aguda

Fase 1: (dos primeros días) el recién nacido presenta pobre succión, hipotonía variable y cambiante, alteración del estado de conciencia y, en algunas ocasiones, convulsiones.

Fase 2: (mitad de la primera semana) aumento del tono muscular en músculos extensores que conllevan a la postura de opistótonos e incremento de la temperatura.

Fase 3: (después de la primera semana) hipertonía y convulsiones.

Forma crónica

A partir de los primeros meses hasta el año de edad, se evidencia hipotonía con hiperreflexia

músculo-tendinosa, retardo en el desarrollo psicomotor y reflejos tónicos cervicales presentes. Después del primer año, se comprueba trastorno de los movimientos con manifestación de movimientos coreoatetósicos distales, distonía, balismo, temblores distales, oftalmoplejía, ojos en sol poniente, y se puede observar sordera neurosensorial.

A medida que se desarrolla el lactante y aprende a usar su voluntad, se encuentra que tiene poco conocimiento para ejercer control sobre sus músculos antagonistas, por lo que trata de emplear sus músculos agonistas espásticos a fin de adoptar posturas y movimientos que no son funcionales.

La parálisis cerebral coreoatetósica es una patología frecuente que no se instaura de forma aguda; a partir de los dos años se debe realizar el diagnóstico. Esta está caracterizada semiológicamente por:

Atetoide, movimientos involuntarios constantes que desaparecen durante la relajación y el sueño. La capacidad normal de mover la musculatura está conservada. Se observa tensión voluntaria de toda una extremidad o varias; tal tensión se hace finalmente habitual y ocasiona hallazgos que sugieren espasticidad.

Los siguientes son tipos de movimientos asociados a la parálisis cerebral atetoide.

Tipo de tensión: se puede expresar como una sacudida de la extremidad fuera de la mano del examinador. Patrón extensor usualmente, reflejos normales o disminuidos.

Distonía: disturbio intermitente de la postura de las extremidades, cuello y tronco. No hay contracturas, se conserva el arco completo de movimiento cuando el paciente está relajado.

Corea: sacudidas espontáneas de las articulaciones distales, dedos de las manos y de los pies.

Balismo: movimientos involuntarios no controlados en segmentos proximales (hombros, codos, caderas y rodillas).

Rigidez: del tipo de tubo de plomo con resistencia al movimiento pasivo, resistencia continua al movimiento pasivo, y del tipo rueda dentada con resistencia no continúa al movimiento pasivo.

Patologías asociadas a la parálisis cerebral coreoatetósica

Problemas de crecimiento: el retardo en el crecimiento puede ser de moderado a severo, hay poca ganancia de peso y talla. Estas fallas en el crecimiento pueden ser debidas a diferentes causas: nutricionales o a alteraciones en los centros hipotálamo e hipófisis, que controlan el crecimiento; además, los músculos de las extremidades comprometidas tienden a ser más pequeños que en los niños normales, lo que está relacionado con diferentes mecanismos, entre ellos la falta de uso y/o exceso de movimientos anormales.

Sensación anormal y percepción: algunos niños tienen compromiso del tacto y dolor, y se puede presentar esterognosia, dificultad para percibir e identificar objetos utilizando el sentido del tacto.

Osteopenia: puede ser secundaria a déficit nutricional o poca movilización, y ocasiona fracturas patológicas.

Estreñimiento: generado por la falla en la alimentación, poca ingesta de líquidos y requerimientos proteico-calóricos.

Vejiga neurogénica: ocasionada por lesión central.

Neuropatía auditiva: puede resultar de excesiva cantidad y duración de la exposición de bilirrubina libre no conjugada, en los diferentes grados de

desarrollo neurológico según la edad gestacional de presentación de la hiperbilirrubinemia.

Epilepsia: una tercera parte de los pacientes presenta crisis de diferentes tipos: generalizadas y focales. En las últimas, los síntomas ayudan a clasificar el sitio donde se inician las crisis en determinada área del cerebro: automatismos, alucinaciones, compromiso motor.

Compromiso intelectual (retardo mental): cerca de una tercera parte de los niños presenta compromiso moderado o severo de las funciones intelectuales.

Compromiso de visión: un gran número de pacientes presenta estrabismo; quienes no son tratados desarrollan compromiso de la visión, el cual puede interferir en ciertas destrezas visuales, como el cálculo de la distancia, ambliopía y disminución de la visión.

La ictericia en RN a término se asocia con un mayor riesgo de presentar autismo y otros trastornos psicológicos del desarrollo; la exposición prolongada a altos niveles de bilirrubinas es neurotóxica.

Diagnóstico

El diagnóstico de las alteraciones del neurodesarrollo es clínico, lo mismo que el de parálisis cerebral coreoatetósica.

En todo recién nacido con antecedentes de hiperbilirrubinemia, debe realizarse seguimiento, y, ante la presencia de alteraciones en el desarrollo psicomotor, alteraciones del tono muscular y posturas distónicas o movimientos extrapiramidales, independientemente de los niveles de bilirrubinas, se deben efectuar estudios de neuroimágenes y audiológicos.

Cuando hay sospecha de encefalopatía bilirrubínica o antecedentes de hiperbilirrubinemia no conjugada, es importante llevar a cabo estudios audiológicos con potenciales

auditivos automatizados y/o de estado estable, y neuroimágenes.

Las alteraciones en la resonancia magnética cerebral y los potenciales auditivos automatizados y/o de estado estable son de importancia en el recién nacido pretérmino. En la resonancia magnética, se evidencia aumento de la intensidad de la señal en los globos pálidos en el T2 y otras alteraciones, como atrofia cerebral o retardo en la mielinización.

Todos los pacientes con alteraciones de bilirrubinas deben ser valorados por oftalmología pediátrica, quien solicitará los exámenes visuales de acuerdo con la edad y la patología asociada.

Estudios en Japón y los Estados Unidos han demostrado que los potenciales auditivos de tallo cerebral son un mejor predictor para disfunción del SNC que el total de bilirrubina libre que ha presentado el recién nacido durante la época neonatal.

Factores de riesgo

Edad gestacional menor de 38 semanas, hermanos con antecedentes de ictericia neonatal que requirieron manejo con fototerapia, alimentación materna exclusiva e ictericia visible en las primeras 24 horas.

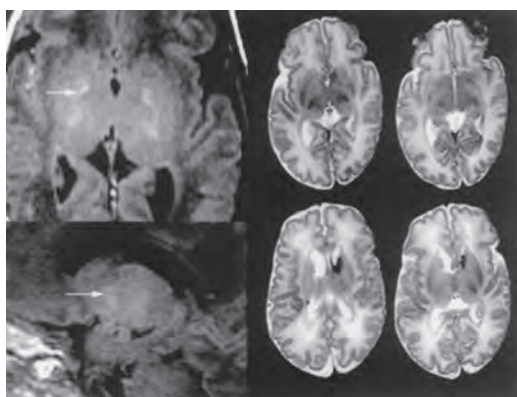
Estrategias de prevención

La clave de estas patologías neurológicas es la prevención; el abordaje sistemático para el manejo de la ictericia puede prevenir la encefalopatía bilirrubínica:

- Definir los niveles de riesgo bajo, intermedio y alto al egreso del recién nacido y prematuro.
- Realizar toma de bilirrubinas y graficación en nomogramas para determinar riesgo, lo cual tiene una sensibilidad aceptable, con baja especificidad de las bilirrubinas como predictor de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

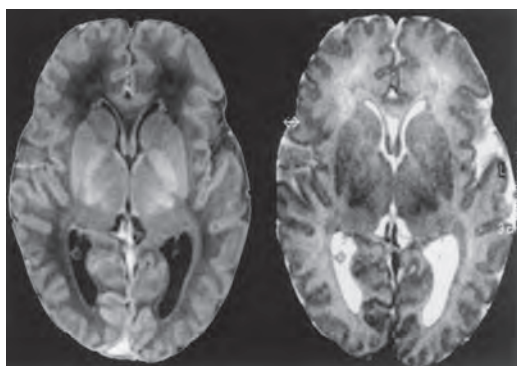
- Manejar oportunamente la hiperbilirrubinemia neonatal.
- Identificar factores clínicos de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia.

Figura 1. Aumento de la señal en globos pálidos y lenticular bilateral



Fuente:

Figura 2. Aumento de la hiperintensidad en los globos pálidos



Fuente:

Manejo

Cuando se diagnostica neuropatía auditiva o hipoacusia neurosensorial, es de importancia el diagnóstico temprano e iniciar el manejo adecuado con audífonos o implante coclear.

Los trastornos del neurodesarrollo se deben emplear en forma integral e interdisciplinaria de acuerdo con la patología que presenta el niño.

Se ha logrado mejorar las condiciones físicas, emocionales y sociales de los pacientes con PC gracias al diagnóstico y comienzo temprano de los programas de rehabilitación y aplicación de antiguas pero renovadas medidas, soportes posturales con manejo integral e interdisciplinario con terapia física, ocupacional, miofuncional, lenguaje, psicología y educación. El uso de medicaciones depende del tipo de alteración semiológica, por ejemplo, en caso de coreoatetosis, utilización de haloperidol; en caso de distonía, trihexifenidil, benzodiacepinas y/o baclofeno.

La parálisis cerebral coreoatetósica representa repercusiones a nivel social e individual, su carga asistencial consume parte del gasto destinado a salud en países desarrollados y, aunque la magnitud del problema se desconoce en algunos países en desarrollo, se puede estimar que este desorden, junto con otras enfermedades crónicas o generadoras de discapacidad, representa un gasto considerable del producto interno bruto (PIB) nacional destinado a salud, por lo cual su prevención es parte de los programas de salud pública.

Finalmente, debería motivarnos a realizar un registro nacional y campañas de prevención de secuelas de la encefalopatía por bilirrubinas. Ello redundaría, en nuestro medio, en la creación de una casuística regional y nacional donde se haga énfasis en la detección y manejo precoz de las diferentes dificultades por las que cursan los niños en desarrollo, soportada por la permanente captación de pacientes y seguimiento a través de la consulta de alto riesgo neurológico, parte permanente y necesaria de los servicios médicos de las instituciones hospitalarias pediátricas del país.

Lecturas recomendadas

1. Brow A. kernicterus: past, present and future. *NeoReview* 2008;4:33.
2. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009;123(2):524-32.
3. Davidson L, Thilo E. How to make kernicterus a never event. *Neo Reviews* 2003;4:e308-13.
4. Dennerly PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 2001;344(8):581-90.
5. Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus N, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 2003;112:1256-63.
6. Keren R, Bhutani V. Predischage risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2007;8:e68-76.
7. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Moller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010;126(5):872-8.
8. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123(6):e1052-8.
9. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS; Guideline Development Group. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2409.
10. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics* 2004;114(4):917-24.
11. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003;29(5):410-21.
12. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundice newborns. *Pediatrics* 2006;117(2):474-85.

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERÍA, NUTRICIÓN
Y TECNOLOGÍA MÉDICA
UNIDAD DE POSTGRADO**



**IMPACTO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD
NEONATAL TEMPRANA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA
CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HÁBITOS
SALUDABLES EN EL HOSPITAL MUNICIPAL MODELO
COREA, CIUDAD DE EL ALTO, 2013**

POSTULANTE: Dr. Jaime Vladimir Mendieta Ampuero

TUTOR: Dr. M.Sc. Freddy Armijo Subieta

**Tesis de Grado presentada para optar al título de
Magister Scientiarum en Salud Pública Mención Epidemiología**

La Paz – Bolivia

2014

ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen estructurado	5
1. Introducción	12
2. Antecedentes y justificación	13
3. Marco teórico	17
4. Planteamiento del problema	40
5. Pregunta de investigación	42
6. Revisión bibliográfica	42
7. Hipótesis	51
8. Objetivos	51
8.1. General	51
8.2. Específicos	51
9. Diseño de investigación	52
9.1. Contexto o lugar de intervenciones	52
9.2. Mediciones	54
9.2.1. Unidad de observación	54
9.2.2. Marco muestral	55
9.2.3. Plan de análisis	55
9.2.4. Análisis estadísticos	56
9.2.5. Resultados	75
9.2.6. Discusión	80
9.2.7. Conclusiones	81
9.2.8. Recomendaciones	82
9.2.9. Referencias bibliográficas	84

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Partos atendidos en el municipio de El Alto año 2012	12
Gráfico 2	Tasa de mortalidad infantil según departamento en el 2008	13
Gráfico 3	Tasa de mortalidad infantil a nivel mundial en el 2011	14
Gráfico 4	Tasa de mortalidad materna en América Latina y el Caribe 2005- 2010	15
Gráfico 5	Razón de mortalidad materna por países 2010	15
Gráfico 6	Tasa de mortalidad neonatal a nivel mundial en el 2005	16
Gráfico 7	Riesgo relativo de mortalidad por enfermedades infecciosas en lactantes no amamantados	33
Gráfico 8	Población estudiada por sexo, casos y controles. El Alto 2013	75
Gráfico 9	Edición y diagramación de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Relación caso control en la población estudiada según sexo	77
Tabla 2	Proporción del uso de la cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables	78
Tabla 3	Morbilidad en el seguimiento del estado de salud del neonato/a	78
Tabla 4	Seguimiento del estado de salud del neonato/a	78
Tabla 5	Valores de OR de las variables estudiadas. El Alto-Bolivia 2013	79

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1	Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables
Anexo 2	Estadísticas del Hospital Municipal Modelo Corea
Anexo 3	Índices de morbilidad y mortalidad
Anexo 4	Registros de atención de partos
Anexo 5	Registros de hospitalización en neonatología
Anexo 6	Cuestionario de validación de la cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables
Anexo 7	Hoja de información y de consentimiento informado
Anexo 8	Cuestionario de evaluación cartilla de automonitoreo de hábitos saludables casos y controles
Anexo 9	Tabla de reclutamiento de casos y controles
Anexo 10	Boletas de citas a primer y segundo control médico neonatal
Anexo 11	Tabla de morbilidad casos y controles, registro de primer y segundo control neonatal
Anexo 12	Tabla de pareo cartilla de automonitoreo de hábitos saludables
Anexo 13	Carta de suficiencia del comité de ética

IMPACTO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL TEMPRANA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS SALUDABLES EN EL HOSPITAL MUNICIPAL MODELO COREA, CIUDAD DE EL ALTO, 2013

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción

El Hospital Municipal Modelo Corea es un establecimiento de salud de referencia municipal, de segundo Nivel, donde se atiende principalmente partos. El volumen de partos atendidos representa el 30% del total de partos atendidos en el municipio de El Alto.¹

Se ha observado que, del total de recién nacidos en el Hospital Corea, entre el 18 al 20% llegarán con alguna patología a los 28 días; que en muchos casos contribuye a la morbilidad y mortalidad neonatal (muertes antes de los 28 días), de los cuales el 70% se enferma antes de los 7 días (periodo neonatal temprano)²

Planteamiento del problema

Al igual que en la mayor parte de los servicios de salud del país, el Hospital Municipal Modelo Corea presenta índices de morbilidad y mortalidad neonatal altos, estos estados mórbidos y muertes están asociadas al bajo peso al nacer, la prematurez, la hiperbilirrubinemia, la sepsis neonatal, la deshidratación secundaria, entre otros. Llama la atención el número de neonatos que se hospitalizan y muchos de ellos terminan en muerte durante la primera semana de vida.¹

El análisis de la muerte neonatal en la primera semana de vida, muestra que el 50% de muertes de recién nacidos ocurren en las 24 primeras horas posteriores al alumbramiento y 75% de ellas sucede en la primera semana posterior al parto³.

Estos eventos de mortalidad están relacionados a factores de riesgo relacionados a la higiene del recién nacido, la lactancia e higiene del entorno; son estos factores de riesgo que se pretende modificar con la aplicación de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables por la madre, motivo de la presente tesis.

La estrategia de prestación integral y continuada de atención de salud es un enfoque que aborda el mejoramiento del acceso a la atención prenatal durante el embarazo, el mejoramiento de la gestión de los partos normales a cargo de parteras capacitadas, el acceso a la atención obstétrica y neonatal de emergencia en caso necesario, y la atención oportuna de la madre y el recién nacido.⁴⁻⁸

La atención de salud profesional durante el embarazo, el parto y el período postnatal (inmediatamente posterior al parto) evita complicaciones a la madre y al recién nacido, y permite la detección y tratamiento tempranos de problemas de salud.⁴⁻⁸

La educación para la salud supone comunicación de información y desarrollo de habilidades personales que demuestren la viabilidad política y las posibilidades organizativas de diversas formas de actuación dirigidas a lograr cambios sociales, económicos y ambientales que favorezcan la salud.¹³

Pregunta de investigación

¿La aplicación de la "Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables de la madre en la atención del neonato/a en el domicilio", durante los primeros 7 días, modificará los factores de riesgo que intervienen en la morbilidad y mortalidad neonatal durante sus primeros días de vida y contribuirá a la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal temprana en el Hospital Municipal Modelo Corea de la ciudad de El Alto en el período de diciembre 2012 a mayo de 2013?

Objetivos

Objetivo general

Determinar si la aplicación de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables destinada a las madres para el monitoreo de la salud del recién nacido/a en la primera semana de vida modificará los factores de riesgo que intervienen en la morbilidad y mortalidad neonatal durante sus primeros días de vida y disminuirá la mortalidad y la morbilidad neonatal temprana en el Hospital Municipal Modelo Corea de la zona Janko Kalani de la ciudad de El Alto

Objetivos específicos

1. Realizar el seguimiento al estado de salud del neonato (con la "Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables"), al 3er y 7mo día de nacimiento, a fin de detectar procesos patológicos o estados saludables.
2. Aplicar medidas estadísticas probabilísticas y de asociación estadística para determinar la relación entre los hábitos saludables y la morbilidad y mortalidad neonatal temprana en el hospital municipal modelo Corea de la ciudad de El Alto
3. Determinar la proporción del uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables en el grupo de intervención.

Diseño de la investigación, métodos y materiales

Diseño de la investigación

La metodología aplicada es de un estudio de caso – control, para lo cual se seleccionó las muestras durante 6 meses, de manera aleatoria y al azar. Durante este tiempo, todos los partos eutócicos que eran atendidos en el Servicio de Obstetricia del Hospital Corea y siguiendo el orden de llegada, se seleccionó a partir del primer parto, la muestra de casos (un caso) y la muestra de controles (dos controles), lo que determinó una muestra final de 320 casos y 640 controles (relación 1:2).

Tres meses antes de la selección de las muestras se diseñó y editó la "Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables"; esta cartilla contiene los principales factores de riesgo para la morbilidad y mortalidad neonatal que están relacionados con los hábitos del cuidado puerperal de la madre con el recién nacido, la misma que fue de aplicación en la muestra de casos.

La cartilla tiene como propósito el auto control de la madre sobre los consejos que se dan en el Servicio a todas las puérperas, de cómo alimentar al recién nacido y los cuidados que debe tener la madre en su higiene durante la lactancia del neonato. La cartilla se enseñó a manejar a la muestra de casos y contiene una lista de los pasos a seguir durante la lactancia y que deben ser tickeados por la madre diariamente.

Al tercer y séptimo día las madres son citadas para un control médico, donde se evaluó el estado de salud del neonato y el cumplimiento de la aplicación de la cartilla en la muestra de casos, este cumplimiento recibe una "calificación" sobre un máximo de 11, cuantas veces cumplió.

Para el pareo se tomó en cuenta dos criterios:

- El peso, las diferencias entre cada caso y sus controles no podía ser mayor o menor a 100 gramos
- El sexo de cada caso debía ser el mismo para los controles.

El estudio cubría del nacimiento hasta los primeros 7 días.

Método

El estudio constó de varias etapas, de acuerdo a los grupos de intervención:

Grupo de Intervención

Primero se informaron a las puérperas de manera clara sobre los alcances de la investigación.

En segundo lugar, se procedió a la entrega de la Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables dentro las primeras 24 horas después del parto (material impreso), inmediatamente se procedió a explicar las características de la misma, verificando la comprensión por la puérpera.

En tercer lugar, durante la primera semana de vida de a cada recién nacido/a se le realizó seguimiento por parte del equipo de investigación, para que la puérpera y su recién nacido/a acudan al Hospital Municipal Modelo Corea para su primer control médico al 3er día de vida, en dicha visita se pidió a la puérpera traer su Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables, y de manera rápida se les realizó algunas preguntas rápidas y de fácil comprensión en relación a la utilidad de la cartilla educativa.

Posteriormente se continuó con el seguimiento mediante su segundo control a los 7 días de vida, en el que, de la misma manera que la primera visita, se le realizaron unas preguntas y el control del neonato/a.

Grupo No Intervenido

Posterior a la selección aleatoria (reclutamiento) de las puérperas de control, se informaron a las puérperas sobre la investigación de manera clara.

En segundo lugar se citó a las mismas con sus respectivos recién nacidos/as a los controles clínicos pediátricos en los días tres y siete (primera semana de vida) para aplicar una pequeña encuesta acerca de los hábitos saludables que se necesitaba investigar.

Material

El principal material de la investigación fue la Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables, elaborada en base a dibujos de fácil comprensión, y en la que se pretendió que las puérperas puedan identificar los signos de peligro en el recién nacido/a que le harán alertar sobre la posibilidad de que su niño/a requiera la

valoración médica en el hospital, así como pretendió ayudar a aprender mejor sobre la lactancia materna efectiva y de esta manera evitar que los neonatos se enfermen en su primera semana de vida y finalmente evitar su mortalidad.

Lugar

El estudio se realizó en la ciudad de El Alto Zona Janko Kalani, donde se encuentra ubicado el Hospital Municipal Modelo Corea.

Población

Puérperas, que tuvieron parto eutócico en el Hospital Municipal Modelo Corea, en el periodo de diciembre de 2012 a mayo de 2013.

Resultados

La morbilidad en los casos representa 9.8%, mientras que en los controles 13.6%. Se identificó como factor protector a la utilización de la “Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables”, en relación a morbilidad por hiperbilirrubinemia patológica con un $OR=0.5$, $IC95\%$; 0,28-0,89. Hablando de las variables tomadas en cuenta como factores de riesgo para hiperbilirrubinemia patológica, el lavado de manos demostró ser un factor protector incipiente con un $OR=0,8$, $IC95\%$; 0,41-1,76.

En relación a la comodidad de la madre para dar de lactar, resultó ser un factor protector con un $OR= 0,67$, $IC95\%$; 0,35-1,28. La variable buen agarre al seno materno demostró ser un factor protector significativo con un $OR=0,17$, $IC95\%$; 0,022-1,30. El intervalo óptimo para la lactancia resultó jugar un papel protector importante con un $OR=0,14$, $IC95\%$; 0,018-1,076.

Discusión

Los componentes de la lactancia materna como el agarre, posición, frecuencia de mamadas demuestran que el no practicarlas de manera adecuada incrementan el riesgo para hiperbilirrubinemia neonatal, Scrafford. La cartilla de automonitoreo de hábitos saludables responde a las necesidades sentidas por las puérperas en

relación al cuidado del recién nacido/a, reflejadas en el estudio de Callaghan P. Hábitos saludables como el lavado de manos disminuyen la morbilidad y la mortalidad neonatal tanto en nuestro estudio como el del Sur de Nepal.

Conclusiones

La cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables en general constituye un factor protector para el riesgo de presentar morbilidad neonatal en la primera semana de vida. El hecho de que el recién nacido/a agarre efectivamente el seno materno al igual que la frecuencia de la succión del seno materno (12 veces o más durante 24 horas) resultan ser efectivas en la reducción del riesgo de presentar hiperbilirrubinemia neonatal en la primera semana de vida.

Recomendaciones

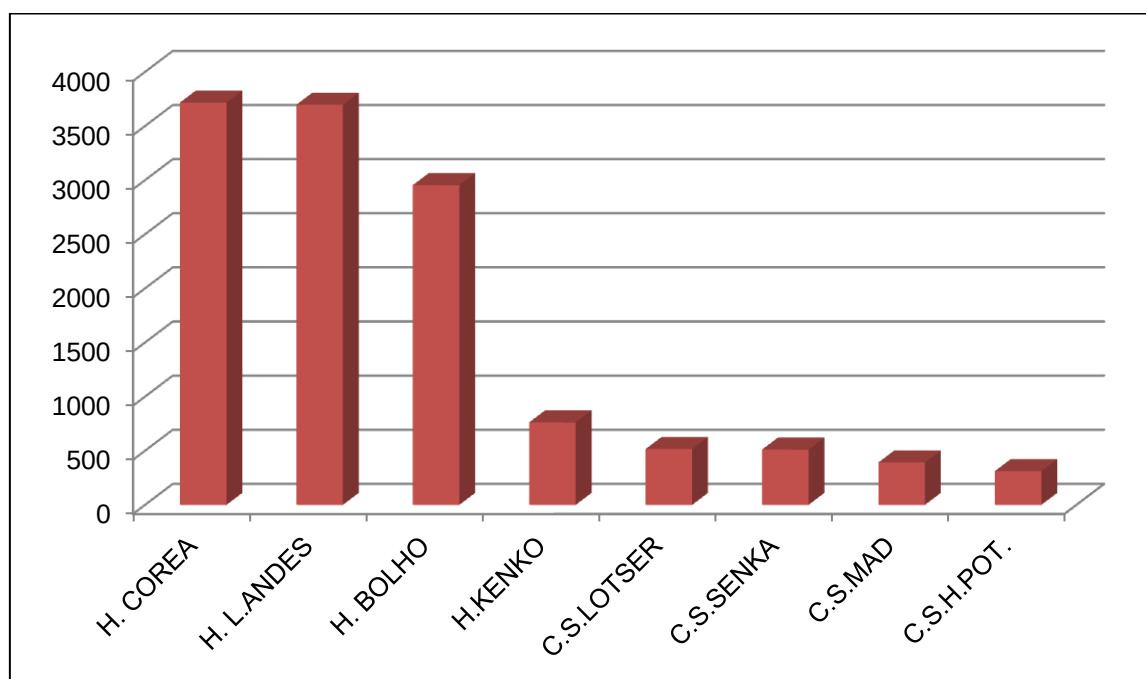
Recomendamos replicar esta experiencia en otros servicios de salud de la ciudad de El Alto y compararlas en otras poblaciones y contextos, en diferentes medios de propagación audiovisuales.

1. Introducción

El Hospital Municipal Modelo Corea es un establecimiento de salud de referencia municipal, donde se atiende principalmente partos, muchos de ellos referidos por la red de establecimientos de primer nivel. En el año 2012, el Hospital Municipal Modelo Corea atendió 2768 partos.¹

Este volumen de partos atendidos representa el 30% del total de partos atendidos en el municipio de El Alto: en la gráfica siguiente se muestra una relación de partos atendidos en los diferentes hospitales públicos y privados.²

Gráfico 1: Partos atendidos en el municipio de El Alto el año 2012



Atención de partos en servicio e Indicadores SEDES La Paz 2012

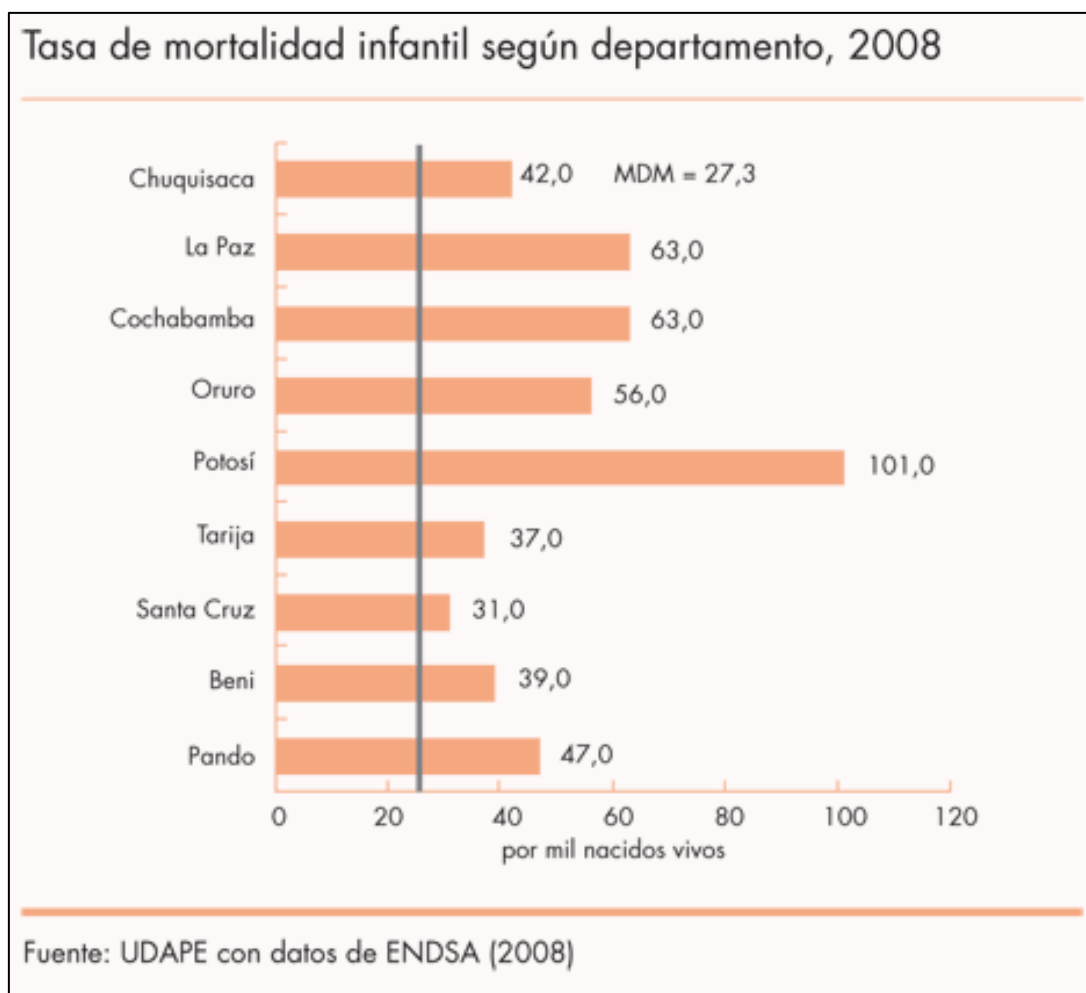
Se observó que, del total de recién nacidos en el Hospital Municipal Modelo Corea, entre el 18 al 20% llegarán con alguna patología a los 28 días; de esta morbilidad neonatal, el 70% de neonatos se enfermarán en el periodo neonatal temprano (entre los 0 y 7 días).¹

Esta patología perinatal es el principal factor de riesgo para la mortalidad neonatal, uno de los problemas de salud pública más importantes en Bolivia.

2. Antecedentes y justificación

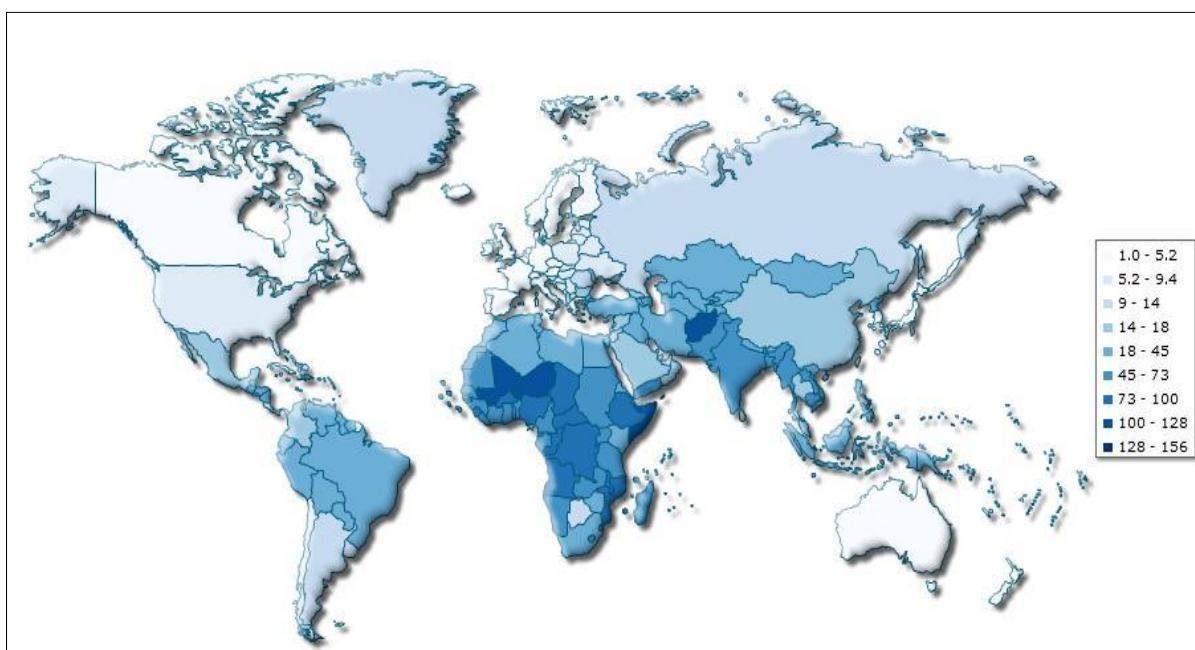
Bolivia tiene una tasa de mortalidad infantil de 51 por 1.000 nacidos vivos³, el doble del promedio latinoamericano, de 19 por 1.000 nacidos vivos. Por municipios, la tasa de mortalidad infantil más elevada se encuentra en el municipio de Caripuyo del departamento de Potosí, con 160 por 1.000 nacidos vivos⁴; mientras que la tasa de mortalidad infantil más baja se encuentra el municipio de Santa Cruz de la Sierra, con 31 por 1.000 nacidos vivos⁴, capital del departamento de Santa Cruz. Cada año en Bolivia mueren más de 17 mil niños menores de 1 año.⁴

Gráfico 2: Tasa de mortalidad infantil según departamento en el 2008



La mortalidad infantil se acompaña de muertes maternas la misma que según la ENDSA 2008 es de 50 por mil nacidos vivos⁴, la Razón de Mortalidad estaría en 310 por 100.000 nacidos vivos; esto significa que anualmente 600 madres mueren en Bolivia, ocupando el segundo lugar en América Latina entre los países con mayor mortalidad materna.⁴

Gráfico 3: Tasa de mortalidad infantil a nivel mundial en el 2011



Estadísticas sanitarias mundiales 2011. 1. Indicadores de salud. 2. Salud mundial. 3. Servicios de salud - estadísticas. 4. Mortalidad. 5. Morbilidad. 6. Esperanza de vida. n7.Demografía. 8.Estadística. Organización Mundial de la Salud. © Organización Mundial de la Salud, 2011.

Gráfico 4: Tasa de mortalidad materna en América Latina y el Caribe 2005- 2010

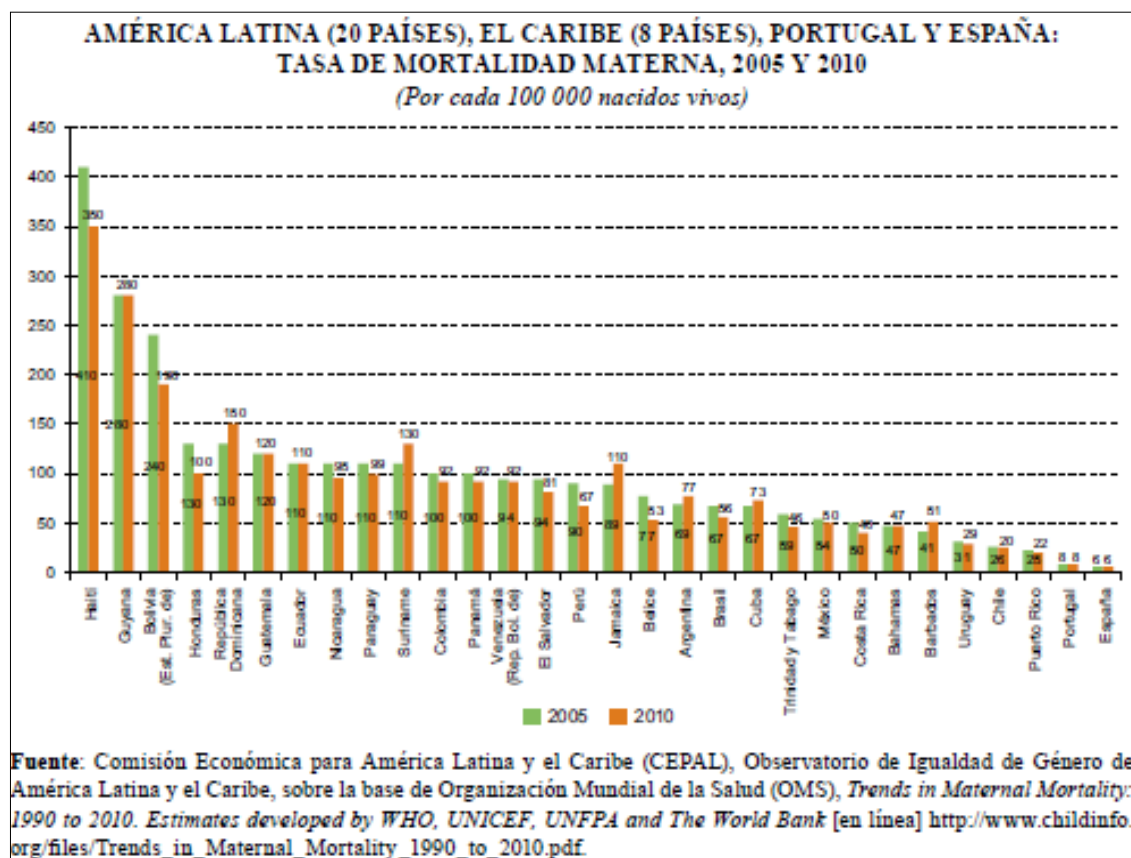
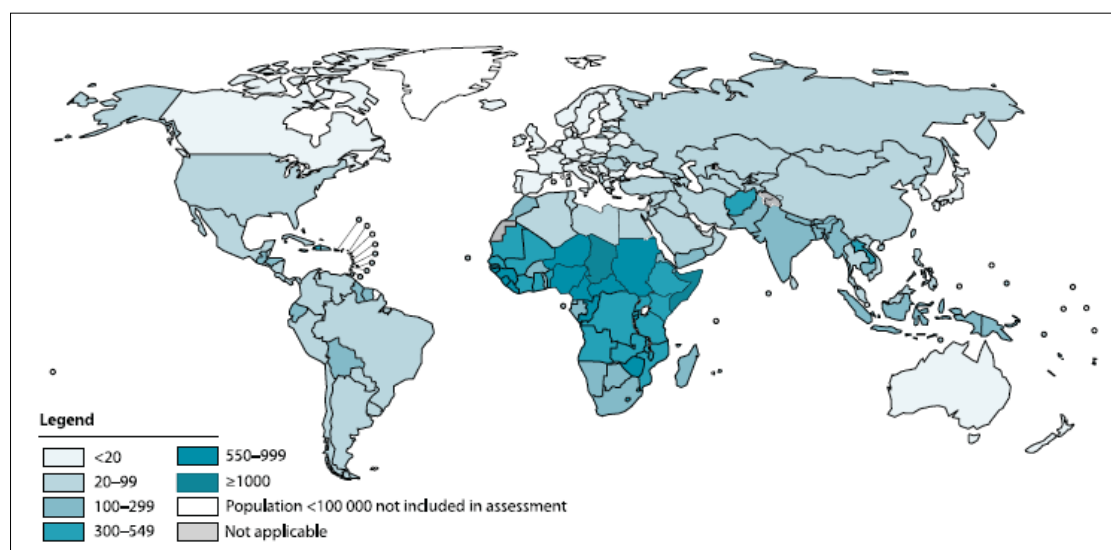


Gráfico 5: Razón de mortalidad materna por países (MMR, muertes por 100000 nacidos vivos) 2010



Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimate

Otra mortalidad que acompaña la mortalidad materna es la mortalidad neonatal. Al hacer una revisión somera de la información sobre la mortalidad y morbilidad neonatal se hizo evidente que a pesar de los grandes avances en reducción de la mortalidad infantil, la mortalidad neonatal no ha logrado los mismos progresos y más bien ésta presenta una tendencia al estancamiento. Esta misma tendencia se observa en la evolución de la muerte neonatal en Bolivia como puede observarse en la cuadro No. 1. Esto resulta preocupante si se toma en cuenta que las muertes neonatales aportan al 60% de la mortalidad infantil y las metas de los objetivos del Milenio plantean una reducción de dos tercios de la mortalidad infantil para el año 2015. Así mismo, se reconoció que existen grandes brechas entre los países de la región, siendo las tasas de Haití, Bolivia y Guatemala los que ostentan los promedios más altos (31 ‰, 27 ‰ y 23 ‰ respectivamente).⁵

Gráfico 6: Tasa de mortalidad neonatal a nivel mundial en el 2005

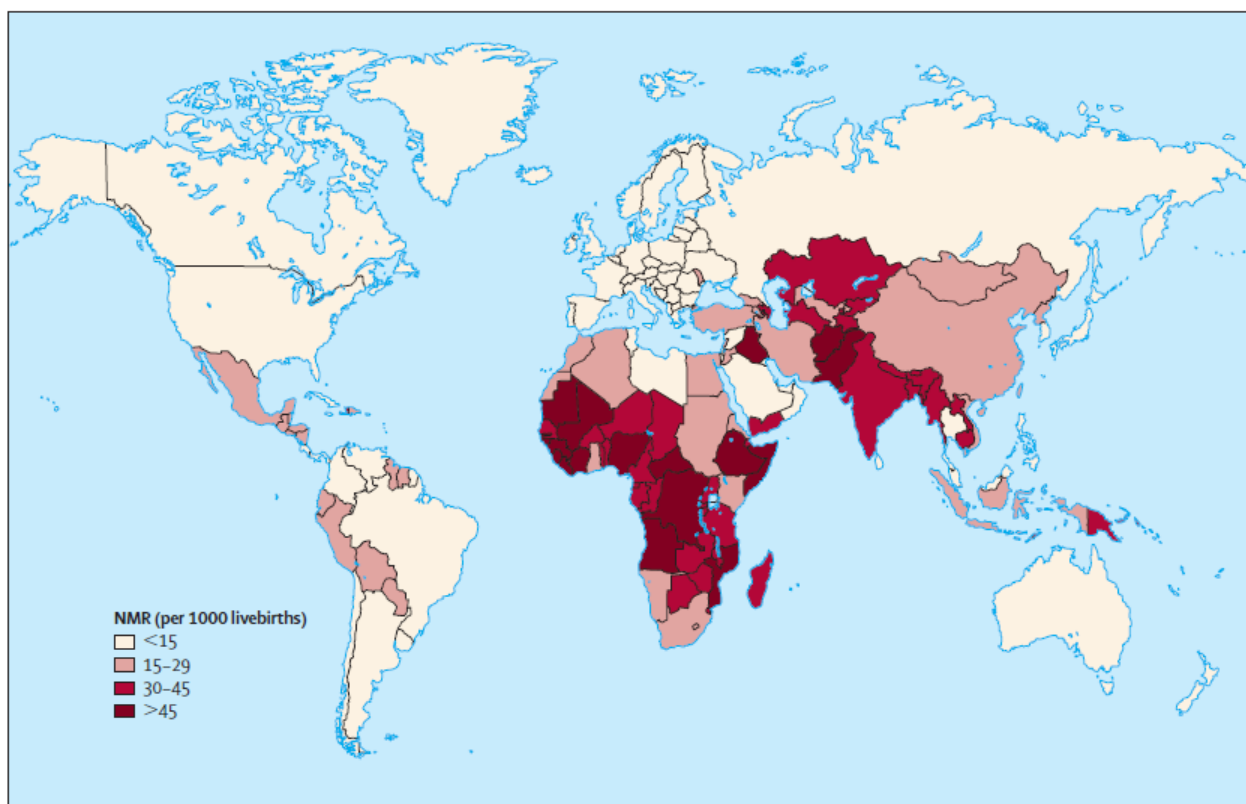


Figure 2: Variation between countries in NMRs¹

Joy E Lawn, Simon Cousens, Jelka Zupan, for the Lancet Neonatal Survival Steering Team*. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why?. Neonatal Survival 1. www.thelancet.com March, 2005

En Bolivia, el promedio nacional de 27 por mil nacidos vivos, esconde las grandes desigualdades que existen en el país, dado que el promedio de la tasa de mortalidad neonatal del área rural es de 35 por mil nacidos vivos, es decir 8 puntos porcentuales más que el promedio nacional. Los departamentos que concentran las tasas más altas de mortalidad neonatal son Oruro (43‰), Potosí (41‰), Chuquisaca (35‰) y Cochabamba (32‰). Los niveles de exclusión se expresan mayormente en los municipios con alta pobreza, donde la mortalidad neonatal es tres veces mayor comparada a los de pobreza baja (42 versus 14 por mil nacidos vivos). Los promedios (57 por mil nacidos vivos) son comparables a países del África de extrema pobreza.⁵

La asfixia y sepsis neonatal acompañadas del bajo peso al nacer y prematuridad son las principales causas de muerte en la región y también en nuestro país. Estas muertes se concentran en los primeros 7 días de vida.⁵

Este tipo de mortalidad constituye el motivo de preocupación de la presente tesis, cuya propuesta de intervención busca evitar este tipo de mortalidad y de esta manera a reducir no solo este tipo de mortalidad, sino la mortalidad infantil en su conjunto.

3. Marco teórico

Marco situacional

Mortalidad

En el 2005, *The Lancet* publica una serie sobre supervivencia y salud neonatal llamando la atención de la comunidad internacional en torno a la “inadmisibles muerte de millones de recién nacidos a pesar de que se cuenta con intervenciones efectivas y de bajo costo”.⁶

En América Latina y el Caribe la mortalidad neonatal representa el 58 por ciento de las muertes en menores de 5 años de edad, y más del 70 por ciento de las muertes en menores de 1 año. El 17% de los 11.2 millones de nacimientos son atendidos sin personal capacitado y las muertes suceden en los sitios más postergados,

promoviéndose a nivel de la región y dentro de los mismos países, un verdadero problema de inequidad. La mortalidad infantil es casi el doble en poblaciones indígenas y rurales que en poblaciones citadinas y urbanas; los percentiles de mayor pobreza tienen menor acceso a servicios de salud, menos oportunidades de control prenatal, menor acceso a medicamentos y tratamientos de vanguardia y por lo tanto, mayor mortalidad.^{6, 73-86}

En base a este escenario, las intervenciones efectivas y basadas en evidencia, deben encaminarse a disminuir la carga de mortalidad en los primeros 28 días de vida, centrarse en la familia y la comunidad, en los más pobres y en los más postergados. Todo esto, dentro del marco de la atención primaria de salud orientada hacia los principales problemas de salud de la comunidad a través de servicios de promoción, prevención, tratamiento y rehabilitación necesarios para resolverlos.⁶

Este proceso, enmarcado dentro del ciclo de vida y en el continuo de la atención de la madre, el recién nacido y niñez, podrá contribuir de manera apropiada, a que los países de la región, conociendo sus potenciales y limitaciones, aceleren el proceso de reducción de la mortalidad en menores de 5 años, con miras al cumplimiento del Objetivo de Desarrollo del Milenio, propuesta por las Naciones Unidas, para el 2015.⁶

En la Región de las Américas la mayoría de los indicadores de salud infantil y de la niñez han presentado cambios sustanciales y favorables en la mayoría de países; sin embargo, la salud neonatal ha sido olvidada y poco visualizada por parte de las autoridades de salud, lo cual ha tenido como efecto un gran énfasis en la reducción de la mortalidad post-neonatal y muy poco en la reducción de la mortalidad neonatal. Como consecuencia, actualmente más del 70 por ciento de la mortalidad infantil es producto de la mortalidad neonatal.^{6, 75-86}

Tres cuartas partes de todas las muertes neonatales ocurren en la primera semana de vida, 25 a 45% en las primeras 24 horas. También es el período en donde más muertes maternas ocurren, sin embargo, 47% de las madres y recién nacidos no

reciben cuidados adecuados durante el nacimiento y 72% de los nacimientos no institucionales no reciben control postnatal. La importancia de brindar este cuidado en las primeras horas y días después del nacimiento no se le ha dado suficiente importancia. Este es el período en donde el continuo del cuidado es más frecuentemente interrumpido.^{7, 75-86}

A pesar de la disminución de la tasa de mortalidad de los menores de 5 años en todo el mundo, la reciente estimaciones globales todavía sugieren que alrededor 8.8 millones de niños mueren cada año de los cuales el 41% (alrededor de 3,6 millones de muertes) ocurren en el período neonatal en comparación con hace una década 37%⁸

Tanto para los recién nacidos como para las madres, el riesgo de muerte más elevado se presenta en el parto, seguido de las primeras horas y los primeros días posteriores al nacimiento del bebé⁹

Dado el alcance excepcional de muertes materno-infantiles durante los primeros días posteriores al nacimiento, el período post natal temprano es el momento ideal para realizar intervenciones a fin de mejorar la salud y supervivencia de ambos: la madre y el recién nacido. Aun así, las políticas y los programas han pasado por alto en gran medida este período crucial, lo que imposibilita los esfuerzos por cumplir con los objetivos de desarrollo del Milenio (ODM) para la supervivencia de niños y madres.

Estos objetivos pueden ser desarrollados, sin embargo, a través de la integración de la atención post natal de madres y recién nacidos, lo que significa una estrategia posible y práctica para reducir las muertes y la discapacidad en recién nacidos y mujeres.⁹

Cada año mueren cuatro millones de niños en el primer mes de vida, lo que representa aproximadamente el 40 por ciento del total de muertes de niños menores de 5 años. Casi todas las muertes de recién nacidos ocurren en países en vías de

desarrollo, la mayor cantidad en el sur de Asia y el mayor índice en África subsahariana. La mayoría de dichas muertes se producen en el hogar, sin importar si el parto tuvo lugar allí o en un centro de asistencia sanitaria, ni si ocurrió en presencia de personal calificado.⁹

Marco conceptual

La mortalidad infantil y neonatal varía en los distintos países según el nivel económico, sanitario y la calidad de la atención médica. A diferencia de la mortalidad post-neonatal, la mortalidad neonatal es menos dependiente de los factores ambientales y sanitarios. Esta es más condicionada por la buena organización y calidad de la atención perinatal y neonatal, así como del tratamiento médico que en pocos casos requiere de alta tecnología.¹⁰

La mortalidad neonatal representa el 50% de la mortalidad infantil y está ligada a la oportunidad y calidad de atención; esta mortalidad es conocida como blanda, es decir que es vulnerable a las intervenciones de salud y de relativa rápida y fácil reducción.¹⁰

Cerca del 86% de las muertes neonatales que se producen en todo el mundo son resultado directo de tres causas principales: las infecciones graves –entre ellas la sepsis/neumonía, el tétanos y la diarrea–, la asfixia y los nacimientos prematuros. Se calcula que las infecciones graves son la causa del 36% de todas las muertes neonatales. Si bien pueden ocurrir en cualquier momento durante el primer mes de vida, son la principal causa de muerte neonatal a partir de la primera semana.

Las condiciones de asepsia durante el parto son importantes para prevenir la infección, pero también es necesario detectar y tratar las infecciones maternas durante el embarazo. Es esencial detectar y tratar las infecciones de los recién nacidos lo antes posible después del alumbramiento.¹¹

Las infecciones pueden transmitirse por vía transplacentaria, en el momento del parto y el período postnatal. Después del nacimiento el neonato puede adquirir la infección de fuentes ambientales que le rodean, como el equipo médico, incubadoras lo más importante, el propio personal de salud que manipula al recién nacido¹⁰

En cuanto a la etiología podemos distinguir dos grupos de infecciones: las infecciones bacterianas, cuyo cuadro principal es la sepsis neonatal y las infecciones perinatales virales, que fueron agrupadas bajo el acrónimo de TORCH.¹⁰

La asfixia (dificultades respiratorias tras el alumbramiento) es causa del 23% de las muertes neonatales, y puede prevenirse con una mejor atención durante el trabajo de parto y el parto. Esta anomalía puede mitigarse con la presencia de un trabajador sanitario cualificado que sea capaz de detectar los síntomas y de reanimar al recién nacido. Los nacimientos prematuros (el alumbramiento se produce antes de finalizadas las 37 semanas de gestación) es causa directa del 27% de las muertes neonatales. Los bebés que nacen prematuramente experimentan más dificultades para tomar el pecho, para mantener una temperatura corporal normal y para resistir las infecciones que los bebés nacidos a término.¹¹

Prevenir el paludismo en las mujeres embarazadas puede tener repercusiones positivas en la incidencia de nacimientos prematuros en las zonas endémicas de paludismo¹¹

Según las estimaciones internacionales más recientes, que abarcan el periodo comprendido entre 2000 y 2007, el 15% de todos los recién nacidos nacen con un peso inferior al normal (se considera que un bebé tiene un peso inferior al normal cuando nace con menos de 2.500 gramos). El peso inferior al normal al nacer, que puede venir originado por un nacimiento prematuro o por un crecimiento intrauterino restringido, es un factor subyacente en un 60–80% de las muertes neonatales. La mayoría de estos casos se producen en particular en Asia meridional, y también en

África subsahariana, regiones que presentan los índices más elevados de desnutrición entre las mujeres y las niñas. La desnutrición materna está estrechamente vinculada con una incidencia más elevada de recién nacidos con peso inferior al normal.^{11, 73-86}

La salud de las madres y los recién nacidos se hallan intrínsecamente relacionadas, de modo que en numerosos casos prevenir sus muertes requiere la aplicación de las mismas intervenciones. Entre ellas figuran medidas esenciales como la atención prenatal, la asistencia en el parto de personal cualificado, el acceso a una atención obstétrica de emergencia cuando sea preciso, una alimentación adecuada, la atención posnatal, la atención al recién nacido y la educación orientada a mejorar los hábitos relativos a la salud, la higiene y la lactancia, y el cuidado del bebé. No obstante, a fin de que resulten realmente eficaces y sostenibles, estas intervenciones deben implantarse en el contexto de un marco de actuación que tenga por objeto el fortalecimiento de los programas y su integración en los sistemas de salud, así como la promoción de un entorno que proteja los derechos de la mujer.^{11, 73-86}

Morbilidad

El análisis clínico y epidemiológico ha puesto de manifiesto que varios factores han contribuido a la morbilidad neonatal:

- El alta precoz tras el parto, junto con un insuficiente seguimiento médico en los días posteriores
- La percepción de que la ictericia nuclear es un problema extinguido y que la hiperbilirrubinemia neonatal es un asunto menor, lo que ha conducido a una relajación en los criterios de identificación, diagnóstico y tratamiento
- El aumento de la lactancia materna, acompañado por un deficiente apoyo a las madres lactantes, lo que conlleva con frecuencia situaciones de deshidratación y desnutrición en la primera semana de vida¹²

Por cada recién nacido que muere, otros 20 padecen lesiones derivadas del parto, complicaciones resultantes del nacimiento prematuro u otras afecciones neonatales. Por ejemplo, más de un millón de niños y niñas que cada año sobreviven a la asfixia en el parto acaban padeciendo discapacidades como la parálisis cerebral o dificultades de aprendizaje.¹¹

Además de las causas directas de la mortalidad y la morbilidad materna y neonatal, existe una serie de factores subyacentes en el ámbito comunitario, de los distritos y del hogar que pueden también ser perjudiciales para la salud y la supervivencia de las madres y los recién nacidos. Entre ellos figuran la falta de educación y de conocimientos, los hábitos de salud materna y neonatal inadecuados y la incapacidad de buscar atención médica cuando se requiere, el acceso insuficiente a alimentos nutritivos y micronutrientes esenciales, unas instalaciones de salud medioambiental deficientes, unos servicios de atención sanitaria básica inadecuados, y el acceso limitado a servicios de maternidad, en especial a la atención obstétrica de emergencia y la atención neonatal. Existen también factores básicos, como la pobreza, la exclusión social y la discriminación por razones de género, que exacerban tanto las causas directas como las causas subyacentes de la mortalidad y la morbilidad materna y neonatal.^{11, 73-86}

Intervenciones

Las nuevas evidencias científica han comprobado que muchas de las intervenciones costo efectivas y que disminuyen la mortalidad y morbilidad neonatal o no son puestas en práctica o se practican mal.^{6, 73-86}

Actualmente se discute mucho sobre la importancia de la calidad del cuidado neonatal y sus resultados a corto, mediano y largo plazo lo cual implica, no solo proveer a todo recién nacido de un cuidado optimo, sino cambiar las actitudes y prácticas del personal de salud utilizando una medicina moderna y basada en evidencia que influye directamente en el resultado neonatal.^{6, 73-86}

Los principales factores que han contribuido a la disminución de la mortalidad neonatal en los países con bajas tasas de mortalidad neonatal han sido, además de la mejoría socioeconómica y educación de los padres, el buen control del embarazo y la atención calificada del parto; la regionalización de la atención perinatal; el inicio oportuno del cuidado intensivo neonatal, y la buena atención del recién nacido en el momento del nacimiento, que incluye, en caso necesario, una adecuada e inmediata reanimación.^{6, 73-86}

Los protocolos del manejo neonatal son más eficientes si:

- Están basados en procedimientos de baja complejidad son compatibles con las normas existentes, fáciles de seguir.
- E idealmente que no requieran nuevos conocimientos o destrezas.
- Están actualizados y basados en evidencia científica

Proyectos basados en la calidad y mejora dirigidos a los funcionarios de hospital y los médicos que trabajan en la comunidad han sido eficaces en mejorar los servicios preventivos de recién nacidos durante su hospitalización. Los servicios preventivos incluyen: inmunización con vacuna contra la Hepatitis B, evaluación de la lactancia materna, evaluación del riesgo de hiperbilirrubinemia, el desarrollo de tamizajes metabólicos y auditivos, la posición del niño durante el sueño, soporte ventilatorio preventivo, CPAP nasal, higiene de manos, procedimientos asépticos en el manejo de vías vasculares, alimentación parenteral, así como la planificación de cuidados de seguimiento para el paciente ambulatorio, entre otros⁶

Estos datos ofrecen pruebas convincentes acerca de la necesidad de brindar atención post natal integrada (APN) a los recién nacidos y a sus madres durante los primeros días posteriores al parto como una estrategia acordada para mejorar la supervivencia de ambos.⁹

Dado que la mayoría de las muertes de recién nacidos ocurren entre los bebés de bajo peso al nacer, la APN debe contemplar también la atención adicional de recién nacidos con bajo peso al nacer para la lactancia materna, el abrigo y la identificación oportuna de los signos de peligro⁹

La OMS y el UNICEF recomiendan al menos dos visitas domiciliarias para las madres y sus recién nacidos: la primera dentro de las primeras 24 horas (día 1) y otra posterior en el día tres. Si es posible una tercera visita a la primera semana de vida (día 7) debe ser realizada.¹⁰

Varios estudios han demostrado que las visitas tempranas en el hogar para el cuidado del recién nacido son efectivas en reducir mortalidad neonatal en poblaciones de alto riesgo. Además han mostrado mejoras en las prácticas claves del cuidado neonatal tales como el inicio de la lactancia materna, lactancia materna exclusiva, contacto piel a piel, retrasar el baño y mejorar la higiene, así como lavado de manos con agua limpia y jabón y cuidado del cordón umbilical.¹⁰

Visita domiciliaria temprana para el cuidado del recién nacido

Cuándo: En los días 1, 3 y 7 postnatales.

Cómo: Evaluación del cuidado esencial neonatal y verificar prácticas claves.

Por qué: Detección de morbilidad neonatal y reforzar la lactancia materna exclusiva.

Dado el alcance excepcional de muertes materno-infantiles durante los primeros días posteriores al nacimiento, el período post natal temprano es el momento ideal para realizar intervenciones a fin de mejorar la salud y supervivencia de ambos: la madre y el recién nacido. Aun así, las políticas y los programas han pasado por alto en gran medida este período crucial, lo que imposibilita los esfuerzos por cumplir con los objetivos de desarrollo del Milenio (ODM) para la supervivencia de niños y madres.

Estos objetivos pueden ser desarrollados, sin embargo, a través de la integración de la atención post natal de madres y recién nacidos, lo que significa una estrategia

posible y práctica para reducir las muertes y la discapacidad en recién nacidos y mujeres.^{10, 72-74}

Además, la atención post natal temprana es fundamental para promover prácticas domésticas saludables, tales como la lactancia materna, que son importantes para la supervivencia y salud infantil.⁹

Las pautas de la Organización Mundial de la Salud acerca de la atención post natal recomiendan visitas dentro de las seis y 12 horas posteriores al nacimiento, de los tres a los seis días, a las seis semanas y a los seis meses (modelo 6-6- 6-6)⁹

Sin embargo, dado que la mayoría de las muertes de recién nacidos y madres ocurren durante las primeras horas y los primeros días posteriores al nacimiento, los contactos deben comenzar lo antes posible durante el período post natal, especialmente dentro de las primeras 24 horas y luego, a los dos o tres días posteriores al parto⁹

La atención post natal temprana es necesaria para fomentar las prácticas y los comportamientos preventivos, como el abrigo del bebé, y para acrecentar la probabilidad de que las complicaciones potencialmente mortales, tanto en los recién nacidos como en las madres, sean detectadas, remitidas y tratadas lo antes posible.⁹

Se requiere más inversión para mejorar la educación y la aplicación de las intervenciones de salud que pueden ser integrados en los sistemas de salud existentes para mejorar los resultados neonatales.⁹

Lactancia materna e Hiperbilirrubinemia

Para que las madres puedan iniciar y mantener la lactancia materna exclusiva durante 6 meses, la OMS y el UNICEF recomiendan:

- a) que la lactancia se inicie en la primera hora de vida;^{16, 21, 34, 36-43, 46-49, 50}
- b) que el lactante solo reciba leche materna, sin ningún otro alimento ni bebida, ni siquiera agua;^{22, 24, 27, 31, 32, 46, 50}
- c) que la lactancia se haga a demanda, es decir, con la frecuencia que quiera el niño, tanto de día como de noche;^{14,15,33,35,44,50}
- d) que no se utilicen biberones, tetinas ni chupetes.^{13, 50}

La lactancia materna exclusiva reduce la mortalidad del lactante por enfermedades frecuentes en la infancia.^{13, 50}

La leche materna debe ser lo primero que el recién nacido pruebe, por lo que no debe dársele ningún alimento antes de la leche materna como agua, otros líquidos o alimentos rituales. La leche materna satisface completamente las necesidades nutricionales y de líquidos de un lactante durante los seis primeros meses de vida. Los lactantes no necesitan agua u otros líquidos para mantener una buena hidratación, aún en climas cálidos.^{13, 50}

Lactancia materna en forma exclusiva ocho o más veces en 24 horas, de día y de noche, resulta beneficioso para el recién nacido/a y asegura una alimentación completa y eficaz.^{13, 14, 15, 44, 50}

Si un bebé orina por lo menos seis veces en 24 horas, esto indica que la ingestión de leche materna es adecuada. De no ser así, es necesario aumentar el número de mamadas, o evaluar la técnica que se está usando para amamantar.^{13, 50}

Para el lactante: protege contra las enfermedades y mejora el sistema inmunitario, dándole protección a largo plazo contra, obesidad, diabetes, cáncer y elevación del colesterol.^{13, 17, 18, 25, 26, 50}

Para la madre: reduce el riesgo de hemorragia postparto, ayuda a la involución uterina, retrasa el retorno de la menstruación, por lo que ayuda a proteger a la madre

de nuevos embarazos y contra la anemia al conservar el hierro. Además reduce el riesgo de cáncer de mama o de ovario antes de la menopausia.^{13, 18, 50}

Beneficios psicológicos y de desarrollo: favorece el apego entre la madre y el lactante, así como un crecimiento y desarrollo óptimos, incluido el crecimiento del cerebro.^{13, 44, 46, 50}

Beneficios económicos: ahorra a las familias el costo de comprar sustitutos de la leche materna y reduce los costos de atención a la salud.^{13, 50}

Beneficios ambientales: conserva los recursos naturales y reduce la contaminación^{13, 50}

La identificación temprana de los niños en riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia sigue siendo de vital importancia para prevenir la hiperbilirrubinemia severa. La mayoría de los bebés con ictericia nuclear parecen ser "saludables"⁵¹

De hecho, muchos niños del mundo siguen sufriendo en su vida las consecuencias de la hiperbilirrubinemia severa: un evento que podría casi siempre haberse evitado con relativa facilidad. En los países desarrollados, la principal causa de ictericia nuclear parece ser un fallo del sistema de salud con su compleja organización, mientras que en los países en desarrollo, los recursos limitados parecen contribuir.⁵¹

La combinación de la atención de apoyo, la enseñanza de la lactancia materna técnica, reposo y seguridad para las mujeres con "Leche insuficiente" reducen la morbilidad⁵²

Combinar la educación prenatal con apoyo de la pareja, apoyo postnatal y los incentivos para los grupos de mujeres de bajos ingresos resultan eficaces⁵²

Aunque hasta el 60 por ciento de los recién nacidos a término tienen ictericia clínica en la primera semana de vida, pocos tienen la enfermedad subyacente significativa.⁵³

Este trastorno es uno de las dos entidades clínicas más frecuentes en la edad neonatal (junto con la dificultad respiratoria) y una de las diez primeras causas de morbilidad neonatal en las unidades de cuidados intermedios; 60% a 70% de los neonatos maduros y 80% o más de los neonatos inmaduros llegan a padecer algún grado de ictericia. Su incidencia varía ampliamente entre diversas instituciones y en Norteamérica es aún la causa más común de readmisiones a las unidades de cuidados neonatales.⁵⁴

En el 2003, en Estados Unidos, mediante un extenso estudio se determinó que de 47 801 recién nacidos, 4.3% tuvo valores de bilirrubina en concentraciones en las que la Academia Americana de Pediatría recomienda iniciar un tratamiento intrahospitalario con fototerapia. Otras revisiones han encontrado esta misma situación en 5% a 10% de los recién nacidos.⁵⁴

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de este problema, la toxicidad en el sistema nervioso causada por la bilirrubina es aún una importante amenaza, y tanto el *kernicterus* (ictericia nuclear) como las alteraciones auditivas son secuelas graves, y muchas veces incapacitantes, que aún se siguen observando⁵⁴

Recientemente, ha aumentado la preocupación ante el aumento de los *egresos tempranos* de cuneros, porque se supone que esto (principalmente los que salen antes de 48 horas) es un factor relacionado con muchos casos de hiperbilirrubinemia neonatal no atendida a tiempo, y, por ende, de *kernicterus*.⁵⁴

A pesar de ser una condición temporal, la ictericia neonatal sigue siendo la causa más frecuente de hospitalización en la primera semana de vida⁵⁵

El inicio tardío de la lactancia materna y los problemas técnicos en enfermería puede causar insuficiencia de leche materna y aumentar el riesgo de hiperbilirrubinemia⁵⁵

En los últimos años, el aumento de las cesáreas, los altos costos de promoción de la lactancia materna y el alta hospitalaria precoz provocó un aumento de la frecuencia de la hiperbilirrubinemia neonatal⁵⁵

La comprensión de los principales factores que contribuyen a la hiperbilirrubinemia neonatal temprana puede ayudar a los médicos a identificar a los niños con mayor riesgo de hiperbilirrubinemia. Por otra parte, la identificación de los recién nacidos con riesgo de hiperbilirrubinemia y observar de cerca antes de su egreso podría reducir la morbilidad y las tasas de reingreso⁵⁵

El inicio temprano de la alimentación y la alimentación de los intervalos de menos de 3 horas se han demostrado estar relacionada con los niveles de bilirrubina bajos⁵⁵

La ictericia en la etapa de lactancia temprana se produce como resultado del insuficiente aporte de leche materna, sobre todo debido a la iniciación tardía y a las malas prácticas de la lactancia materna [30]. Bertini et al. [31] demostraron el papel importante del ayuno en lugar del tipo de la alimentación en la patogénesis de la hiperbilirrubinemia neonatal, aunque la lactancia materna en sí misma no parece estar relacionada con el aumento de la frecuencia de la ictericia neonatal en los primeros días de vida⁵⁵

Sin embargo, el retraso en el inicio de la lactancia materna parece ser un factor de riesgo para estar en la zona alta de riesgo intermedio del nomograma [9] en la hora 24 de Bhutani, y por lo tanto, puede ser un importante factor de riesgo para la producción de leche insuficiente e hiperbilirrubinemia temprana⁵⁵.

Debe promoverse una lactancia materna eficaz con objeto de reducir el riesgo de deshidratación y desnutrición por ingesta insuficiente. Se debe recomendar a las

madres que ofrezcan tomas frecuentes, cada 2 horas los primeros días, pues ésta es la mejor manera de conseguir una buena producción de leche y una alimentación adecuada¹²

Los estudios recientes sugieren que los regímenes de alimentación de tres a cuatro horas que se aplican en muchas maternidades a las madres que amamantan pueden no ser fisiológicos y que los recién nacidos deben amamantar más frecuentemente.⁵⁶ Los recién nacidos que amamantaron en promedio más de ocho veces en 24 horas en los tres primeros días de vida tuvieron significativamente menores niveles de bilirrubina sérica (65. v 9.3 mg/fL, P menor que .01) que aquellas que amamantaron menos de ocho veces en 24 horas demuestra otra investigación.⁵⁶

Los resultados de esta investigación sugieren que las normas/políticas de lactancia que reducen o limitan el número de veces que el bebé amamanta, pueden interferir con el proceso normal de eliminación de la bilirrubina del recién nacido.⁵⁶

La incidencia de hiperbilirrubinemia significativa ($BTc > 23.5$) (aproximadamente igual a la bilirrubina sérica total de 15 mg/dL) disminuyó con el incremento de la frecuencia de amamantamiento durante las 24 horas después del nacimiento en un estudio⁵⁶

Es más, los neonatos que amamantaron siete o más veces tuvieron significativamente mayor pasaje de meconio, mayor ingesta de leche materna, y ganancia de peso en comparación con aquellos que amamantaron menos frecuentemente.⁵⁶

Estudios demuestran una fuerte relación dosis- respuesta entre la frecuencia del amamantamiento y la disminución de la hiperbilirrubinemia.⁵⁶

La succión frecuente en los primeros días de vida tenía numerosos efectos benéficos en el bebé amamantado, a término.⁵⁶

El alojamiento conjunto y la orientación en el periodo postparto, puede tener un impacto en la lactancia a corto y largo plazo. El alojamiento conjunto, solamente, no es suficiente para tener un impacto en la duración de la lactancia⁵⁷

El aliento de un proveedor en el hospital incrementa significativamente el inicio de la lactancia entre las mujeres americanas de todos los estratos sociales y de diferentes razas.⁵⁸

La consejería individual en lactancia ejerce una fuerte influencia en las madres para comenzar con la lactancia exclusiva durante la hospitalización y continuar haciéndolo en el hogar. De esta manera, el personal de los establecimientos de salud debe integrar la consejería en sus programas para mejorar las prácticas de alimentación infantil.⁵⁹

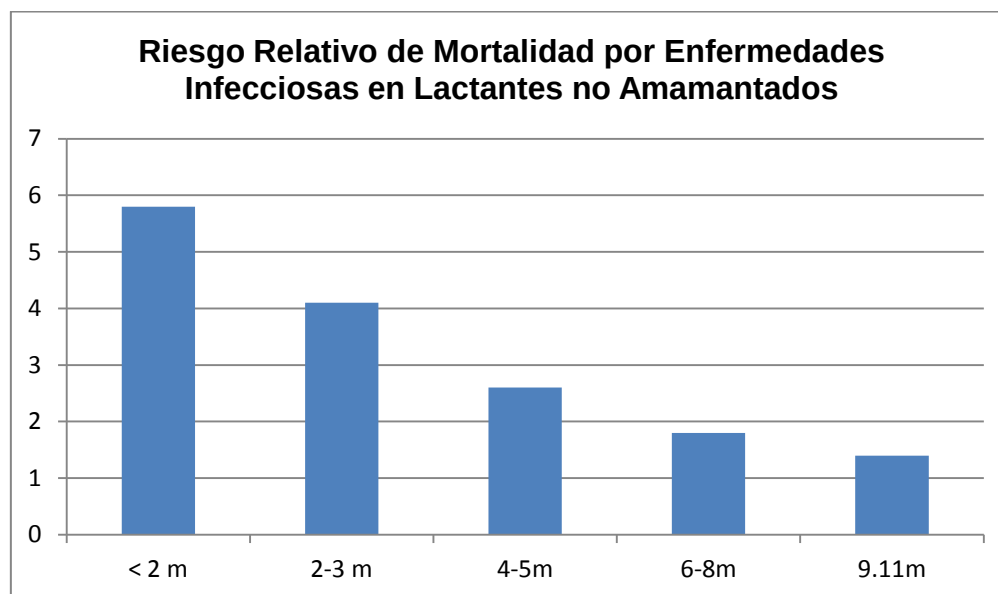
Los padres deben ser informados antes del alta acerca de lo que significa la ictericia, su historia natural, cuáles son sus riesgos y cuándo tienen que consultar. También tienen que conocer los signos que indican que el niño está tomando bien, y a quién dirigirse en caso de dudas o problemas. Se les debe explicar que un bebé bien alimentado moja al menos 4-6 pañales al día, que las deposiciones son blandas y que alrededor del quinto día adquieren un color amarillo-mostaza y son semilíquidas. La boca húmeda, los ojos brillantes y la piel tersa y suave indican también que está recibiendo suficiente leche.¹²

No hay ninguna evidencia de que la leche materna aumente la gravedad de la hiperbilirrubinemia, e interrumpir la lactancia no sólo no resuelve el problema sino que obstaculiza la producción de leche, disminuye la confianza de la madre en su propia capacidad de alimentar a su hijo y, finalmente, condena a otro niño a recibir lactancia artificial de forma definitiva.¹²

La falta de lactancia materna coloca al niño o niña en una situación de gran riesgo para padecer enfermedades infecciones e incluso la muerte⁶⁰

Se ha estimado que el 16% de la mortalidad neonatal podría ser prevenido, si el recién nacido recibe lactancia durante el primer día del nacimiento y el 22% si recibe lactancia materna durante la primera hora del nacimiento⁶⁰

Gráfico 7 Riesgo relativo de mortalidad por enfermedades infecciosas en lactantes no amamantados



Fuente: Bases técnicas aiepi-nut clínico 2009

Como se mencionó antes, la evaluación de la lactancia materna incluye la evaluación de la posición y el agarre del bebé al seno materno. Muchos problemas de la lactancia pueden ser prevenidos e incluso tratados, enseñando a la madre cómo colocarlo/a al seno materno en una buena posición y cómo lograr un buen agarre⁶⁰

La mortalidad neonatal es el indicador básico para expresar el nivel de desarrollo y la calidad de la atención del recién nacido en una determinada área geográfica o en un servicio.⁶

El inicio y mantenimiento de la lactancia materna exclusiva es una de las intervenciones costo-efectivas importantes para la reducción de la morbilidad y mortalidad, tanto neonatal como infantil.²⁸⁻³⁰

Lavado de manos

Otras intervenciones para evitar la hipotermia, la hipoglicemia o el lavado de manos para evitar las infecciones, pueden reducir drásticamente la mortalidad neonatal de manera simple y con un bajo costo.⁶¹⁻⁶³

El lavado de manos es eficaz en la reducción de la morbilidad de la diarrea y la disentería.⁶³

Reciente meta-análisis estima una reducción media de 47% en la diarrea con el lavado de manos con jabón y una reducción media de 35% respecto al uso de agua tratada.⁶⁴

Si cualquiera de estas intervenciones fuera activamente promovida por una organización de salud pública, el costo marginal de la promoción de la segunda se reduciría.⁶⁵

Un estudio ha demostrado la asociación entre el tipo de alimentación y las prácticas de lavado de manos con deshidratación en niños con diarrea aguda provocada por E. coli. Los resultados del estudio sugieren que hay una necesidad de programas de intervención apropiadas para promover prácticas de lactancia materna exclusiva y el lavado de manos con agua y jabón después de limpiar la defecación de los niños, y antes y después de alimentar a los niños⁶⁶

Estudios demuestran que el lavado de manos reduce la aparición de mastitis puerperal⁶⁷

Posibles estrategias a considerar podrían incluir la profilaxis antibiótica durante el parto, el uso de antiséptico solución para desinfectar el canal de parto, y la aplicación de métodos de control de infecciones simples de eficacia probada, tales como lavado de manos y aislamiento de enfermos, la promoción de tecnologías limpias, lactancia materna exclusiva, la restricción del uso de antibióticos, y la racionalización de las admisiones y las externaciones de unidades neonatales.⁶⁸

Materiales educativos para la promoción de la salud

La correspondencia entre los intereses y las necesidades de los lectores de cartillas es otro elemento fundamental en el proceso de construcción de este tipo de recurso educativo. La calidad de la cartilla, así como la adecuación del lenguaje y de las ilustraciones son aspectos considerados relevantes. Un material educativo de alta calidad requiere informaciones confiables y el uso de un vocabulario claro, para permitir un entendimiento fácil de su contenido.⁶⁹⁻⁷¹

La pedagogía socio-constructiva, es una teoría desarrollada por Paulo Freire, la que fue utilizada para desarrollar la cartilla. Este autor influenció la nueva concepción del “*empowerment*”, un concepto clave en la promoción de la salud, que conduce a cambios sociales que son el resultado de la adquisición de conocimientos relacionados a capacidades discursivas, cognitivas y procesuales. En la educación, el “*empowerment*” ocurre en un contexto de aprendizaje dialógico, en el cual educadores y educandos son sujetos de un proceso educativo y las oportunidades de conocimiento son creadas con la participación de ambos sujetos.⁶⁹⁻⁷¹

La filosofía educacional de Freire promovió el “*empowerment*” en todo el mundo. Este educador defiende la perspectiva de la concientización como un ciclo continuo, el cual es compuesto por diálogo y acción. La interacción entre las personas, cuando es impregnada por una reflexión crítica y dialógica, capacita el desarrollo de una acción colectiva y participativa. Estas acciones, a su vez, generan nuevas reflexiones y acciones. Entonces, es constituido un ciclo constante de acciones y reacciones.⁶⁹⁻⁷¹

Los modelos de comunicación basados en la relación dialógica y en principios multidireccionales permiten la existencia del diálogo entre las personas participantes en el proceso de construcción de una cartilla. La interacción y el intercambio de conocimientos, considerando el estilo de vida de las personas, son aspectos esenciales en este proceso.⁶⁹⁻⁷¹

Marco referencial

Autor: Scrafford CG, Mullany LC , Katz J , Khatry SK, Leclercq SC , Darmstadt GL, Tielsch JM .

Título: Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal.

Incidencia y factores de riesgo para ictericia neonatal en recién nacidos/as en el Sur de Nepal

Resumen: El objetivo del estudio fue de cuantificar la incidencia y los factores de riesgo para la ictericia neonatal entre los niños derivados de un centro médico rural de atención de bajos recursos, basado en una cohorte de población en el sur de Nepal. Los participantes del estudio fueron 18 985 recién nacidos que nacieron en Sarlahi distrito en el sur de Nepal a partir de mayo de 2003 hasta enero 2006 que participaron en un ensayo basado en la comunidad y controlado con placebo aleatorio grupal para evaluar el efecto de la limpieza del recién nacido con clorhexidina en la mortalidad y la morbilidad neonatal. La ictericia se evaluó sobre la base de la evaluación visual del bebé por un investigador y se refirió para la atención. Se calcularon los riesgos relativos ajustados (RR) para identificar factores de riesgo de referencia para la ictericia neonatal mediante regresión de Poisson. La incidencia de la remisión para la ictericia neonatal fue de 29,3 por 1.000 nacidos vivos (95 % intervalo de confianza: 26,9, 31,7). El sexo masculino , alto peso al nacer, los patrones de lactancia , la temperatura del aire caliente, primiparidad , asistencia calificada del parto , lugar de entrega , trabajo de parto prolongado , masaje de aceite, la educación paterna y la etnia son factores de riesgo significativos (valores de $p < 0,01$) . Tras el ajuste multivariable, sexo, peso al nacer, dificultad para alimentarse, trabajo de parto prolongado, primiparidad, masaje de aceite, temperatura del aire ambiente y la etnicidad se mantuvieron como factores importantes. Entre los niños con dificultad en la alimentación, la lactancia materna exclusiva fue un factor de riesgo para la ictericia neonatal, mientras que la lactancia

materna exclusiva fue protector entre los bebés sin que se informara de dificultad en la alimentación.

Diseño: Ensayo clínico controlado

Conclusiones: Varios factores de riesgo conocidos para la ictericia neonatal en un entorno de bajos recursos fueron confirmados en este estudio. Asociaciones observadas únicos de ictericia con la temperatura del aire ambiente y masaje de aceite pueden ser explicados por la oportunidad para que la fototerapia con base en las prácticas culturales de la población de estudio. La investigación futura debe investigar el papel de la dificultad de un bebé en la alimentación como un modificador potencial en la asociación entre la lactancia materna exclusiva y la ictericia.

Autor : Rhee V, Mullany LC, Khatry SK, Katz J, LeClerq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM.

Título: Impact of Maternal and Birth Attendant Hand-washing on Neonatal Mortality in Southern Nepal.

Impacto del lavado de manos en la puérpera y en las parteras en la mortalidad neonatal en el Sur de Nepal.

Resumen: El objetivo del estudio fue de evaluar la relación entre la partera y de las prácticas de lavado de manos de la madre y la mortalidad neonatal en el Nepal rural. El estudio se realizó en Sarlahi Distrito en la zona rural sur de Nepal. Los recién nacidos se inscribieron originalmente en un estudio basado en la comunidad para evaluar el efecto de la limpieza de la piel y / o del cordón umbilical con clorhexidina sobre la mortalidad neonatal en el sur de Nepal. Un total de 23.662 recién nacidos se inscribieron y se observaron a través de los 28 días de vida. Los cuestionarios fueron administrados a las madres en los días 1 y 14 después del parto para identificar las prácticas de atención y los factores de riesgo para la mortalidad y la infección. Tres categorías de lavado de manos fueron definidos : (1) el lavado de manos de la partera con agua y jabón antes de ayudar con la entrega, (2) el lavado de manos de la madre con agua y jabón o con un antiséptico antes de tocar al bebé,

y (3) y el lavado de manos combinado, asistente y materna. El parámetro a evaluar fue la mortalidad en el período neonatal. El lavado de manos por parte de la partera estaba relacionado con una tasa estadísticamente significativa más baja de mortalidad de los recién nacidos (riesgo relativo ajustado [RR] = 0,81 , 95% intervalo de confianza [IC], 0,66-0,99) , como el lavado de las manos de la madre (RR ajustado = 0,56 ; 95 % CI, 0,38 a 0,82) . Hubo una tasa de mortalidad 41 % menor entre los recién nacidos expuestos a las prácticas de lavado de manos (RR ajustado = 0,59, IC 95 %, 0,37 a 0,94).

Diseño: Estudio prospectivo observacional de cohorte.

Conclusiones: El lavado de manos de la partera como de la madre con agua y jabón se asociaron con tasas significativamente más bajas de mortalidad neonatal. Las medidas para mejorar o promover el lavado de manos de la partera y de la madre podrían mejorar las tasas de supervivencia neonatal.

Autor: Callaghan P, Greenberg L, Brasseux C, Ottolini M.

Título: Postpartum counseling perceptions and practices: what's new?

Percepciones y prácticas de asesoramiento posparto: ¿qué hay de nuevo?

Resumen: El objetivo del presente estudio fue de documentar como las percepciones de los pediatras en prioridades de educación en el asesoramiento del cuidado del recién nacido/a coincidían con los de las puérperas durante la hospitalización postparto y para determinar si las prácticas reales de asesoramiento de pediatras reflejaban las prioridades maternas. El escenario se desarrolló en un hospital de la comunidad localizado en un suburbio de Washington DC. Todos los pediatras del equipo y una muestra por conveniencia de puérperas fueron interrogados para evaluar la importancia de los temas de asesoramiento del cuidado de las y los recién nacidos/as mediante listas generadas a partir de grupos focales y entrevistas.

Se observaron a los Pediatras mientras aconsejaban a las madres respecto a las prácticas de asesoramiento en el cuidado del recién nacido/a postparto. Fueron evaluados utilizando una plantilla derivada del procedimiento de calificación. La medida principal del estudio fue la Comparación de percepciones entre los pediatras y madres en prioridades educativas y la descripción de la práctica real de la consejería de los pediatras. Los resultados mostraron que las madres enumeran 9 temas como "muy importante" y espera que el pediatra pueda abordar los problemas de salud, especialmente la ictericia, la alimentación, las pruebas, medicamentos para el dolor, para la circuncisión, el comportamiento, y cuándo llamar al pediatra por problemas o para programar el control del niño sano. Los pediatras y madres coincidieron en 6 de los 11 temas muy importantes. Se observaron a los Pediatras para discutir un promedio de 8 temas por sesión, en especial los que calificaron como muy importante, pero con frecuencia no se menciona como la seguridad, la posición para dormir, cuándo llamar para cuestiones de asesoramiento, pruebas, comportamiento infantil, o la circuncisión.

Diseño: Estudio transversal de las necesidades educativas percibidas con la observación directa de las prácticas de asesoramiento pediátrico.

Conclusiones: Aunque los pediatras han discutido más temas de los que se tocaron en un anterior estudio en consejería postparto, todavía quedan cortos respecto a las expectativas de las madres. Los pediatras deberían asegurarse de que otras fuentes de información, como enfermeras, medios y refuerzo en las visitas postparto del niño sano, complementar la información que proporcionan en sus sesiones de terapia en el hospital.

4. Planteamiento del Problema

Según la literatura, en los países en desarrollo casi la mitad de las madres y recién nacidos no reciben cuidados profesionales durante el parto y posparto; realidad que se asemeja a la Bolivia periurbana y sobre todo rural, por lo que 3 de cada cuatro fallecimientos de recién nacidos se producen en la primera semana de vida; de estas muertes, 2 de cada 3 podrían evitarse si la atención del parto fuese en un

establecimiento de salud y podrían aplicarse medidas relacionadas a la higiene del recién nacido, lactancia e higiene del entorno durante la primera semana de vida.

Esto significa que el seguimiento del puerperio se debe acompañar del seguimiento del recién nacido, intervención que será aplicada en la presente tesis bajo una metodología de sensibilización de la madre por medio de una cartilla educativa dirigida a la madre del recién nacido.

El Hospital Municipal Modelo Corea cuenta con un bloque materno-infantil, el mismo que comprende los servicios de pediatría y neonatología, contando para el mismo con salas de internación y de consulta externa, una sala de pediatría que cuenta con 15 cunas hospitalarias, destinada al manejo hospitalario de niñas y niños hasta los 14 años de edad, el servicio de neonatología cuenta con 2 ambientes, la primera de cuidados mínimos con 6 cunas neonatales, la segunda de terapia intermedia con 7 unidades, entre incubadoras y servo cunas. El área de gineco-obstetricia, cuenta también con salas de internación como de consulta externa, además de sala de parto, quirófanos para cesárea, y salas de puerperio.¹

Al igual que en la mayor parte de los servicios de salud del país, el Hospital Municipal Modelo Corea presenta índices de morbilidad neonatal bastante altos, representada por condiciones como: bajo peso al nacer, prematuridad, hiperbilirrubinemia, sepsis neonatal, deshidratación secundaria, entre otros. Llama la atención el número de neonatos que son atendidos en el hospital, que se hospitalizan y finalmente mueren en la primera semana de vida.¹

El análisis de la muerte neonatal en la primera semana de vida, muestra que el 50% de muertes de recién nacidos ocurren en las 24 primeras horas posteriores al alumbramiento y 75% de ellas sucede en la primera semana posterior al parto.^{5, 7-10} Estos sucesos probabilísticos de mortalidad están relacionados a factores de riesgo relacionados a la higiene del recién nacido, la lactancia e higiene del entorno; son estos factores de riesgo que se pretende modificar con la presente tesis.

5. Pregunta de investigación

¿La aplicación de la "Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables de la madre en la atención del neonato/a en el domicilio", durante los primeros 7 días, modificará los factores de riesgo que intervienen en la morbilidad y mortalidad neonatal durante sus primeros días de vida y contribuirá a la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal temprana en el Hospital Municipal Modelo Corea de la ciudad de El Alto en el período de diciembre 2012 a mayo de 2013?

6. Revisión Bibliográfica

1. Estadísticas 2012 Hospital Municipal Modelo Corea.
2. Atención de partos en servicio e Indicadores SEDES La Paz 2012.
3. INE, CNPV, 2001
4. INE, ENDSA, 2008
5. Ramírez M, Rojas R. *La Salud Neonatal en la Agenda de los países de Latinoamérica*. Rev Soc Bol Ped 2006; 45 (1): 36 – 7.
6. AIEPI Neonatal Intervenciones basadas en evidencia En El contexto del proceso continuo de atención de la madre, del recién nacido y del niño. Segunda edición Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.: OPS, c 2010.
7. Reducción de la Mortalidad y Morbilidad Neonatal en América Latina y el Caribe un consenso estratégico interinstitucional: la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Agencia de Los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID), ACCESS, BASICS, CORE Group y la Iniciativa Salvando la Vida de las y los Recién Nacidos (SNL)/Save the Children/USA. marzo de 2007
8. 48o Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud 60a Sesión del Comité Regional *Washington, D.C., EUA, del 29 de septiembre al 3 de octubre del 2008*.
9. Sines E, Syed U, Wall S, Worley H. salvar las vidas de los recién nacidos. Cuidado post natal: una oportunidad crucial para salvar a madres y recién

- nacidos. Save the Children. Perspectivas de las políticas sobre salud neonatal. Septiembre 2007.
10. Declaración conjunta OMS/UNICEF. Visitas domiciliarias al recién nacido: una estrategia para aumentar la supervivencia. Organización Mundial de la Salud 2009.
 11. Estado mundial de la infancia 2009. Unicef
 12. Mejía H. Factores de Riesgo para muerte Neonatal Revisión Sistemática de la Literatura. Rev. Soc. Bol. Ped.-2000: 39 (3): 104-117
 13. WHO/UNICEF 'Baby-friendly Hospital Initiative: Revised, updated and expanded for integrated care Section 2: Strengthening and sustaining the Baby-friendly Hospital Initiative: A course for decision-makers. Geneva, World Health Organization, 2009.
 14. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev.2002;(1):CD003517.
 15. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. Adv Exp Med Biol.2004;554:63-77.
 16. Fairbank L, O'Meara S, Renfrew MJ, et al. A systematic review to evaluate the effectiveness of interventions to promote the initiation of breastfeeding. Health Technol Assess. 2000;4(25):1-171.
 17. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. Pediatrics. 2005 May;115(5):1367-77.
 18. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007 Apr;(153):1-186.
 19. Flint A, New K, Davies MW. Cup feeding versus other forms of supplemental enteral feeding for newborn infants unable to fully breastfeed. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Apr 18;(2):CD005092.
 20. Academy of Breastfeeding Medicine Board of Directors. Position on breastfeeding. Breastfeed Med. 2008 Dec;3(4):267-70.

21. Boccolini CS, Carvalho ML, Oliveira MI, et al. Factors that affect time between birth and first breastfeeding. *Cad Saude Publica*. 2008 Nov;24(11):2681-94.
22. U.S. Preventive Services Task Force. Primary care interventions to promote breastfeeding: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008 Oct 21;149(8):560-4.
23. Collins CT, Makrides M, Gillis J, McPhee AJ. Avoidance of bottles during the establishment of breast feeds in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD005252.
24. Rosen IM, Krueger MV, Carney LM, Graham JA. Prenatal breastfeeding education and breastfeeding outcomes. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2008 Sep-Oct;33(5):315-9.
25. Owen CG, Whincup PH, Kaye SJ, et al. Does initial breastfeeding lead to lower blood cholesterol in adult life? A quantitative review of the evidence. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):305-14.
26. Ehlayel MS, Bener A. Duration of breast-feeding and the risk of childhood allergic diseases in a developing country. *Allergy Asthma Proc*. 2008 Jul-Aug;29(4):386-91.
27. Renfrew MJ, Craig D, Dyson L, et al. Breastfeeding promotion for infants in neonatal units: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009 Aug;13(40):1-146, iii-iv.
28. Kim Y. Effects of a breast-feeding empowerment program on exclusive breastfeeding. *J Korean Acad Nurs*. 2009 Apr;39(2):279-87.
29. Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. Clinical protocol number #19: breastfeeding promotion in the prenatal setting. *Breastfeed Med*. 2009 Mar;4(1):43-5.
30. Bartick M, Stuebe A, Shealy KR, et al. Closing the quality gap: promoting evidence-based breastfeeding care in the hospital. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e793-802.
31. Petrova A, Ayers C, Stechna S, et al. Effectiveness of exclusive breastfeeding promotion in low-income mothers: a randomized controlled study. *Breastfeed Med*. 2009 Jun;4(2):63-9.

32. Hoddinott P, Britten J, Prescott GJ, et al. Effectiveness of policy to provide breastfeeding groups (BIG) for pregnant and breastfeeding mothers in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2009 Jan 30;338:a3026. doi: 10.1136/bmj.a3026.
33. Racine EF, Frick KD, Strobino D, et al. How motivation influences breastfeeding duration among low-income women. *J Hum Lact*. 2009 May;25(2):173-81.
34. Manganaro R, Marseglia L, Mamì C, et al. Effects of hospital policies and practices on initiation and duration of breastfeeding. *Child Care Health Dev*. 2009 Jan;35(1):106-11.
35. Daelmans B, Mangasaryan N, Martines J, et al. Strengthening actions to improve feeding of infants and young children 6 to 23 months of age: summary of a recent World Health Organization/UNICEF technical meeting, Geneva, 6-9 October 2008. *Food Nutr Bull*. 2009 Jun;30(2 Suppl):S236-8.
36. Lutter Chessa. El inicio temprano de la lactancia materna: la clave para supervivencia y desarrollo. OPS/AECID. 2010.
37. Berens PD. Prenatal, intrapartum, and postpartum support of the lactating mother. *Pediatr Clin North Am*. 2001 Apr;48(2):365-75.
38. Rowe-Murray HJ, Fisher JR. Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth*. 2002 Jun;29(2):124-31.
39. Cooke M, Cantrill R, and Creedy D. The first breastfeed: a content analysis of midwifery textbooks. *Breastfeed. Review* 2003;11:5–11.
40. Awi DD, Alikor EA. The influence of pre- and post-partum factors on the time of contact between mother and her new-born after vaginal delivery. *Nigeria Journal of Medicine* 2004;13:272–275.
41. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, et al. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3):e380-6.
42. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcomes in Taiwan. *Birth*. 2007 Jun;34(2):123-30.

43. Forster DA, McLachlan HL. Breastfeeding initiation and birth setting practices: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health*. 2007 May-Jun;52(3):273-80.
44. DiGirolamo AM, Grummer-Strawn LM, Fein SB. Effect of maternity-care practices on breastfeeding. *Pediatrics*. 2008 Oct;122 Suppl 2:S43-9.
45. Keister D, Roberts KT, Werner SL. Strategies for breastfeeding success. *Am Fam Physician*. 2008 Jul 15;78(2):225-32.
46. Saloojee H. Contacto temprano piel a piel entre las madres y sus recién nacidos sanos: Comentario de la BSR. *La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2008.
47. Sweet L. Birth of a very low birth weight preterm infant and the intention to breastfeed 'naturally'. *Women Birth*. 2008 Mar;21(1):13-20.
48. Cramton R, Zain-Ul-Abideen M, Whalen B. Optimizing successful breastfeeding in the newborn. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Jun;21(3):386-96.
49. Nommsen-Rivers LA, Mastergeorge AM, Hansen RL, et al. Doula care, early breastfeeding outcomes, and breastfeeding status at 6 weeks postpartum among low-income primiparae. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2009 Mar-Apr;38(2):157-73
50. Guise JM, Palda V, Westboff C, Chan BK, Helfand M, Lieu TA. The Effectiveness of Primary Care-Based Interventions to Promote Breastfeeding: Systematic Evidence Review and Meta-Analysis for the US Preventive Services Task Force. *annals of family medicine* www.annfammed.org vol. 1, no. 2 july/august 2003.
51. Peter H. Dijk, Christian V. Hulzebos. . An evidence-based view on hyperbilirubinaemia. 2012 The Author(s)/Acta Pædiatrica a2012 Foundation Acta Pædiatrica 2012 101 (Suppl. 464), pp. 3–10
52. Renfrew M, Dyson L, Wallace L, D'Souza L, McCormick F, Spiby H. The effectiveness of public health interventions to promote the duration of breastfeeding *Systematic review 1st edition, May 2005*. National Institute for Health and Clinical Excellence MidCity Place 71 High Holborn London WC1V 6NA

53. Meredith L. Porter, Dennis BL, Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. american family physician. volume 65, number 4 / february 15, 2002. www.aafp.org/afp
54. Gallegos-Dávila JA, Rodríguez-Balderrama I, Rodríguez- Bonito R, Abrego-Moya V, Rodríguez-Camelo G. Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en un hospital universitario. Medicina Universitaria 2009; 11(45):226-230
55. Bilgin BS, Koroglu OA, Yalaz M, Karaman S, Kultursay N. Factors Affecting Bilirubin Levels during First 48 Hours of Life in Healthy Infants. BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2013, Article ID 316430, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/316430>
56. De Carvalho M, Klaus MH, Merkatz RB. Frequency of breast-feeding and serum bilirubin concentration. Am J Dis Child, 1982 Aug; 136(8):737-8.
57. Perez-Escamilla R, Segura-Millan S, Pollitt E, Dewey KG. Effect of the maternity ward system on the lactation success of low-income urban Mexican women. Early Hum Dev., 1992, 31 (1): 25-40.
58. Lu M, Lange L, Slusser W y cols. Provider encouragement of breastfeeding: Evidence from a national survey. Obstetrics and Gynecology, 2001, 97:290-295.
59. Albernaz E, Giugliani ERJ, Victora CG. Supporting breastfeeding: a successful experience. Journal of human lactation, 1998, 14(4):283-285.
60. Cordero Valdivia D, Mejía Soto M, Mansilla G, Mejía Salas H, Zamora Gutiérrez A. AIEPI-Nut Clínico. Bases Técnicas. ©Ministerio de Salud y Deportes 2007.
61. Seward N, Osrin N, Li L, Costello A, Brañnnstroïm AM, Houweling TA, et al. Association between Clean Delivery Kit Use, Clean Delivery Practices, and Neonatal Survival: Pooled Analysis of Data from Three Sites in South Asia . PLoS Medicine | www.plosmedicine.org. February 2012 | Volume 9 | Issue 2 | e1001180.

62. Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview. Mymensingh Med J. 2006 Jan;15(1):108-14
63. Myo A, Null H, Null TH. PREVENTION OF DIARRHOEA AND DYSENTERY BY HAND WASHING. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1989 Jan-Feb. 83; (1)128:31.
64. Sandy Cairncross London School of Hygiene & Tropical Medicine sandy.cairncross@lshtm.ac.uk www.hygienecentral.org.uk
65. Lub SP, Agboatwalla M, Painter J, Alta A, Billhimer W, Keswick B, et al. Combining drinking water treatment and hand washing for diarrhoea prevention, a cluster randomised controlled trial. Tropical Medicine and International Health . volume 11 no 4 pp 479–489 april 2006.
66. Oo KN, Aung WW, Thida M, Toe MM, Lwin HH, Khin EE. Relationship of breast-feeding and hand-washing with dehydration in infants with diarrhoea due to Escherichia coli. J Health Popul Nutr. 2000 Sep;18(2):93-6.
67. Peters F, Flick-Filliés D, Ebel S. Hand disinfection as the central factor in prevention of puerperal mastitis. Clinical study and results of a survey. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1992 Feb;52(2):117-20.
68. S Vergnano, M Sharland, P Kazembe, C Mwansambo, P T Heath. Neonatal sepsis: an international perspective. fn.bmj.com on August 9, 2013 - Published by group.bmj.com.
69. Echer IC. The development of handbooks of health care guidelines. Rev. Latino-Am. Enferm. 2005;13(5):754-7.
70. Freire P. Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa. 37a. ed. São Paulo: Paz e Terra; 2003.
71. Freire P. Pedagogia do oprimido. 41a ed. São Paulo: Paz e Terra; 2005.
72. Reberte LM, Hoga LAK, Gomes ALZ. El proceso de construcción de material educativo para la promoción de la salud de la gestante. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. ene.-feb. 2011.
73. 47o Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud 58va Sesión del Comité Regional. *Washington, D.C., EUA, 25 al 29 de septiembre de 2006*

74. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. 1. Maternal mortality - trends. 2. Maternal welfare. 3. Data collection - methods. 4. Models, Statistical. 5. Millennium Development Goals. I. World Health Organization. II. World Bank. III. UNICEF. IV. United Nations Population Fund. © World Health Organization 2012.
75. Estrategia de Unicef en America Latina y el Caribe para contribuir a la reduccion de la morbi-mortalidad materna, neonatal e infantil. 2011-2015. Unicef
76. Estadísticas sanitarias mundiales 2013. Organización Mundial de la Salud, 2013. Printed in Switzerland. www.who.int)
77. Bang AT, Bang RA, Baitule SB, et al. Effect of home-based neonatal care and management of sepsis on neonatal mortality: field trial in rural India. Lancet 1999 Dec 4;354(9194):1955-61.
78. Baqui AH, El-Arifeen S, Darmstadt GL, et al. Projahnmo Study Group. Effect of community-based newborn care intervention package implemented through two service delivery strategies in Sylhet district, Bangladesh: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008 Jun 7;371(9628):1936-44.
79. Kumar V, Mohaty S, Kumar A, et al. Saksham Study Group. Effect of community-based behaviour change management on neonatal mortality in Shivgarh, Uttar Pradesh, India: a cluster-randomised controlled trial. Lancet 2008 Sep 27;372(9644):1151-62.
80. Bhutta ZA, Memon ZA, Soofi S, et al. Implementing community-based perinatal care: results from a pilot study in rural Pakistan. Bull World Health Organ 2008 Jun;86(6):452-9.
81. WHO and UNICEF Joint Statement. Home visits for the care of the newborn child: complementary strategy to improve newborn survival. 2008.
82. Mannan I, Rahman SM, Sania A, et al. Can early postpartum home visits by trained community health workers improve breastfeeding of newborns? J Perinatol. 2008 Sep;28(9):632-40.

83. Ogbuanu CA, Jones CA, McTigue JF, et al. A program evaluation of postpartum/newborn home visitation services in aiken county, South Carolina. *Public Health Nurs.* 2009 Jan-Feb;26(1):39-47.
84. Olusanya BO, Ezeaka CH, Ajayi-Obe EK, Mukhtar-Yola M, Ofofwe GE. Paediatricians' perspectives on global health priorities for newborn care in a developing country: a national survey from Nigeria. Olusanya et al. *BMC International Health and Human Rights* 2012, 12:9 Page 2 of 7 <http://www.biomedcentral.com/1472-698X/12/1/9>
85. Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Areemit R, Sutra S, Thepsuthammarat K. Current challenges in reducing neonatal morbidity and mortality in Thailand. J Med Assoc Thai. 2012 Jul;95 Suppl 7:S17-23.
86. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
87. Scraftford CG, Mullany LC, Katz J, Khatry SK, Leclercq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health.* 2013 Sep 23. doi: 10.1111/tmi.12189.
88. Rhee V, Mullany LC, Khatry SK, Katz J, LeClerq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM. Impact of Maternal and Birth Attendant Hand-washing on Neonatal Mortality in Southern Nepal. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 July ; 162(7): 603–608. doi:10.1001/archpedi.162.7.603.
89. Callaghan P, Greenberg L, Brasseux C, Ottolini M. Postpartum counseling perceptions and practices: what's new? *Ambul Pediatr* 2003 Nov-Dec;3(6):284-7.

7. Hipótesis

Hipótesis nula:

La utilización de la "cartilla de automonitoreo de hábitos saludables" aplicada por la madre durante los primeros 7 días de recién nacido/a, no reduce los índices de morbilidad y mortalidad neonatal temprana en este establecimiento.

Hipótesis alterna:

La utilización de la "cartilla de automonitoreo de hábitos saludables" aplicada por la madre durante los primeros 7 días de recién nacido/a, reduce los índices de morbilidad y mortalidad neonatal temprana en el HMMC.

8. Objetivos

8.1. General

Determinar si la aplicación de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables destinada a las madres para el monitoreo de la salud del recién nacido/a en la primera semana de vida modificará los factores de riesgo que intervienen en la morbilidad y mortalidad neonatal durante sus primeros días de vida y disminuirá la mortalidad y la morbilidad neonatal temprana en el Hospital Municipal Modelo Corea de la zona Janko Kalani de la ciudad de El Alto

8.2. Específicos

1. Realizar el seguimiento al estado de salud del neonato (con la "Cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables"), al 3er y 7mo día de nacimiento, a fin de detectar procesos patológicos o estados saludables.
2. Aplicar medidas estadísticas probabilísticas y de asociación estadística para determinar la relación entre los hábitos saludables y la morbilidad y mortalidad neonatal temprana en el hospital municipal modelo Corea de la ciudad de El Alto
3. Determinar la proporción del uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables en el grupo de intervención.

9. Diseño de investigación

Se trata de un estudio de caso-control. Donde se realizó: Diseño, elaboración, validación, implementación, de una cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, destinada a puérperas del Hospital Municipal Modelo Corea, para brindar una herramienta eficaz en la disminución de morbilidad neonatal temprana. Mediante esta cartilla se pretendió, concientizar, educar e informar a las puérperas y su entorno para que brinden la máxima protección y cuidados a su recién nacida/o en los primeros días de vida, ayudar a detectar y reconocer signos de peligro en relación a la salud del neonato/a que ameriten asistir al hospital para el debido control, fomentar la práctica de la lactancia materna desde el nacimiento, disminuyendo así los índices de hospitalización. Se realizó el seguimiento para identificar las variables de medición

9.1. Contexto o lugar de intervención

El hospital Municipal Modelo Corea, se encuentra ubicado en la ciudad de El Alto, Urbanización Janko Kalani, Av. África, N° 1095, carretera La Paz-Viacha, perteneciente al Distrito 2. Siendo su ámbito de acción local los distritos 2 y 3 de la ciudad de El Alto y provincias aledañas. La ciudad de El Alto se caracteriza por ser receptora de migrantes del campo y de otras ciudades, su crecimiento es desordenado y con innumerables deficiencias en cuanto a vivienda, donde generalmente estas familias viven en condiciones de hacinamiento, contando con deficiente sistema de instalación de servicios básicos.¹

El hospital Municipal Modelo Corea, tiene como ámbito de acción los distritos 2 y 3, que cuentan con el mayor número de urbanizaciones de la ciudad de El Alto (Distrito 2: 42 urbanizaciones, Distrito 3: 77 urbanizaciones), entre sus actividades principales se encuentra el de contar con una unidad de vacunación, que tiene relación directa con el P.A.I. (Programa Ampliado de Inmunizaciones) y se encarga de la inmunización de la población de acuerdo al esquema Nacional de Vacunación.¹⁻⁶

El barrio de Janko Kalani (área de Nuevos Horizontes) de la ciudad de El Alto del Departamento de La Paz, se encuentra ubicada entre los distritos 2 y 3 de la ciudad de El Alto. Cuenta con una población aproximada de 2500 habitantes. Su clima es seco y frío en la mayor parte del año, con una temperatura promedio de 10 °C. Su topografía es plana con suaves ondulaciones y su vegetación es de pastura andina.¹⁻⁶

La población es conformada básicamente por inmigrantes aymaras. La mayor parte de la población no cuenta con vivienda propia y viven en alquiler. Cuentan con la instalación de la mayoría de los servicios básicos, vale decir: agua potable, alcantarillado, luz eléctrica, gas domiciliario en la mayor parte de la población.¹⁻⁶

La población adulta dedicada al trabajo fabril preponderantemente, contando con negocios propios en el rubro de la mecánica principalmente. Cuentan con calles empedradas y de tierra. El servicio de transporte es a través de líneas de minibuses que realizan su recorrido a partir de la 6:00 de la mañana hasta horas 22:00.¹⁻⁶

La población del lugar es predominantemente joven (50%), la niñez del barrio asiste a colegios de la zona como de otras zonas cercanas. Entre los intereses propios de la comunidad, se encuentran actividades de salud, recreativas y de índole social, coordinada con la junta de vecinos. Asisten a una capilla (iglesia católica) de la zona como también de otras creencias religiosas.¹⁻⁶

Refiriéndonos al ámbito de la salud, la zona cuenta con un hospital de 2do nivel, el Hospital Municipal Modelo Corea, que es visitada por la mayor parte de la población de la zona. Dicho hospital cuenta con personal de salud multidisciplinario, contando con servicios de medicina general, medicina interna, cirugía general, traumatología, otorrinolaringología, oftalmología, psicología, dermatología, gineco-obstetricia y pediatría, entre otros.¹⁻⁶

Es importante mencionar que cuenta con un equipo de vacunación conformado por auxiliares de enfermería dedicado exclusivamente a esa labor. Otra parte de la

población prefiere solicitar los servicios de una partera, un médico tradicional o yatiri que residen en la zona.¹⁻⁶

Entre las necesidades que exponen están: una mejora en la calidad y calidez de atención por parte del hospital de referencia, contando con medios de promoción y prevención acerca de actividades en salud. Por otro lado les preocupa la falta de espacios recreativos (parques infantiles), como de socialización (club de madres). Finalmente ven con angustia la falta de seguridad ciudadana, dado el alto índice de delincuencia que existe.¹⁻⁶

9.2. Mediciones

Para medir la eficacia de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables Se tomaron en cuenta las siguientes variables:

- Consulta al 3er y 7mo día de Alta hospitalaria postparto.
- Lactancia materna exclusiva.
- Reconocimiento de signos de peligro.

La disminución de morbilidad se midió en relación a ingreso a unidad de neonatología debida a enfermedad y la mortalidad en relación a registro de defunción y hospitalización. Hasta los 7 días de vida.

9.2.1. Unidad de observación

Puérperas del Hospital Municipal Modelo Corea de la zona Janko Kalani de la ciudad de El Alto, beneficiarias de parto eutócico, tomando en cuenta características socio demográficas similares.

Criterios de inclusión: Puérperas de parto eutócico Institucional, con recién nacidos/as vivos/as que nacieron en el Hospital Municipal Modelo Corea en el período comprendido entre diciembre de 2012 y mayo de 2013.

Criterios de exclusión: puérperas que tuvieron cesárea, puérperas de parto domiciliario o puérperas cuyos recién nacidos/as presentaron muerte al nacimiento o ingresaron al servicio de neonatología por alguna patología

Grupo de Intervención (casos): Puérperas que tuvieron parto eutócico en el Hospital Municipal Modelo Corea, en el período comprendido entre diciembre de 2012 y mayo de 2013.

Grupo de No intervención (controles): Puérperas que tuvieron parto eutócico en el Hospital Municipal Modelo Corea, en el período comprendido entre diciembre de 2012 y mayo de 2013, con características socio demográficas similares a los del grupo de casos.

9.2.2. Marco muestral

El cálculo para la obtención de la muestra para el estudio se realizó mediante el programa estadístico Epi Info.

Muestra de casos: 320 puérperas

Muestra de controles: 640 puérperas.

Tiempo de estudio: 6 meses calendario

9.2.3. Plan de análisis

El plan de análisis fue desarrollado por etapas:

ETAPA DESCRIPTIVA

Se utilizaron los siguientes estadísticos: frecuencias absolutas, porcentajes y acumulados, diferencia de proporciones.

ETAPA DE APLICACIÓN DE PRUEBAS DE ASOCIACIÓN

Se utilizaron las siguientes pruebas: Odds Ratio, chi cuadrado, con un Intervalo de confianza del 95%.y una $p < 0.05$.

ETAPA DE CONSTRUCCION DE TABLAS DE RIESGO

ETAPA DE DISCUSION Y CONCLUSIONES

9.2.3.1. Control de sesgos

9.2.3.1.1.- Sesgo de Selección: en los casos, se controló este sesgo tomando en cuenta similares características entre casos y controles, incluyendo en el estudio solamente a puérperas con parto institucional y eutócico al igual que en los controles.

9.2.3.1.2.- Sesgo de Información: la aplicación de los instrumentos, tanto a los casos, como a los controles, se hizo siguiendo la misma estrategia y técnica; antes de su aplicación, se informaba a las puérperas sobre aspectos epidemiológicos de la investigación y se pedía su aceptación para su inclusión en el estudio.

9.2.3.1.2.3. Sesgo de Confusión: se controló en ambos casos equiparando a los recién nacidos/as según el sexo y el peso.

9.2.4. Análisis estadístico

Odds ratio (OR)

Intervalo de confianza de OR

Chi 2 = Chi cuadrado.

Valor de p

HIPERBILIRRUBINEMIA				
EXPOSICIÓN A LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO		SI +	NO-	
	SI+	15 a	305 b	320
	NO-	58 c	582 d	640
		73	887	960

$$Ie = \frac{a}{a+b} = \frac{15}{15+305} = \frac{15}{320} = 0,047 = 4,7\%$$

$$Io = \frac{c}{c+d} = \frac{58}{58+582} = \frac{58}{640} = 0,090 = 9\%$$

$$RR = \frac{Ie}{Io} = \frac{0,047}{0,090} = 0,52 = 0,5$$

$$RA = \frac{Ie - Io}{Ie} = \frac{0,047 - 0,090}{0,047} = -0,9 = -91\%$$

$$a = \frac{(a+b) * (a+c)}{n} = \frac{(15+305) * (15+58)}{960} = \frac{320 * 73}{960} = \frac{23360}{960} = 24$$

$$b = \frac{(a+b) * (b+d)}{n} = \frac{(15+305) * (305+582)}{960} = \frac{320 * 887}{960} = \frac{283840}{960} = 295,6$$

= 296

$$c = \frac{(a+c) * (c+d)}{n} = \frac{(15+58) * (58+582)}{960} = \frac{73 * 640}{960} = \frac{46720}{960} = 48,6 = 49$$

$$d = \frac{(b+d) * (c+d)}{n} = \frac{(305+582) * (58+582)}{960} = \frac{887 * 640}{960} = \frac{567680}{960}$$

= 591.33 = 591

		HIPERBILIRRUBINEMIA		
EXPOSICIÓN A LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO		SI +	NO-	
	SI+	15(24) a	305(296) b	320
	NO-	58(49) c	582(591) d	640
		73	887	960

$$OR = \frac{a * d}{b * c} =$$

$$OR = \frac{15 * 582}{305 * 58} = \frac{8730}{17690} = 0,5$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

tasa de exposición:

$$\text{entre los casos: } \left(\frac{15}{73}\right) * 100 = 20\%$$

$$\text{entre los controles: } \left(\frac{305}{887}\right) * 100 = 34\%$$

Cálculo del intervalo de confianza para el OR calculado:

$$Ln\ OR: -0,69$$

$$\text{Error standard: } Ln\ OR = \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$(ES) = \sqrt{0,088}$$

$$= 0,296$$

Intervalo de confianza calculado al 95%, equivale a:

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\ Ln\ ES$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 1,96\ (0,296)$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 0,58$$

$$= -0,69 \pm 0,58$$

$$IC\ OR = e^{-1,27} ; e^{-0,11}$$

$$IC\ OR = 0,28-0,89$$

Luego el intervalo en el cual se mueve el valor de OR calculado fluctúa entre 0,28 y 0,89, ambos valores inferiores a 1, con un 95% de confianza.

$$Chi^2 = \frac{\sum (V_E - V_e)^2}{V_e}$$

$$x^2 = \frac{(15 - 24)^2}{24} + \frac{(305 - 296)^2}{296} + \frac{(58 - 49)^2}{49} + \frac{(582 - 591)^2}{591} =$$

$$\frac{81}{24} + \frac{81}{296} + \frac{81}{49} + \frac{81}{591} = 3,37 + 0,27 + 1,65 + 0,14 = 5,43$$

HIPERBILIRRUBINEMIA

Parámetros estadísticos	Interpretación
le = 4,7%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que usaron la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 4.7 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
lo = 9%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que NO usaron la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 9 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
OR = 0,5	Las/os recién nacidos/as de las puérperas expuestas a la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables tienen 50% menos probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal que las puérperas que no están expuestas.
RA = -91%	En caso de haber una relación causal el 91% de los casos de hiperbilirrubinemia NO serían atribuidos al uso de “la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”
Chi2 = 5,43	El valor obtenido (5,43), es superior al de tablas (3,841) a 1 g /l, con 95% de intervalo de confianza en concordancia estamos en condiciones de afirmar que existe relación entre la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables y la hiperbilirrubinemia

HIPERBILIRRUBINEMIA

EXPOSICIÓN
A LA
CARTILLA
DE
AUTOMONITOREO

	SI +	NO-	
SI+	14 a	129 b	143
NO-	44 c	280 d	324

58 409 467

$$I_e = \frac{a}{a+b} = \frac{14}{14+129} = \frac{14}{143} = 0,0979 = 9,8\%$$

$$I_o = \frac{c}{c+d} = \frac{44}{44+280} = \frac{44}{324} = 0,135 = 13\%$$

$$RR = \frac{I_e}{I_o} = \frac{0,0979}{0,135} = 0,72 = 0,7$$

$$RA = \frac{I_e - I_o}{I_e} = \frac{0,0979 - 0,135}{0,0979} = \frac{-0,0371}{0,0979} = -0,3789 = -38\%$$

$$a = \frac{(a+b) * (a+c)}{n} = \frac{(14+129) * (14+44)}{467} = \frac{143 * 58}{467} = \frac{8294}{467} = 17,76 = 18$$

$$b = \frac{(a+b) * (b+d)}{n} = \frac{(14+129) * (129+280)}{467} = \frac{143 * 409}{467} = \frac{58487}{467} = 125,2$$

= 125

$$c = \frac{(a+c) * (c+d)}{n} = \frac{(14+44) * (44+280)}{467} = \frac{58 * 324}{467} = \frac{18792}{467} = 40,23 = 40$$

$$d = \frac{(b+d) * (c+d)}{n} = \frac{(129+280) * (44+280)}{467} = \frac{409 * 324}{467} = \frac{132516}{467}$$

= 283,76 = 284

HIPERBILIRRUBINEMIA				
EXPOSICIÓN A LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO		SI +	NO-	
	SI+	14 (18)	129(125)	143
		a	b	
	NO-	44(40)	280 (284)	324
		c	d	
		58	409	467

$$OR = \frac{a * d}{b * c} =$$

$$OR = \frac{14 * 280}{129 * 44} = \frac{3920}{5676} = 0,7$$

$$IC OR = (Ln OR) \pm Z \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

tasa de exposición:

$$\text{entre los casos: } \left(\frac{14}{58}\right) * 100 = 24\%$$

$$\text{entre los controles: } \left(\frac{129}{409}\right) * 100 = 31\%$$

Cálculo del intervalo de confianza para el OR calculado:

$$Ln OR: -0,35$$

$$\text{Error standard: } Ln OR = \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$(ES) = \sqrt{0,10}$$

$$= 0,32$$

Intervalo de confianza calculado al 95%, equivale a:

$$IC OR = (Ln OR) \pm Z Ln ES$$

$$IC OR = (Ln OR) \pm 1,96 (0,32)$$

$$IC OR = (Ln OR) \pm 0,64$$

$$= -0,35 \pm 0,64$$

$$IC\ OR = e^{-0,99} ; e^{0,29}$$

$$IC\ OR = 0,37-1,34$$

Luego el intervalo en el cual se mueve el valor de OR calculado fluctúa entre 0,37 y 1,34, ambos valores contienen al 1, con un 95% de confianza.

$$Chi^2 = \frac{\sum (V_E - V_e)^2}{V_e}$$

$$x^2 = \frac{(14 - 18)^2}{18} + \frac{(129 - 125)^2}{125} + \frac{(44 - 40)^2}{40} + \frac{(280 - 284)^2}{284} =$$

$$\frac{16}{18} + \frac{16}{125} + \frac{16}{40} + \frac{16}{284} = 0,8888 + 0,128 + 0,4 + 0,05633 = 1,47$$

HIPERBILIRRUBINEMIA

	Interpretación
le = 9.8%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que usaron la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 9.8 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
lo = 12%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que NO usaron la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 12 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
OR= 0,7	Las/os recién nacidos/as de las puérperas expuestas a la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables tienen 30% menos probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal que las puérperas que no están expuestas.
RA =- 22%	En caso de haber una relación causal el 22% de los casos de hiperbilirrubinemia NO serían atribuidos al uso de “la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”
Chi 2 = 1,47	El valor obtenido (1,47), es inferior al de tablas (3,841) a 1 g /l, con 95% de intervalo de confianza en concordancia estamos en condiciones de afirmar que no existe relación entre la cartilla de automonitoreo y hábitos saludables y la hiperbilirrubinemia

HIPERBILIRRUBINEMIA

EXPOSICIÓN				
AL		SI +	NO-	
LAVADO	SI+	13	130	143
DE		a	b	
MANOS	NO-	36	288	324
		c	d	
		49	418	467

$$Ie = \frac{a}{a+b} = \frac{13}{13+130} = \frac{13}{143} = 0,090 = 9\%$$

$$Io = \frac{c}{c+d} = \frac{36}{36+288} = \frac{36}{324} = 0,11 = 11\%$$

$$RR = \frac{Ie}{Io} = \frac{0,090}{0,11} = 0,81 = 0,8$$

$$RA = \frac{Ie - Io}{Ie} = \frac{0,090 - 0,11}{0,090} = \frac{-0,02}{0,090} = -0,22 = -22\%$$

$$a = \frac{(a+b) * (a+c)}{n} = \frac{(13+130) * (13+36)}{467} = \frac{143 * 49}{467} = \frac{7007}{467} = 15.00 = 15$$

$$b = \frac{(a+b) * (b+d)}{n} = \frac{(13+130) * (130+288)}{467} = \frac{143 * 418}{467} = \frac{59774}{467} = 128$$

$$c = \frac{(a+c) * (c+d)}{n} = \frac{(13+36) * (36+288)}{467} = \frac{49 * 324}{467} = \frac{15876}{467} = 34$$

$$d = \frac{(b+d) * (c+d)}{n} = \frac{(130+288) * (36+288)}{467} = \frac{418 * 324}{467} = \frac{135432}{467} = 290$$

HIPERBILIRRUBINEMIA

EXPOSICIÓN				
		SI +	NO-	
AL				
LAVADO	SI+	13(15)	130(128)	143
DE		a	b	
MANOS	NO-	36(34)	288(290)	324
		c	d	
		49	418	467

$$OR = \frac{a * d}{b * c} = \frac{13 * 288}{130 * 36} = \frac{3744}{4680} = 0,8$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

tasa de exposición:

$$\text{entre los casos: } \left(\frac{13}{49}\right) * 100 = 26\%$$

$$\text{entre los controles: } \left(\frac{130}{418}\right) * 100 = 31\%$$

Cálculo del intervalo de confianza para el OR calculado:

$$Ln\ OR: -0,22$$

$$\text{Error standard: } Ln\ OR = \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$(ES) = \sqrt{0,11}$$

$$= 0,34$$

Intervalo de confianza calculado al 95%, equivale a:

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\ Ln\ ES$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 1,96\ (0,34)$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 0,65$$

$$= -0,22 \pm 0,66$$

$$IC\ OR = e^{-0,88} ; e^{0,44}$$

$$IC\ OR = 0,41-1,55$$

Luego el intervalo en el cual se mueve el valor de OR calculado fluctúa entre 0,41 y 1,55, ambos valores superiores a 1, con un 95% de confianza.

$$Chi^2 = \frac{\sum (V_E - V_e)^2}{V_e}$$

$$x^2 = \frac{(13 - 15)^2}{15} + \frac{(130 - 128)^2}{128} + \frac{(36 - 34)^2}{34} + \frac{(288 - 290)^2}{290} =$$

$$x^2 = \frac{4}{15} + \frac{4}{128} + \frac{4}{34} + \frac{4}{290} = 0,2666 + 0,03125 + 0,1176 + 0,01379 = 0,43$$

HIPERBILIRRUBINEMIA	Interpretación
le = 9%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que practicaron el lavado de manos mediante la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 9 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
lo = 10%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que NO practicaron el lavado de manos mediante el uso la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 10 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
OR = 1	Las/os recién nacidos/as de las puérperas expuestas al lavado de manos, como las que no están expuestas tienen el mismo riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal
RA = -11%	En caso de haber una relación causal el 11% de los casos de hiperbilirrubinemia NO serían atribuidos al lavado de manos mediante el uso de “la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”
Chi 2 = 0,43	El valor obtenido (0,43), es inferior al de tablas (3,841) a 1 g /l, con 95% de intervalo de confianza en concordancia estamos en condiciones de afirmar que no existe relación entre el lavado de manos y la hiperbilirrubinemia

HIPERBILIRUBINEMIA

EXPOSICIÓN
A LA
COMODIDAD
PARA
DAR DE LACTAR

	SI +	NO-	
SI+	13 a	130 b	143
NO-	42 c	282 d	324

55 412 467

$$Ie = \frac{a}{a+b} = \frac{13}{13+130} = \frac{13}{143} = 0,090 = 9\%$$

$$Io = \frac{c}{c+d} = \frac{42}{42+282} = \frac{42}{324} = 0,1296 = 12,9 = 13\%$$

$$RR = \frac{Ie}{Io} = \frac{0,090}{0,1296} = 0,69 = 0,7$$

$$RA = \frac{Ie - Io}{Ie} = \frac{0,090 - 0,1296}{0,090} = \frac{-0,0396}{0,090} = -0,44 = -44\%$$

$$a = \frac{(a+b) * (a+c)}{n} = \frac{(13+130) * (13+42)}{467} = \frac{143 * 55}{467} = \frac{7865}{467} = 16,84 = 17$$

$$b = \frac{(a+b) * (b+d)}{n} = \frac{(13+130) * (130+282)}{467} = \frac{143 * 412}{467} = \frac{58916}{467} = 126,1 = 126$$

$$c = \frac{(a+c) * (c+d)}{n} = \frac{(13+42) * (42+282)}{467} = \frac{55 * 324}{467} = \frac{17820}{467} = 38,158 = 38$$

$$d = \frac{(b+d) * (c+d)}{n} = \frac{(130+282) * (42+282)}{467} = \frac{412 * 324}{467} = \frac{133488}{467} = 285,8 = 286$$

HIPERBILIRUBINEMIA

EXPOSICIÓN
A LA
COMODIDAD
PARA DAR
DE LACTAR

	SI +	NO-	
SI+	13(17) a	130(126) b	143
NO-	42(38) c	282(286) d	324
	55	412	467

$$OR = \frac{a * d}{b * c} =$$

$$OR = \frac{13 * 282}{130 * 42} = \frac{3666}{5460} = 0,67$$

$$IC OR = (Ln OR) \pm Z \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

tasa de exposición:

$$\text{entre los casos: } \left(\frac{13}{55}\right) * 100 = 24\%$$

$$\text{entre los controles: } \left(\frac{130}{412}\right) * 100 = 31\%$$

Cálculo del intervalo de confianza para el OR calculado:

$$Ln OR: -0,40$$

$$\text{Error standard: } Ln OR = \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$(ES) = \sqrt{0,11}$$

$$= 0,33$$

Intervalo de confianza calculado al 95%, equivale a:

$$IC OR = (Ln OR) \pm Z Ln ES$$

$$IC OR = (Ln OR) \pm 1,96 (0,33)$$

$$IC OR = (Ln OR) \pm 0,65$$

$$= -0,40 \pm 0,65$$

$$IC OR = e^{-1.05} ; e^{0,25}$$

$$IC OR = 0,35-1,28$$

Luego el intervalo en el cual se mueve el valor de OR calculado fluctúa entre 0,35 y 1,28, ambos valores superiores a 1, con un 95% de confianza

$$Chi^2 = \frac{\sum(V_E - V_e)^2}{V_e}$$

$$x^2 = \frac{(13 - 17)^2}{17} + \frac{(130 - 126)^2}{126} + \frac{(42 - 38)^2}{38} + \frac{(282 - 286)^2}{286} =$$

$$x^2 = \frac{16}{16} + \frac{16}{127} + \frac{16}{35} + \frac{16}{285} = 1 + 0,1259 + 0,457 + 0,056 = 1,64$$

HIPERBILIRRUBINEMIA	Interpretación
le = 9%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que practicaron la comodidad para dar de lactar mediante la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 9 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
lo = 12%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que NO practicaron la comodidad para dar de lactar mediante el uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 12 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
OR = 0,82	Las/os recién nacidos/as de las puérperas expuestas a la comodidad para dar de lactar tienen 18% menos probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal que las puérperas que no están expuestas.
RA = -22%	En caso de haber una relación causal el 22% de los casos de hiperbilirrubinemia NO serían atribuidos a la exposición a la comodidad para dar de lactar mediante el uso de "la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables"
Chi 2 = 1,64	El valor obtenido (1,64), es inferior al de tablas (3,841) a 1 g /l, con 95% de intervalo de confianza en concordancia estamos en condiciones de afirmar que no existe relación entre la comodidad para dar de lactar y la

	hiperbilirrubinemia

HIPERBILIRRUBINEMIA

EXPOSICIÓN				
AL		SI +	NO-	
BUEN AGARRE	SI+	1	142	143
DEL		a	b	
SENO MATERNO	NO-	13	311	324
		c	d	
		14	453	467

$$I_e = \frac{a}{a+b} = \frac{1}{1+142} = \frac{1}{143} = 0,0069 = 0,7\%$$

$$I_o = \frac{c}{c+d} = \frac{13}{13+311} = \frac{13}{324} = 0,040 = 4\%$$

$$RR = \frac{I_e}{I_o} = \frac{0,0069}{0,040} = 0,17$$

$$RA = \frac{I_e - I_o}{I_e} = \frac{0,0069 - 0,040}{0,0069} = \frac{-0,0331}{0,0069} = -4,8 = -480\%$$

$$a = \frac{(a+b) * (a+c)}{n} = \frac{(1+142) * (1+13)}{467} = \frac{143 * 14}{467} = \frac{2002}{467} = 4,28 = 4$$

$$b = \frac{(a+b) * (b+d)}{n} = \frac{(1+142) * (142+311)}{467} = \frac{143 * 453}{467} = \frac{64779}{467} = 138,7$$

= 139

$$c = \frac{(a+c) * (c+d)}{n} = \frac{(1+13) * (13+311)}{467} = \frac{14 * 324}{467} = \frac{4536}{467} = 9,713 = 10$$

$$d = \frac{(b+d) * (c+d)}{n} = \frac{(142+311) * (13+311)}{467} = \frac{453 * 324}{467} = \frac{146772}{467} = 314$$

HIPERBILIRRUBINEMIA

EXPOSICIÓN AL BUEN AGARRE DEL SENO MATERNO		SI +	NO-	
	SI+	1(4) a	142(139) b	143
	NO-	13(10) c	311(314) d	324
		14	453	467

$$OR = \frac{a * d}{b * c} =$$

$$OR = \frac{1 * 311}{142 * 13} = \frac{311}{1846} = 0,17$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

tasa de exposición:

$$\text{entre los casos: } \left(\frac{1}{14}\right) * 100 = 7\%$$

$$\text{entre los controles: } \left(\frac{142}{453}\right) * 100 = 31\%$$

Cálculo del intervalo de confianza para el OR calculado:

$$Ln\ OR: -1,77$$

$$\text{Error standard: } Ln\ OR = \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$(ES) = \sqrt{1,087}$$

$$= 1,04$$

Intervalo de confianza calculado al 95%, equivale a:

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\ Ln\ ES$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 1,96\ (1,04)$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 2,04$$

$$= -1,77 \pm 2,04$$

$$IC\ OR = e^{-3,81} ; e^{0,27}$$

$$IC\ OR = 0,022-1,30$$

Luego el intervalo en el cual se mueve el valor de OR calculado fluctúa entre 0,022 y 1,30, ambos valores superiores a 1, con un 95% de confianza.

$$Chi^2 = \frac{\sum(V_E - V_e)^2}{V_e}$$

$$x^2 = \frac{(1 - 4)^2}{4} + \frac{(142 - 139)^2}{139} + \frac{(13 - 10)^2}{10} + \frac{(311 - 314)^2}{314} =$$

$$x^2 = \frac{9}{4} + \frac{9}{139} + \frac{9}{10} + \frac{9}{314} = 2,25 + 0,0647 + 0,9 + 0,0286 = 3,24$$

HIPERBILIRRUBINEMIA	Interpretación
le = 0,7%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que practicaron el buen agarre al seno materno mediante el uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 0.7 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
lo = 2,8%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que NO practicaron el buen agarre al seno materno mediante el uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 2.8 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
OR = 0,25	Las/os recién nacidos/as de las puérperas expuestas al buen agarre del seno materno tienen 75% menos probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal que las puérperas que no están expuestas al buen agarre del seno materno
RA = -305%	En caso de haber una relación causal el 305% de los casos de hiperbilirrubinemia NO serían atribuidos a la exposición al buen agarre al seno materno mediante el uso de “la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”
Chi 2 = 3,24	El valor obtenido (3,24), es inferior al de tablas (3,841) a 1 g /l, con 95% de intervalo de confianza en concordancia estamos en condiciones de afirmar que no existe relación entre la práctica del buen agarre al seno materno y la hiperbilirrubinemia

HIPERBILIRUBINEMIA

EXPOSICIÓN
AL
INTERVALO
ÓPTIMO
PARA LA
LACTANCIA

	SI +	NO-	
SI+	1	142	143
a	a	b	
NO-	15	309	324
c	c	d	

16 451 467

$$I_e = \frac{a}{a+b} = \frac{1}{1+142} = \frac{1}{143} = 0,0069 = 0,69 = 0,7\%$$

$$I_o = \frac{c}{c+d} = \frac{15}{15+309} = \frac{15}{324} = 0,046 = 4,6\%$$

$$RR = \frac{I_e}{I_o} = \frac{0,0069}{0,046} = 0,15$$

$$RA = \frac{I_e - I_o}{I_e} = \frac{0,0069 - 0,046}{0,0069} = \frac{-0,0391}{0,0069} = -5,66 = -567\%$$

$$a = \frac{(a+b) * (a+c)}{n} = \frac{(1+142) * (1+15)}{467} = \frac{143 * 16}{467} = \frac{2288}{467} = 4,899 = 5$$

$$b = \frac{(a+b) * (b+d)}{n} = \frac{(1+142) * (142+309)}{467} = \frac{143 * 451}{467} = \frac{64493}{467} = 138,10 = 138$$

$$c = \frac{(a+c) * (c+d)}{n} = \frac{(1+15) * (15+309)}{467} = \frac{16 * 324}{467} = \frac{5184}{467} = 11,10 = 11$$

$$d = \frac{(b+d) * (c+d)}{n} = \frac{(142+309) * (15+309)}{467} = \frac{451 * 324}{467} = \frac{146124}{467} = 312,89 = 313$$

HIPERBILIRRUBINEMIA

EXPOSICIÓN				
AL		SI +	NO-	
INTERVALO	SI+	1 (5)	142(138)	143
ÓPTIMO		a	b	
PARA LA	NO-	15(11)	309(313)	320
LACTANCIA		c	d	
		16	451	467

$$OR = \frac{a * d}{b * c} =$$

$$OR = \frac{1 * 309}{142 * 15} = \frac{309}{2130} = 0,14$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

tasa de exposición:

$$\text{entre los casos: } \left(\frac{1}{15}\right) * 100 = 6,7\%$$

$$\text{entre los controles: } \left(\frac{142}{451}\right) * 100 = 31\%$$

Cálculo del intervalo de confianza para el OR calculado:

$$Ln\ OR: -1,96$$

$$\text{Error standard: } Ln\ OR = \sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$$

$$(ES) = \sqrt{1,0768}$$

$$= 1,037$$

Intervalo de confianza calculado al 95%, equivale a:

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm Z\ Ln\ ES$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 1,96\ (1.037)$$

$$IC\ OR = (Ln\ OR) \pm 2,034$$

$$= -1,96 \pm 2.034$$

$$IC\ OR = e^{-3,994} ; e^{0,074}$$

$$IC\ OR = 0,018-1,076$$

Luego el intervalo en el cual se mueve el valor de OR calculado fluctúa entre 0,018 y 1,076, ambos valores superiores a 1, con un 95% de confianza.

$$Chi^2 = \frac{\sum(V_E - V_e)^2}{V_e}$$

$$x^2 = \frac{(1-5)^2}{5} + \frac{(142-138)^2}{138} + \frac{(15-11)^2}{11} + \frac{(309-313)^2}{313} =$$

$$x^2 = \frac{16}{5} + \frac{16}{138} + \frac{16}{11} + \frac{16}{313} = 3,2 + 0,1159 + 1,4545 + 0,051 = 4,82$$

HIPERBILIRRUBINEMIA	Interpretación
le = 0,7%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que practicaron el intervalo óptimo para dar de lactar mediante el uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 0.7 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
lo = 3,4%	En las/os recién nacidos/as de las puérperas que NO practicaron el intervalo óptimo para dar de lactar mediante el uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, 3,4 de cada 100 presentaron hiperbilirrubinemia
OR = 0,20	Las/os recién nacidos/as de las puérperas expuestas al intervalo óptimo para la lactancia tienen 80% menos probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal que las puérperas que no están expuestas.
RA = -392%	En caso de haber una relación causal el 392% de los casos de hiperbilirrubinemia NO serían atribuidos a la exposición al intervalo óptimo de la lactancia mediante el uso de “la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”
Chi 2 = 4,82	El valor obtenido (4,82), es superior al de tablas (3,841) a 1 g /l, con 95% de intervalo de confianza en concordancia estamos en condiciones de afirmar que existe relación entre el intervalo óptimo para la lactancia materna y la hiperbilirrubinemia

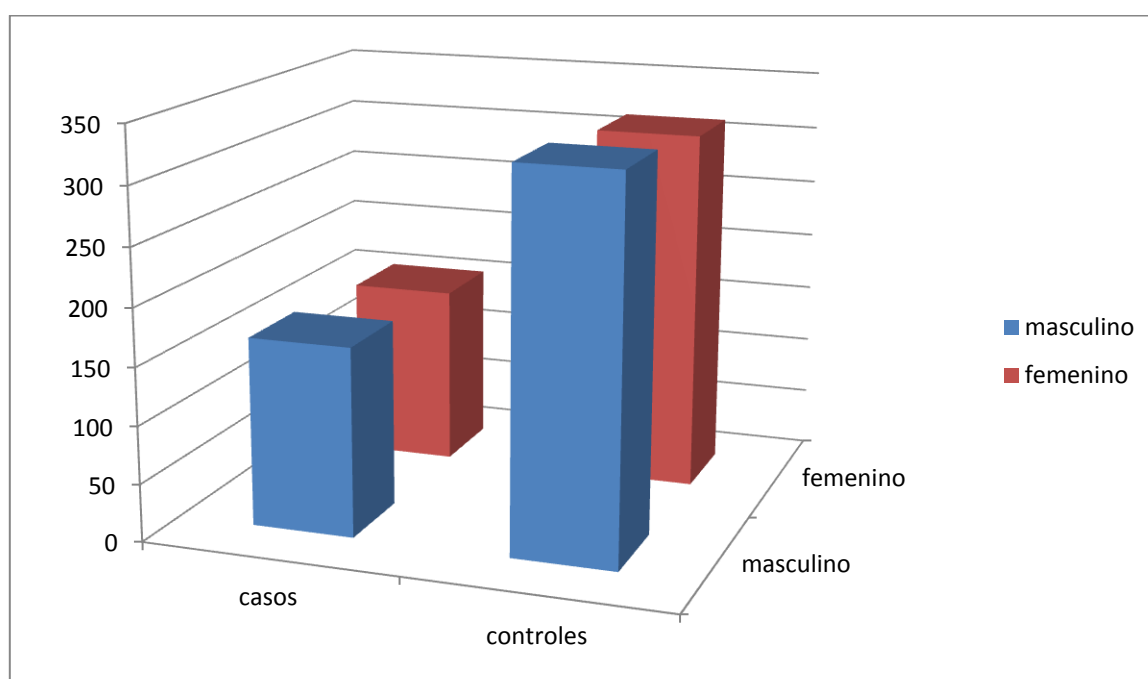
9.2.5. Resultados

9.2.5.1. Características de la población estudiada

La población estudiada fue de: 960 puérperas en inicio, 320 casos y 640 controles, con una relación de casos y controles de 1:2, finalmente tras el seguimiento durante los 7 primeros días de vida, completaron el estudio; 143 casos y 320 controles, con variación mínima de la relación.

Gráfico 8: Muestra de casos y controles por sexo.

El Alto 2013



Fuente: Elaboración propia

Validación de la cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables

Se utilizó la investigación-acción como método de investigación, que fue desarrollado en cinco etapas: elección del contenido, con base en las necesidades de las puérperas; creación de las ilustraciones; preparación del contenido basado en la literatura científica; y validación del material por expertos y puérperas. El trabajo resultó en la producción de la versión final del material en formato de cartilla, que tuvo el título de “la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”

Gráfico 9: Edición y diagramación de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables

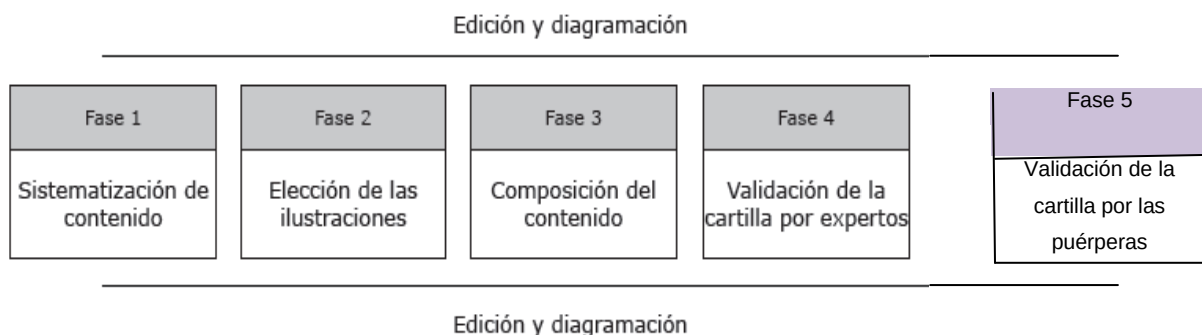


Figura 1 - El proceso de construcción de la cartilla

Fuente: Elaboración propia

La primera fase fue basada en las necesidades de las puérperas. La elaboración del contenido fue basada en la literatura científica, para garantizar que fuese fidedigno.

En la segunda fase, libros e imágenes de websites fueron accedados para encontrar las mejores ilustraciones. Las imágenes didácticas fueron seleccionadas y usadas como base para la elaboración de las ilustraciones por un profesional especializado.

En la tercera fase, el contenido preliminar fue desarrollado con mucha atención debido a que la información fue considerada esencial. Este contenido fue sometido al trabajo de edición y diagramación. El desarrollo de esta fase fue basado en el criterio establecido previamente para todo el proceso de construcción de la cartilla, esto es, facilidad de lectura y claridad de contenido.

La primera versión de la cartilla fue sometida a la evaluación de expertos, los que validaron la cartilla. Los criterios adoptados para la inclusión de los profesionales de la salud como expertos fueron: trabajar en servicios de asistencia prenatal, tener experiencia anterior en actividades de promoción de la salud, y tener experiencia relacionada a la validación de materiales educativos y didácticos.

En esta cuarta fase, un cuestionario fue utilizado para el proceso de validación. Las preguntas estuvieron relacionadas a la adecuación de las informaciones, lenguaje e ilustraciones. Para cada tópico de la cartilla, los profesionales evaluaron la adecuación y la presentación de las informaciones, considerando la perspectiva de los lectores. En relación al lenguaje, ellos evaluaron la conveniencia y la facilidad de comprensión y si los conceptos más importantes fueron abordados con un vocabulario claro y objetivo; ellos también indicaron posibles errores conceptuales.

En relación a las ilustraciones, los profesionales evaluaron la adecuación de la composición visual, la atracción que ejercía y la organización, así como la cantidad y la adecuación de las ilustraciones. Al final de la validación, fue solicitado ofrecer una opinión general sobre la cartilla; sus recomendaciones fueron integralmente aceptadas e incorporadas. Posteriormente, la nueva versión de la cartilla fue sometida a otro proceso de edición, revisión y diagramación.

En la quinta fase, las puérperas fueron invitadas a participar del estudio en cuanto esperaban por la consulta de pediatría. Se solicitó que leyesen la cartilla y analizaran en términos de entendimiento del vocabulario, así como la adecuación de las ilustraciones. También fue solicitado indicar los términos extraños o difíciles y sugerir términos para sustituirlos por otros que considerasen fáciles y comprensibles.

Tabla 1: Relación caso control en la población estudiada según sexo

SEXO	CASO	CONTROL
MASCULINO	1	2
FEMENINO	1	2

Fuente: Elaboración propia

La relación caso control fue de 2 controles para cada caso

Tabla 2: Proporción del uso de la cartilla de auto monitoreo de hábitos saludables

	1er control (día 3)	%	2do control (día 7)	%	1er y 2do control (día 3 y 7)	%	Total
Casos	51	16%	15	5%	143	45%	66%

Fuente: Elaboración propia

Dos tercios de los casos utilizaron la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables

Tabla 3: Morbilidad en el seguimiento del estado de salud del neonato/a

	3er día Patología	7mo día Patología	Total
Caso	11	4	15
Control	40	4	44

Fuente: Elaboración propia

Se identificó de manera precoz (1er control de seguimiento, 3er día de vida) y en mayor medida en relación al 2do control (7mo día de vida) los estados mórbidos de las y los neonatos que acudieron a consulta médica. La morbilidad en los casos representa 9.8%, mientras que en los controles 13.6%.

Tabla 4: Seguimiento del estado de salud del neonato/a

	1er control (día 3)	%	2do control (día 7)	%	1er y 2do control (día 3 y 7)	%
Casos	51	16%	15	5%	143	45%
Controles	148	23%	28	4%	324	51%

Fuente: Elaboración propia

No existió diferencia significativa en la asistencia a los controles de seguimiento en ambos grupos de intervención (casos y controles), teniendo en cuenta que la asistencia a los dos controles se acerca al 50% de ambos grupos.

Tabla N° 5 Valores de OR de las variables estudiadas. El Alto-Bolivia 2013

Variable de exposición	OR	IC
Uso de la “Cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”	0,5	0,28-----0,89
Práctica de lavado de manos	0,8	0,41-----1,76
Comodidad para dar de lactar	0,67	0,35-----1,28
Buen agarre del seno materno	0,17	0,022-----1,30
Lactancia materna cada 2 horas	0,14	0,018-----1,07

Fuente: Elaboración propia

La morbilidad en los casos representa 9.8%, mientras que en los controles 13.6%. Se identificó como factor protector a la utilización de la “cartilla de automonitoreo de hábitos saludables”, en relación a morbilidad por hiperbilirrubinemia patológica con un OR=0.5, IC95%; 0,28-0,89. Hablando de las variables tomadas en cuenta como factores de riesgo para hiperbilirrubinemia patológica, el lavado de manos demostró ser un factor protector incipiente con un OR=0,8, IC95%; 0,41-1,76. En relación a la comodidad de la madre para dar de lactar, resultó ser un factor protector con un OR=0,67, IC95%; 0,35-1,28. La variable buen agarre al seno materno demostró ser un factor protector significativo con un OR=0,17, IC95%; 0,022-1,30. El intervalo óptimo para la lactancia resultó jugar un papel protector importante con un OR=0,14, IC95%; 0,018-1,076. Las variables disgregadas por separado no alcanzaron el nivel de significancia, probablemente por el número reducido de casos de morbilidad para cada variable por separado).

Sólo al primer control asistieron 51 casos (16%) y 148 (23%) controles, sólo al segundo control acudieron 15 casos (4,7%) y 28 (4,4%) controles.

Cumplieron con el 1er y 2do control clínico de seguimiento 143 casos y 324 controles, representando 44,7% y 50,6% respectivamente del total de la muestra inicial

9.2.6. Discusión

Los patrones de lactancia materna identificados como factor de riesgo para ictericia neonatal en el estudio realizado en el Sur de Nepal por Scrafford CG y colaboradores se hacen fuertemente evidentes para el desarrollo de ictericia neonatal de acuerdo a los resultados encontrados en nuestra investigación, el análisis pormenorizado de cada uno de estos componentes, como son el agarre, posición, frecuencia de mamadas demuestran que el no practicarlas de manera adecuada incrementan el riesgo para hiperbilirrubinemia neonatal, de acuerdo con las recomendaciones del estudio de Scrafford, en relación a investigar la dificultad de un bebé en la alimentación como un modificador potencial en la asociación entre la lactancia materna exclusiva y la ictericia., nuestra investigación aporta de manera más cercana el papel fundamental de una buena práctica de lactancia materna en relación a la aparición de la ictericia neonatal.

La necesidad de brindar una mejor atención en salud en nuestras instituciones sanitarias se cumple de alguna manera con la oportunidad de que las puérperas cuenten con un instrumento de automonitoreo de hábitos saludables y les permitan cuidar de mejor manera a sus recién nacidos/as tal como se demuestra esta necesidad en la investigación realizada por Callaghan P y colaboradores donde los resultados mostraron que las madres enumeran 9 temas como "muy importante" y espera que el pediatra pueda abordar los problemas de salud, especialmente la ictericia y la alimentación.

El lavado de manos con agua y jabón resultó ser un factor protector incipiente para el riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal, la ausencia de mortalidad en nuestra investigación, limitó los alcances de nuestro estudio respecto al estudio efectuado por Rhee V y col., desarrollado en el Sur de Nepal donde se investigó el

riesgo de muerte neonatal frente al lavado de manos de parteras y puérperas, en dicho estudio el lavado de manos de la partera como de la madre con agua y jabón se asociaron con tasas significativamente más bajas de mortalidad neonatal. Las medidas para mejorar o promover el lavado de manos de la partera y de la madre podrían mejorar las tasas de supervivencia neonatal.

9.2.9. Conclusiones

De acuerdo al primer objetivo específico planteado, el seguimiento del estado de salud de las y los neonatos/as, este objetivo se alcanzó en parte ya que acudieron al mismo en más del 50% en el grupo de control y en casi el 50% en el grupo de casos, considerando el tipo de población y los bajos porcentajes de asistencia a los servicios de salud por parte de nuestra población de manera general, consideramos que es aceptable el número alcanzado, además de la detección probablemente oportuna de los estados mórbidos en la primera semana de vida, fundamentados por los datos de morbilidad encontrados, sin olvidar que se reforzaron los estados saludables.

En relación al segundo objetivo específico, se aplicaron medidas probabilísticas y de asociación estadística y se determinó la relación entre hábitos saludables y morbilidad neonatal temprana, de manera general existe asociación estadística entre hábitos saludables y morbilidad neonatal temprana reflejada por los resultados, la utilización de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables se constituye en factor protector para evitar la hiperbilirrubinemia neonatal. El hecho de que el recién nacido/a agarre efectivamente el seno materno al igual que la frecuencia de la succión del seno materno (12 veces o mas durante 24 horas) resultan ser efectivas en la reducción del riesgo de presentar hiperbilirrubinemia neonatal en la primera semana de vida. En lo concerniente a la mortalidad neonatal temprana, en la presente investigación, no tuvimos mortalidad en nuestra población estudiada, vale decir en el grupo de los casos ni en el grupo de los controles, y por consiguiente no estamos en condiciones de referir si existe o no relación entre los hábitos saludables y la mortalidad neonatal temprana.

Y finalmente el tercer objetivo específico se cumple demostrando que el porcentaje de utilización de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables en el grupo de casos representa el 66%, cifra desconocida previamente, que sin embargo motiva la asistencia a los controles del recién nacido/a.

Las/os recién nacidos/as de las puérperas que aplicaron la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables tienen 30% menos probabilidad de desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal que las puérperas que no aplicaron.

La cartilla de automonitoreo de hábitos saludables motiva a acudir a los controles clínicos de seguimiento.

9.2.10. Recomendaciones

De acuerdo a lo encontrado, consideramos importante el establecer de manera sistemática el seguimiento médico en todos los servicios de salud que atienden parto eutócico, para así garantizar el control médico efectivo en la primer semana de vida del neonato/a y así establecer estados mórbidos o saludables de los mismos,

Del mismo modo recomendamos socializar y promover la práctica de hábitos saludables en las puérperas de nuestras maternidades ya que nuestros resultados así lo demuestran, especialmente resaltar la importancia de la lactancia materna eficaz, considerando el lavado de manos, la comodidad para dar de lactar, el buen agarre al seno materno y el intervalo de toma cada 2 horas mínimamente acompañado de la libre demanda como bien pregonaba la OMS.

Recomendamos el uso de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables en poblaciones parecidas, generalizar el uso de la cartilla de monitoreo en todos los servicios de salud de la ciudad de El Alto.

Además de adecuarlas a los contextos de las poblaciones beneficiarias, no solo en el formato sugerido por la presente investigación sino en otros medios, grupos de

pares, discusiones en comunidad y grupos de madres, con diferentes formatos, como medios audiovisuales u otros como ejemplo.

Es necesario continuar investigando acerca de los beneficios de prácticas y estrategias imaginativas e innovadoras de bajo costo que coadyuven a disminuir los índices de morbilidad y mortalidad elevados que aún contamos y de esta manera cumplir con la deuda pendiente que tenemos con nuestra población y de ésta manera cumplir con los Objetivos de Desarrollo del Milenio

9.2.11. Referencias Bibliográficas

1. Datos obtenidos del servicio de Estadística del Hospital Municipal Modelo Corea, Servicio de Trabajo Social.
2. El laberinto de la curación. Itinerarios terapéuticos en las ciudades de la Paz y El Alto. Carmen Beatriz Loza. 1ra edición septiembre 2008. La Paz.
3. Primera Infancia: experiencias y políticas públicas en Bolivia. Aporte a la educación actual. Mario Yapu (compilador). Fundación PIEB, Diciembre 2010. La Paz-Bolivia.
4. Quispe Fernandez M. La formación de la ciudad de El Alto. junio 2009. Localizable En http://digitooluam.greendata.es//exlibris/dtl/d3_1/apache_media/L2V4bGlicmlzL2R0bC9kM18xL2FwYWNoZV9tZWRpYS8yMjYzNw==.pdf.
5. 38. Centro de Promoción de la Mujer Gregoria Apaza, 2007. "Más que todo por los niños/as". La experiencia de las Manzaneras de la Salud en la ciudad de El Alto. Edit. Virgo 2007. El Alto.
6. UDAPE-PNUD, Boletín sobre el estado del Desarrollo Humano en Bolivia, abril 2010.

Anexo 1

**CARTILLA DE MONITOREO DE HáBITOS
SALUDABLES
VERSION FINAL**

Cartilla de automonitoreo de hábitos saludables de la madre

Esta cartilla del neonato/a para el monitoreo de hábitos saludables de la madre, se diseñó para promover hábitos de protección de la salud del recién nacido/a durante sus primeros 7 días de vida.

Su aplicación fue motivo de un estudio epidemiológico, en el marco de la Maestría en Salud Pública Mención Epidemiología de la Facultad de Medicina, Enfermería, Tecnología Médica y Nutrición de la Universidad Mayor de San Andrés en La Paz – Bolivia, durante los meses de noviembre, diciembre 2012 y de enero a mayo de la gestión 2013, con la autorización del Hospital Municipal Modelo Corea, bajo la responsabilidad del maestrante Dr. Jaime V. Mendieta Ampuero y el Dr. Freddy Armijo como Tutor.

Cartilla de automonitoreo de hábitos saludables de la madre



Historia de mis primeros 7 días de vida

Mi nombre es:

Mi mamá y mi papá se llaman:

Mamá: _____

Papá: _____

Nací el _____

ALIMENTACIÓN DE LA WAWA

¿SE LAVÓ LAS MANOS CON AGUA Y JABÓN
ANTES DE DAR EL PECHO A SU WAWA?



Si

☐

No

☐

¿SE PUSO CÓMODA PARA DAR EL PECHO?



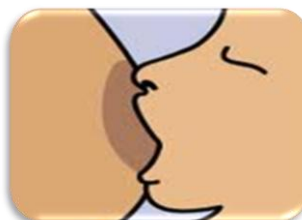
Si

☐

No

☐

¿LA WAWA AGARRÓ BIEN EL PECHO?



Si

☐

No

☐

CONTROL DE LA SALUD DE MI HIJA O HIJO

¿VINO AL PRIMER CONTROL DE SU WAWA, A LOS 3 DÍAS?



Si

☐

No

☐


¿VINO AL SEGUNDO CONTROL DE SU WAWA, A LOS 7 DÍAS?



Si

☐

No

☐


ALIMENTACIÓN DE LA WAWA

¿LE DIO EL PECHO A LA WAWA, DE DÍA Y DE NOCHE, VARIAS VECES?



Si

☐

No

☐

ALIMENTACIÓN DE LA MAMÁ

¿SU COMIDA TIENE CARNE (ROJO), CEREALES (AMARILLO) Y VERDURAS (VERDE)?



Si

☐

No

☐

CONTROL DE LA WAWA SI ESTÁ ENFERMA

¿NO QUISO LACTAR O VOMITÓ TODO?



Si
☐



Vaya al médico

No
☐

No le de ningún medicamento



¿ESTUVO DECAÍDA Y DURMIÓ TODO EL TIEMPO?



Si
☐



Vaya al médico

No
☐

No le de ningún medicamento



¿RESPIRABA RÁPIDO, ESTUVO FATIGADA O FRÍA?



Si
☐



Vaya al médico

No
☐

No le de ningún medicamento



CONTROL DE LA WAWA SI ESTÁ ENFERMA

¿TENÍA LOS PIES, LA CARA O LAS MANOS MORADAS?



Si
☐



Vaya al médico

No
☐

No le de ningún medicamento



¿SUS OJOS Y SU PIEL ESTABAN AMARILLOS?



Si
☐



Vaya al médico

No
☐

No le de ningún medicamento



¿SU OMBLIGO ESTABA ROJO O CON PUS?



Si
☐



Vaya al médico

No
☐

No le de ningún medicamento



Anexo 2

**ESTADÍSTICAS DEL HOSPITAL MUNICIPAL
MODELO COREA
PARTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL MUNICIPAL
MODELO COREA**

PARTOS ATENDIDOS
HOSPITAL MUNICIPAL MODELO COREA
GESTION 2010-2011-2012-ENE A JUL2013

		ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	TOTAL
2010	PARTOS NORMAL	252	249	254	243	246	248	259	233	250	239	222	268	2.963
	CESÁREAS	57	49	58	46	56	61	56	52	61	75	64	64	699
	ABORTOS	45	28	63	41	42	58	45	61	53	50	46	42	574
	NACIDOS VIVOS	307	293	304	285	294	303	311	281	307	305	285	328	3.603
	NACIDOS MUERTOS	5	7	10	5	9	7	9	6	6	12	4	8	88
	TOTAL PARTOS HOSPITAL	307	293	304	285	294	309	315	285	311	314	286	332	3.662
2011	PARTOS NORMAL	286	228	237	235	248	245	229	227	239	244	219	238	2.875
	CESÁREAS	55	59	54	70	50	80	68	61	74	77	63	66	777
	ABORTOS	26	41	23	23	26	26	22	18	11	31	19	19	285
	NACIDOS VIVOS	340	283	284	300	290	318	297	286	308	313	283	299	3.601
	NACIDOS MUERTOS	5	5	8	6	9	8	6	4	5	9	3	11	79
	TOTAL PARTOS HOSPITAL	341	287	291	305	298	325	297	288	313	321	282	304	3.652
2012	PARTOS NORMAL	239	236	249	214	234	222	230	224	229	215	230	155	2.677
	CESÁREAS	48	66	81	78	75	76	75	91	81	102	81	57	911
	ABORTOS	34	22	19	29	27	25	23	30	40	28	26	14	317
	NACIDOS VIVOS	284	298	331	282	306	295	303	308	304	311	303	209	3.534
	NACIDOS MUERTOS	3	5	6	11	7	4	6	11	7	6	7	2	75
	TOTAL PARTOS HOSPITAL	287	302	330	292	309	298	305	315	310	317	311	212	3.588
2013	PARTOS NORMAL	239	218	239	239	268	240	219						1.662
	CESÁREAS	84	72	90	105	88	94	101						634
	ABORTOS	31	47	43	32	37	57	45						292
	NACIDOS VIVOS	313	283	323	347	351	330	317						2.264
	NACIDOS MUERTOS	12	8	7	6	7	8	7						55
	TOTAL PARTOS HOSPITAL	323	290	329	344	356	334	320	0	0	0	0	0	2.296

FUENTE: SNIS:SICE

Anexo 3

**ESTADÍSTICAS DEL HOSPITAL MUNICIPAL
MODELO COREA
CAUSAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD
HOSPITALARIA
HOSPITALIZACIÓN NEONATOLOGÍA
GESTIÓN 2011-2013**

**CAUSAS DE MORBILIDAD HOSPITALARIA
HOSPITALIZACION NEONATOLOGIA
GESTION 2011**

CIE	DIAGNOSTICO	[0 - 7]		[8 - 28]		TOTAL
		F	M	F	M	
A50.0	Sífilis congénita precoz, sintomática	1	0	0	0	1
A50.9	Sífilis congénita, sin otra especificación	1	0	1	0	2
J18.9	Neumonía, no especificada	0	0	0	1	1
J21.9	Bronquiolitis aguda, no especificada	0	0	0	1	1
L03.9	Celulitis de sitio no especificado	0	0	0	1	1
L22	Dermatitis del pañal	0	0	1	0	1
M21.5	Mano o pie en garra o en talipes, pie equinovaro o zambo adquiridos	1	0	0	0	1
P07.3	Otros recién nacidos pretérmino	14	29	4	2	49
P13.9	Traumatismo no especificado del esqueleto durante el nacimiento	0	1	0	0	1
P20.9	Hipoxia intrauterina, no especificada	2	0	0	0	2
P21.0	Asfixia del nacimiento, severa	1	1	0	0	2
P21.1	Asfixia del nacimiento, leve y moderada	1	1	0	0	2
P21.9	Asfixia del nacimiento, no especificada	11	5	1	1	18
P22.0	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	16	13	0	0	29
P22.1	Taquipnea transitoria del recién nacido	3	2	0	0	5
P22.9	Dificultad respiratoria del recién nacido, no especificada	13	19	0	0	32
P24.0	Aspiración neonatal de meconio	2	1	0	0	3
P24.3	Aspiración neonatal de leche y alimento regurgitado	1	0	0	0	1
P24.9	Síndrome de aspiración neonatal, sin otra especificación	3	9	0	1	13
P28.5	Insuficiencia respiratoria del recién nacido	1	1	0	0	2
P28.8	Otros problemas respiratorios especificados del recién nacido	1	0	0	0	1
P36.9	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	12	22	10	9	53
P38	Onfalitis del recién nacido con o sin hemorragia leve	0	1	0	0	1
P39.1	Conjuntivitis y dacriocistitis neonatales	0	0	1	0	1
P53	Enfermedad hemorrágica del feto y del recién nacido	0	0	1	1	2
P59.0	Ictericia neonatal asociada con el parto antes de término	0	2	0	0	2
P59.9	Ictericia neonatal, no especificada	82	85	11	19	197
P61.3	Anemia congénita debida a pérdida de sangre fetal	0	0	0	1	1
P61.4	Otras anemias congénitas, no clasificadas en otra parte	0	1	0	0	1
P70.4	Otras hipoglicemias neonatales	3	5	0	1	9
P74.1	Deshidratación del recién nacido	5	3	1	2	11
P78.3	Diarrea neonatal no infecciosa	0	0	1	0	1
P80.9	Hipotermia del recién nacido, no especificada	0	3	0	2	5
P83.3	Otros edemas y los no especificados, propios del feto y del	0	0	1	0	1

	recién nacido				
P83.9	Afección no especificada de la piel, propia del feto y del recién nacido	0	0	0	1
P96.4	Terminación del embarazo, feto y recién nacido	2	0	0	0
Q24.9	Malformación congénita del corazón, no especificada	0	0	0	1
Q35.9	Fisura del paladar, sin otra especificación	1	2	0	0
Q42.3	Ausencia, atresia y estenosis congénita del ano, sin fístula	1	1	0	0
Q43.9	Malformación congénita del intestino, no especificada	0	1	0	0
Q55.8	Otras malformaciones congénitas de los órganos genitales masculinos, especificadas	0	1	0	0
R50.9	Fiebre, no especificada	0	0	0	1
R56	Convulsiones, no clasificadas en otra parte	0	0	1	1
Y95	Afección nosocomial	1	0	0	0
Z76.1	Consulta para atención y supervisión de la salud del niño abandonado	0	0	1	0
Z76.2	Consulta para atención y supervisión de la salud de otros niños o lactantes sanos	0	1	0	0
TOTAL		17 9	21 0	35	46
					470

**CAUSAS DE MORBILIDAD HOSPITALARIA
HOSPITALIZACION NEONATOLOGIA
GESTION 2012**

CIE	DIAGNOSTICO	[0 - 7]		[8 - 28]		TOTAL
		F	M	F	M	
A50.9	Sífilis congénita, sin otra especificación	1	1	0	0	2
J18.0	Bronconeumonía, no especificada	0	0	1	0	1
J18.9	Neumonía, no especificada	0	0	0	3	3
J31.0	Rinitis crónica	0	1	0	0	1
L03.9	Celulitis de sitio no especificado	0	0	0	1	1
P04.8	Feto y recién nacido afectados por otras influencias nocivas de la madre	1	0	0	0	1
P07.3	Otros recién nacidos pretérmino	17	21	1	1	40
P12.0	Cefalohematoma debido a traumatismo del nacimiento	1	0	0	0	1
P12.8	Otros traumatismos del nacimiento en el cuero cabelludo	0	1	0	0	1
P13.2	Traumatismo del fémur durante el nacimiento	1	0	0	0	1
P21.9	Asfixia del nacimiento, no especificada	5	11	0	1	17
P22.0	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	9	24	0	0	33
P22.1	Taquipnea transitoria del recién nacido	1	2	0	0	3
P22.9	Dificultad respiratoria del recién nacido, no especificada	4	11	0	0	15
P24.9	Síndrome de aspiración neonatal, sin otra especificación	0	0	0	1	1
P25.1	Neumotórax originado en el período perinatal	1	0	0	0	1
P28.5	Insuficiencia respiratoria del recién nacido	0	1	0	0	1
P36.9	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	5	11	4	7	27
P37.1	Toxoplasmosis congénita	1	0	0	0	1
P39.4	Infección cutánea neonatal	0	0	0	1	1
P54.5	Hemorragia cutánea neonatal	0	1	0	0	1
P54.9	Hemorragia fetal y neonatal, no especificada	0	1	0	0	1
P59.2	Ictericia neonatal debida a otra lesión hepática especificada o no	0	1	0	0	1
P59.9	Ictericia neonatal, no especificada	36	54	8	5	103
P61.1	Policitemia neonatal	1	0	0	0	1
P61.3	Anemia congénita debida a pérdida de sangre fetal	1	0	0	0	1
P70.4	Otras hipoglicemias neonatales	3	6	0	1	10
P74.0	Acidosis metabólica tardía del recién nacido	0	0	1	0	1
P74.1	Deshidratación del recién nacido	3	1	2	4	10
P76.1	Ileo transitorio del recién nacido	0	1	0	0	1
P77	Enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido	1	0	0	0	1
P78.0	Perforación intestinal perinatal	1	0	0	0	1
P78.3	Diarrea neonatal no infecciosa	0	1	0	0	1

P80.9	Hipotermia del recién nacido, no especificada	0	3	0	0	3
P92.5	Dificultad neonatal en la lactancia materna	1	0	0	0	1
Q24.9	Malformación congénita del corazón, no especificada	1	0	0	0	1
Q35.9	Fisura del paladar, sin otra especificación	1	3	0	0	4
Q36.9	Labio leporino, unilateral	0	3	0	0	3
Q42.3	Ausencia, atresia y estenosis congénita del ano, sin fístula	0	1	0	0	1
Q90.9	Síndrome de Down, no especificado	0	0	1	0	1
R63.3	Dificultades y mala administración de la alimentación	1	0	0	0	1
TOTAL		97	160	18	25	300



CAUSAS DE MORBILIDAD
HOSPITALIZACION NEONATOLOGIA
ENERO A JULIO 2013

CIE-10	DIAGNOSTICO	[0 - 7]		[8 - 28]		[29 - 31]		TOTAL
		F	M	F	M	F	M	
A50.5	Otras formas de sífilis congénita tardía, sintomática	0	1	0	0	0	0	1
A50.9	Sífilis congénita, sin otra especificación	1	1	0	0	0	0	2
J18.0	Bronconeumonía, no especificada	0	0	0	1	0	0	1
P05.1	Pequeño para la edad gestacional	0	0	1	0	0	0	1
P07.3	Otros recién nacidos pretérmino	21	29	4	5	1	0	60
P11.1	Otras lesiones especificadas del encéfalo, debidas a traumatismo del nacimiento	1	0	0	0	0	0	1
P20.9	Hipoxia intrauterina, no especificada	1	0	0	0	0	0	1
P21.9	Asfixia del nacimiento, no especificada	5	9	0	0	0	0	14
P22.0	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	6	13	0	0	0	1	20
P22.1	Taquipnea transitoria del recién nacido	0	2	0	0	0	0	2
P22.9	Dificultad respiratoria del recién nacido, no especificada	0	3	0	0	0	0	3
P24.0	Aspiración neonatal de meconio	0	1	0	0	0	0	1
P24.9	Síndrome de aspiración neonatal, sin otra especificación	0	0	0	1	0	0	1
P28.4	Otras apneas del recién nacido	0	0	1	0	0	0	1
P28.5	Insuficiencia respiratoria del recién nacido	1	0	0	0	0	0	1
P35.8	Otras enfermedades virales congénitas	0	0	0	1	0	0	1
P36.9	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	6	13	4	9	0	0	32
P39.1	Conjuntivitis y dacriocistitis neonatales	1	0	0	0	0	0	1
P52.3	Hemorragia intraventricular (no traumática) del feto y del recién nacido, sin otra especificación	0	0	0	0	0	1	1
P59.9	Ictericia neonatal, no especificada	31	46	9	8	0	0	94
P61.1	Policitemia neonatal	0	1	0	0	0	0	1
P70.4	Otras hipoglicemias neonatales	1	1	0	0	0	0	2
P74.1	Deshidratación del recién nacido	4	0	1	0	0	0	5
P77	Enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido	0	1	0	0	0	0	1
P80.9	Hipotermia del recién nacido, no especificada	0	1	0	0	0	0	1
P92.0	Vómitos del recién nacido	0	0	0	1	0	0	1
Q24.8	Otras malformaciones congénitas del corazón, especificadas	1	0	0	0	0	0	1
Q24.9	Malformación congénita del corazón, no especificada	1	0	0	0	0	0	1
Q36.0	Labio leporino, bilateral	1	0	0	0	0	0	1
Q36.9	Labio leporino, unilateral	0	1	0	0	0	0	1

Q39.0	Atresia del esófago sin mención de fístula	1	1	0	0	0	0	2
Q43.9	Malformación congénita del intestino, no especificada	0	1	0	0	0	0	1
Q79.3	Gastrosquisis	0	1	0	0	0	0	1
TOTAL		83	126	20	26	1	2	258

**CAUSAS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA
HOSPITALIZACION NEONATOLOGIA
GESTION 2011**

CIE	DIAGNOSTICO	[0 - 7]		[8 - 28]		TOTAL
		F	M	F	M	
I46.9	Paro cardíaco, no especificado	0	1	0	0	1
P07.3	Otros recién nacidos pretérmino	1	4	0	0	5
P21.9	Asfixia del nacimiento, no especificada	2	1	0	0	3
P22.0	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	0	1	0	0	1
P22.9	Dificultad respiratoria del recién nacido, no especificada	0	1	0	0	1
P24.1	Aspiración neonatal de líquido amniótico y de moco	1	0	0	0	1
P28.5	Insuficiencia respiratoria del recién nacido	1	0	0	1	2
P29.9	Trastorno cardiovascular no especificado, originado en el período perinatal	0	1	0	0	1
P36.9	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	3	2	1	0	6
P38	Onfalitis del recién nacido con o sin hemorragia leve	0	1	0	0	1
P60	Coagulación intravascular diseminada en el feto y el recién nacido	0	1	0	1	2
Q24.9	Malformación congénita del corazón, no especificada	0	1	0	0	1
R99	Otras causas mal definidas y las no especificadas de mortalidad	0	0	1	0	1
T65.4	Envenenamiento por Bisulfuro de carbono	0	0	1	0	1
TOTAL		8	14	3	2	27

CAUSAS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA
HOSPITALIZACION NEONATOLOGIA
GESTION 2012

CIE	DIAGNOSTICO	[0 - 7]		[8 - 28]		TOTAL
		F	M	F	M	
P07.3	Otros recién nacidos pretérmino	1	1	0		2
P21.9	Asfixia del nacimiento, no especificada	0	2	0		2
P22.0	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	3	1	0		4
P24.0	Aspiración neonatal de meconio	0	1	0		1
P26.9	Hemorragia pulmonar no especificada, originada en el período perinatal	0	1	0		1
P28.4	Otras apneas del recién nacido	0	1	0		1
P28.5	Insuficiencia respiratoria del recién nacido	1	2	0		3
P36.9	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	0	0	2		2
P54.9	Hemorragia fetal y neonatal, no especificada	1	0	0		1
P75	Ileo meconial (E84.1+)	1	0	0		1
P96.0	Insuficiencia renal congénita	1	0	0		1
Q00.0	Anencefalia	1	0	0		1
Q04.9	Malformación congénita del encéfalo, no especificada	0	1	0		1
TOTAL		9	10	2	0	21



CAUSAS DE MORTALIDAD
HOSPITALIZACION NEONATOLOGIA
ENERO A JULIO 2013

CIE-10	DIAGNOSTICO	[0 - 7]		[8 - 28]		TOTAL
		F	M	F	M	
P07.3	Otros recién nacidos pretérmino	2	1	0	0	3
P21.9	Asfixia del nacimiento, no especificada	1	0	0	0	1
P22.0	Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido	0	1	0	0	1
P24.0	Aspiración neonatal de meconio	1	0	0	0	1
P28.5	Insuficiencia respiratoria del recién nacido	0	1	0	0	1
P36.9	Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada	2	0	1	1	4
Q79.0	Hernia diafragmática congénita	1	0	0	0	1
R96.0	Muerte instantánea	0	1	0	0	1
TOTAL		7	4	1	1	13

Anexo 4

**ESTADÍSTICAS DEL HOSPITAL MUNICIPAL
MODELO COREA
ATENCIÓN DE PARTOS
GESTIÓN 2013**

Anexo 5

**ESTADÍSTICAS DEL HOSPITAL MUNICIPAL
MODELO COREA
HOSPITALIZACIONES NEONATOLOGÍA
GESTIÓN 2013**

Anexo 6

CUESTIONARIO DE VALIDACIÓN DE LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS SALUDABLES

**CUESTIONARIO DE VALIDACIÓN DE LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS
SALUDABLES**

1. ¿Qué le pareció la carné educativo?
 - a) Buena
 - b) Indiferente
 - c) Mala
 - d) Otro.....
2. ¿Le ayudó a reconocer signos de peligro en la salud de su niño/a?
 - a) SI
 - b) NO
3. ¿Le ayudó el carné educativo a mejorar sus prácticas de lactancia materna?
 - a) Si
 - b) No
4. ¿El carné le pareció fácil de entender?
 - a) Toda el carné
 - b) Parte del carné
 - c) No se entiende
5. ¿Le pareció bueno recibir una cartilla sobre salud?
 - a) Si
 - b) No
 - c) Indiferente
6. ¿El carné educativo le ayudó a recordar cuando tiene que acudir al primer control médico de su niño/a?
 - a) Si
 - b) No

Anexo 7

HOJA DE INFORMACIÓN Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HÁBITOS SALUDABLES

HOJA DE REGISTRO CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS SALUDABLES

Recibí conforme un ejemplar de la Cartilla de Automonitoreo de hábitos saludables en la primera semana de vida a cargo de la mamá.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por la Maestría en Epidemiología de la Universidad Mayor de San Andrés. He sido informado (a) de que la meta de este estudio es disminuir las enfermedades y muertes de los recién nacidos/as en la primera semana de vida mediante la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables

Nombre del Participante
(En letras de imprenta)

Firma del Participante

Fecha

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE DE LA INVESTIGACIÓN

Estimada Señora:

La Maestría en Salud Pública mención Epidemiología de la Universidad Mayor de San Andrés, Y El Hospital Municipal Modelo Corea, están impulsando un estudio IMPACTO EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL TEMPRANA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS SALUDABLES EN EL HOSPITAL MUNICIPAL MODELO COREA, CIUDAD DE EL ALTO, 2013, cuyo investigador principal es mi persona, Dr. Jaime Mendieta Ampuero, médico pediatra del hospital.

Es un estudio que pretende brindar a la comunidad y en especial a las madres como usted que acuden al hospital Municipal Modelo Corea para ser atendidas en el parto, una cartilla (cartilla de automonitoreo de hábitos saludables) que les ayude a reconocer señales de peligro en sus bebés que les indique que debe acudir al hospital para su atención inmediata, ayuden a practicar mejor la lactancia materna y de esta manera evitar las muertes de los recién nacidos/as de nuestra comunidad.

El estudio consta de varias etapas entre ellas; primero se le informará de manera clara sobre los alcances de la investigación. En segundo lugar, si está de acuerdo en participar en el estudio, usted recibirá un cartilla de automonitoreo de hábitos saludables, material impreso, dentro las primeras 24 horas después del parto, dicha cartilla de automonitoreo está elaborado en base a dibujos de fácil comprensión, donde usted podrá identificar los signos de peligro que le harán alertar sobre la posibilidad de que su niño/a requiera la valoración médica en el hospital, así mismo la cartilla materna de automonitoreo de hábitos saludables le ayudará a aprender mejor sobre la lactancia materna y de esta manera evitar que su niño/a se enferme .

En tercer lugar, durante la primera semana de vida de su recién nacido/a se le hará seguimiento por parte del equipo de investigación, entre este seguimiento se establece que usted y su recién nacido/a deben acudir a nuestro hospital para su primer control médico al 3er día de vida, en dicha visita se le ruega traer su cartilla materna de automonitoreo de hábitos saludables, y de manera rápida se le hará algunas preguntas rápidas y de fácil comprensión en relación a la utilidad de la cartilla de automonitoreo de hábitos saludables posteriormente continuamos con el seguimiento mediante su segundo control a los 7 días de vida en donde de la misma manera que la primera visita le realizaremos unas preguntas y al mismo tiempo realizaremos el control de su niño/a.

¿Existe algún riesgo si participo?

El riesgo es que la cartilla no le sea útil, en el sentido de que no entienda la misma.

¿Existe algún beneficio por participar?

Totalmente, esperamos beneficiar a todas las mamás y a sus respectivos recién nacidos /as, en el sentido de brindar educación e información útil para ayudar a cuidar, alimentar e identificar señales de peligro en sus bebés, mejorando su salud y así evitar que se mueran o se enfermen.

¿Existen dudas sobre el estudio?

Si tiene alguna duda o necesita alguna aclaración puede hacerme las preguntas que necesite, lo

importante es que usted tenga el conocimiento sobre que trata el estudio, los procedimientos, beneficios y riesgo. De esta manera su decisión de participar sería de manera informada.

Otro aspecto importante que debe saber es que su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si en cualquier momento desea dejar la investigación, puede hacerlo. Si decide no participar o terminar antes la investigación no habrá ninguna consecuencia negativa para usted. Sin embargo le recuerdo que su participación es muy importante para usted y para la comunidad, ya que a partir de su participación, se espera que repliquemos esta cartilla materna de automonitoreo de hábitos saludables en todas nuestras madres y bebés recién nacidos/as, para de esta manera disminuir las enfermedades y las muertes en nuestros niños/as de nuestra ciudad y de nuestro país.

Si algo de lo que le he explicado no queda claro me puede hacer preguntas en cualquier momento al teléfono _71223712_, o de manera personal en el Hospital Municipal Modelo Corea servicio de Pediatría de Lunes a Viernes en el horario de 08:00 a 14:00.

PARTICIPAR ES VOLUNTARIO y respecto a su participación, recuerde que tiene la libertad de cambiar de opinión en cualquier momento.

Si usted no participa en la investigación, no habrá ningún tipo de represalia de ninguna índole, ni habrá ningún tipo de perjuicio por parte del equipo investigador hacia su derecho legítimo de no participar. Tampoco recibirá ningún tipo de remuneración o pago económico por participar.

Información sin su consentimiento

Tal vez nos pidan compartir información sobre usted, aún sin su permiso en el caso que:

- Su niño/a tenga alguna enfermedad notificable y nos veamos forzados a reportarlo a las autoridades de salud.

Si su información es compartida, usted será informada.

Una vez concluido el estudio se le darán a conocer los resultados del mismo, para ello se dejará una copia del Informe final al Director del hospital, o puede pedir directamente esta información a mi persona, Dr. Jaime Mendieta Ampuero, al teléfono y dirección arriba mencionados.

De antemano le agradezco por su participación.

Dr. Jaime Mendieta Ampuero
INVESTIGADOR PRINCIPAL
C.I. 4296371 L.P.

Lugar y Fecha:

Anexo 8

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS SALUDABLES CASOS Y CONTROLES

CUESTIONARIO CASOS Y CONTROLES

1. Antes de dar el pecho se lavó las manos con agua y jabón?

SI -----
-

NO-----

2. Se puso cómoda para dar el pecho?

SI-----

NO-----

3. La wawa agarró bien el pecho?

SI-----
--

NO-----
--

4. En qué consiste su alimentación diaria?

a) carnes-----
-

b) verduras-----
-

c) cereales-----

5. Cada que tiempo lacta su wawa?

a) cada hora-----

b) cada 2 horas-----

c) cada 3 horas-----

d) cada 4 o mas-----

Anexo 9

**TABLA DE RECLUTAMIENTO DE CASOS Y
CONTROLES
CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS
SALUDABLES**

**TABLA DE RECLUTAMIENTO DE CASOS Y CONTROLES PROYECTO
CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS SALUDABLES**

	NEONATA/O	CASO/CONTROL	PARIDAD	PESO	SEXO
1	RN MAMANI MAMANI	CA		2800	M
2	RN MAMANI MAMANI	CA		2620	F
3	RN MAMANI MAMANI	CA		3050	F
4	RN FERNANDEZ CONDORI	CA		3300	M
5	RN SAAVEDRA HUANCA	CO		3080	F
6	RN LOAYZA HUANCA	CO		3600	M
7	RN FLORES QUISPE	CO		2650	F
8	RN ALAVI BONIFAZ	CO		2800	F
9	RN MAMANI MAMANI	CO		2800	F
10	RN JIMENEZ	CA		3495	F
11	RN CUSSI QUISPE	CO		2980	M
12	RN CONDORI CHIPANA	CA		3945	M
13	RN ALCON TICONA	CA		3355	M
14	RN LAURA FLORES	CA		3340	F
15	RN HUANCA	CA		3250	M
16	RN APAZA SILVESTRE	CO		3000	F
17	RN TIÑINI TARQUI	CO		2615	M
18	RN TORREZ FERNANDEZ	CO		2820	F
19	RN LARIJO CHOQUEHUANCA	CA		3400	M
20	RN QUISPE ROSA	CA		2980	M
21	RN AYALA MAMANI	CA		3040	F
22	RN ROJAS CHAMBI	CA		3100	F
23	RN ORIHUELA SARAVIA	CO		3190	F
24	RN INCA FLORES	CO		3130	F
25	RN DURÁN RAMOS	CA		3105	F
26	RN VÁSQUEZ CARLO	CO		3200	M
27	RN RASGUIDO QUISPE	CO		2900	F
28	RN YANA APAZA	CO		3150	M
29	RN MAMANI TANGARA	CO		2820	M
30	RN MASSI SANTOS	CO	PRIMÍPARA	3055	F
31	RN MAMANI QUISPE	CO	PRIMÍPARA	2910	F
32	RN CRUZ	CA	PRIMÍPARA	3495	F
33	RN MACHACA MAMANI	CA	MULTÍPARA	3450	F
34	RN CANAVIRI FLORES	CA	MULTÍPARA	4125	F
35	RN APAZA CALLE	CO	MULTÍPARA	3200	F
36	RN CALAMANI HUANCA	CA	MULTÍPARA	3060	F
37	RN ASPI SINKA	CO	MULTÍPARA	2870	F
38	RN QUINTO ESCÓBAR	CA	MULTÍPARA	3055	F
39	RN HUANCA PAYE	CO	MULTÍPARA	3850	M
40	RN MAMANI CASAS	CO	MULTÍPARA	2585	F
41	RN LUQUE LIMACHI	CO	MULTÍPARA	3270	M
42	RN FLORES CONDORI	CO	MULTÍPARA	3725	F

43	RN MAMANI CHAMBI	CO	MULTÍPARA	2850	F
44	RN APAZA CALLEJAS	CO	MULTÍPARA	2920	F
45	RN ROJAS PAYRUMANI	CO	PRIMÍPARA	3415	M
46	RN QUISPE AJAHUANCA	CA	PRIMÍPARA	2945	F
47	RN CHANA VELASQUEZ	CA	SEGUNDÍPARA	3320	M
48	RN ZANGA LEÓN	CO	SEGUNDÍPARA	3455	M
49	RN ALVARADO CUSI	CO	SEGUNDÍPARA	3275	F
50	RN MURILLO VILLEGAS	CA	SEGUNDÍPARA	3060	F
51	RN APAZA ACARAPI	CO	MULTÍPARA	2600	F
52	RN INGALI MAMANI	CA	MULTÍPARA	3005	M
53	RN CHAMBI MAMANI	CA	SEGUNDIGESTA	3100	F
54	RN PUCHO HILAYA	CO	MULTÍPARA	2550	F
55	RN CHOQUE HUANCA	CA	SEGUNDIGESTA	3225	M
56	RN MAMANI CHOQUE	CO	PRIMIGESTA	3130	M
57	RN ACHO PINTO	CA	PRIMIGESTA	3320	M
58	RN RAMIREZ PIZARRO	CO	PRIMIGESTA	3530	M
59	RN MAYTA MAMANI	CA	SEGUNDISTA	3425	M
60	RN MAMANI VILLCA	CO	MULTIGESTA	3290	F
61	RN ALEJANDRO MAMANI	CA	MULTIGESTA	3880	F
62	RN CHOQUE CANQUI	CO	SEGUNDIGESTA	2830	M
63	RN TAMBO VELASCO	CA	TERCIGESTA	3630	M
64	RN VILLCA QUISPE	CO	PRIMIGESTA	3450	M
65	RN JIMENEZ RAMOS	CO	TERCIGESTA	3400	F
66	RN QUISPE MAMANI	CO	PRIMIGESTA	2690	F
67	RN SURCO CANAVIRI	CO	PRIMIGESTA	2830	M
68	RN CLARES SINKA	CO	PRIMIGESTA	3255	F
69	RN PUCHO CHOQUE	CO	SEGUNDIGESTA	3810	F
70	RN QUISPE CONDORI	CO	PRIMIGESTA	3150	F
71	RN LUJÁN SÁNCHEZ	CA	PRIMIGESTA	2980	M
72	RN QUESO QUISPE	CO	TERCIGESTA	3125	M
73	RN COCHI TRUJILLO	CA	SEGUNDIGESTA	3180	M
74	RN MAMANI MAMANI	CO	MULTIGESTA	3035	F
75	RN ESPEJO SUNTURA	CO	TERCIGESTA	3140	F
76	RN ARUQUIPA HUAYTA	CA	SEGUNDIGESTA	3285	M
77	RN CONDORI UREÑA	CO	PRIMIGESTA	2940	M
78	RN PACA RAMIREZ	CA	SEGUNDIGESTA	3370	M
79	RN LIMA BAUTISTA	CO	SEGUNDIGESTA	3420	F
80	RN SURCO LAURA	CA	PRIMIGESTA	3640	M
81	RN CANDIA TARQUI	CO	SEGUNDIGESTA	3000	M
82	RN APAZACALDERÓN	CA	SEGUNDIGESTA	3105	M
83	RN QUISPE CAYO	CO	PRIMIGESTA	3495	M
84	RN MAMANI	CO	PRIMIGESTA	2770	M

Anexo 10

BOLETAS DE CITAS A PRIMER Y SEGUNDO CONTROL NEONATAL

**PRIMER CONTROL DE LA WAWA
LUNES DE MAYO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**PRIMER CONTROL DE LA WAWA
MIÉRCOLES DE JUNIO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 11:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**PRIMER CONTROL DE LA WAWA
JUEVES DE JUNIO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**PRIMER CONTROL DE LA WAWA
VIERNES DE JUNIO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**SEGUNDO CONTROL DE LA WAWA
JUEVES DE MAYO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**SEGUNDO CONTROL DE LA WAWA
MARTES DE MAYO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**SEGUNDO CONTROL DE LA WAWA
LUNES DE JUNIO DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**SEGUNDO CONTROL DE LA WAWA
MIÉRCOLES DE ABRIL DE 2013
EN EMERGENCIAS DE PEDIATRÍA
HORARIO: 08:00 A 12:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

**PRIMER CONTROL DE LA WAWA
SÁBADO DE MAYO DE 2013
EN CONSULTORIO DE PEDIATRÍA
HORARIO: 09:00 A 11:00
BUSCAR A DR. JAIME MENDIETA**

Anexo 11

**TABLA DE MORBILIDAD CASOS Y CONTROLES
PRIMER Y SEGUNDO CONTROL NEONATAL
CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS
SALUDABLES**

**TABLA DE MORBILIDAD PROYECTO CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE
HÁBITOS SALUDABLES**

	NEONATO/A	CASO/CONTROL	MORBILIDAD	PESO	SEXO	CON T
1	RN MAMANI MAMANI	CA			M	1°
						2°
2	RN MAMANI MAMANI	CA	1	3000	F	1°
				3100		2°
3	RN SAAVEDRA HUANCA	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA	3200	F	1°
			2			2°
4	RN MAMANI MAMANI	CO	3	2800	F	1°
						2°
5	RN JIMENEZ	CA	4		F	1°
						2°
6	RN CUSSI QUISPE	CO	5	2980	M	1°
						2°
7	RN FLORES MAMANI 1	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			6			2°
8	RN FLORES MAMANI 2	CO	7		M	1°
						2°
9	RN ALCÓN TICONA	CA	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			8			2°
10	RN VASZQUEZ CARO	CO	9		M	1°
						2°
11	RN LARIJO CHOQUEHUANCA	CA	10		M	1°
						2°
12	RN ORIHUELA SARA VIA	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			11			2°
13	RN RASGUIDO QUISPE	CO			F	1°
			HIPERBILIRRUBINEMIA			2°
14	RN YANA APAZA	CO			M	1°
						2°
15	RN MAMANI TANGARA	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			12			2°
16	RN MAMANI MAMANI	CO	3		F	1°
			HIPERBILIRRUBINEMIA			2°
17	RN DURÁN RAMOS	CA	13		F	1°
						2°
18	RN MAMANI CASABLANCA	CO			F	1°
						2°
19	RN CRUZ	CA	14		F	1°
						2°
20	RN APAZA CALLEJAS	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		F	1°
			15			2°

21	RN TIÑINI TARQUI	CO			M	1°
			HIPERBILIRRUBINEMIA			2°
22	RN MASSI SANTOS	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		F	1°
			16			2°
23	RN HUANCA PAYE	CO			M	1°
						2°
24	RN QUINTO ESCÓBAR	CA	HIPERBILIRRUBINEMIA		F	1°
			17			2°
25	RN ASPI SINKA	CO	18		F	1°
						2°
26	RN LARIJO CHOQUEHUANCA	CA	10		M	1°
						2°
27	RN FLORES CONDORI	CO			F	1°
						2°
28	RN MAMANI CHAMBI	CO			F	1°
						2°
29	RN ROJAS PAYRUMANI	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			19			2°
30	RN DURÁN RAMOS	CA	13		F	1°
						2°
31	RN MASSI SANTOS	CO	16		F	1°
						2°
32	RN CRUZ	CA	14		F	1°
						2°
33	RN INGALI MAMANI	CA	20		M	1°
						2°
34	RN CHANA VELÁSQUEZ	CA	21		M	1°
						2°
35	RN CHOQUE HUANCA	CA	22		M	1°
						2°
36	RN PUCHO HILAYA	CO	23		F	1°
						2°
37	RN CHAMBI MAMANI	CA			F	1°
						2°
38	RN MAYTA MAMANI	CA	SOPLO CARDÍACO		M	1°
			24			2°
39	RN RAMÍREZ PIZARRO	CO			M	1°
						2°
40	RN ALEJANDRO MAMANI	CA	25		F	1°
						2°
41	RN MAMANI VILLCA	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		F	1°
			26			2°
42	RN CHANA VELÁSQUEZ	CA	21		M	1°
						2°
43	RN ASPI SINKA	CO	18		F	1°
						2°

44	RN CHOQUE HUANCA	CA	22		M	1°
						2°
45	RN MAYTA MAMANI	CA	24		M	1°
						2°
46	RN INGALI MAMANI	CA	20		M	1°
						2°
47	RN PUCHO ILAYA	CO	23		F	1°
			HIPERBILIRRUBINEMIA			2°
48	RN ALEJANDRO MAMANI	CA	25		F	1°
			ICTERICIA FISIOLÓGICA			2°
49	RN CLARES SINKA	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		F	1°
			27			2°
50	RN QUISPE MAMANI	CO			F	1°
						2°
51	RN JIMENEZ RAMOS	CO			F	1°
						2°
52	RN QUESO QUISPE	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			28			2°
53	RN QUISPE CONDORI	CO	29		F	1°
						2°
54	RN CONDORI UREÑA	CO	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			30			2°
55	RN COCHI TRUJILLO	CA	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			31			2°
56	RN LUJÁN SÁNCHEZ	CA	HIPERBILIRRUBINEMIA, HIPOGLICEMIA		M	1°
			32			2°
57	RN APAZA CALDERÓN	CA	33		M	1°
						2°
58	RN QUISPE CAYO	CO	34		M	1°
						2°
59	RN SURCO LAURA	CA	35		M	1°
						2°
60	RN QUISPE CONDORI	CO	29		F	1°
						2°
61	RN SURCO LAURA	CA	35		M	1°
						2°
62	RN APAZA CALDERÓN	CA	33		M	1°
						2°
63	RN CONDORI QUISPE	CO			M	1°
						2°
64	RN MAMANI	CO			M	1°
						2°
65	RN PUCHO CHOQUE	CO			F	1°
						2°
66	RN PACO LLUSCO	CA	36		F	1°

						2°
67	RN APAZA GUTIERREZ	CA	37		M	1°
						2°
68	RN QUISPE BALTAZAR	CO	38		F	1°
						2°
69	RN HUANCA VILLALOBOS	CA	39		F	1°
						2°
70	RN ESPEJO SUNTURA	CO			F	1°
						2°
71	RN PACO LLUSCO	CA	36		F	1°
						2°
72	RN CHOQUEHUANCA	CO	40		M	1°
						2°
73	RN APAZA GUTIERREZ	CA	37		M	1°
			NO LLENO CARNÉ			2°
74	RN QUISPE BALTAZAR	CO	38		F	1°
			INTOLERANCIA A LA LACTOSA			2°
75	RN HUANCA VILLALOBOS	CA	39		F	1°
			HIPERBILIRRUBINEMIA			2°
76	RN CHOQUEHUANCA	CO	40		M	1°
			HIPERBILIRRUBINEMIA			2°
77	RN QUISBERTH VEGA	CA	ICTERICIA FISIOLÓGICA		M	1°
						2°
78	RN MAMANI COPA	CO			M	1°
						2°
79	RN RODRÍGUEZ CHAMBI	CA	HIPERBILIRRUBINEMIA		M	1°
			NO REVISÓ NADA 41			2°
80	RN CONDORI COPA	CO	42		F	1°
						2°
81	RN RODRIGUEZ CHAMBI	CA NO REVISÓ	HIPERBILIRRUBINEMIA	3700	M	1°
			41			2°
82	RN CONDORI COPA	CO	42	2750	F	1°
						2°
83	RN CHAMBILLA CATACHURA	CA		3800	M	1°
						2°
84	RN TANCARA ABERARI	CO		3700	M	1°
						2°
85	RN QUISPE CAYO	CO	34	3495	M	1°
						2°
86	RN FERNANDEZ LUNA	CA NO LLENO		4600	M	1°
						2°
87	RN APAZA NINA	CO		3200	F	1°
						2°
88	RN HUANCA TOLA	CA		3650	M	1°
						2°
89	RN IBEROS HUANCA	CO	43	3450	M	1°

						2°
90	RN CONDORI COPA	CO	42	2750	F	1°
						2°
91	RN BARRETO CONDORI	CO		3100	M	1°
						2°
92	RN CHURA CHAMBILLA	CA NO LLENÓ	44	3900	F	1°
						2°
93	RN TÓRREZ BLANCO	CA	HIPERBILIRRUBINEMIA	3860	F	1°
			45			2°
94	RN SÁNCHEZ MOLLO	CO		2720	M	1°
						2°
95	RN CHOQUEHUANCA QUISPE	CA NO LLENÓ	46	4150	F	1°
						2°
96	RN CASTAÑO POCOACA	CO		3455	M	1°
						2°
97	RN IBEROS HUANCA	CO	43	3450	M	1°
						2°
98	RN TAPIA TICONA	CO	47	3540	M	1°
						2°
99	RN CHURA CHAMBILLA	CA	44	3900	F	1°
						2°
100	RN CALCINA CHIPANA	CO	48	2470	F	1°
						2°
101	RN ROQUE POMA	CA	49	3200	M	1°
						2°
102	RN POMA AQUINO	CA	50	3335	F	1°
						2°
103	RN CHOQUEHUANCA QUISPE	CA	46	4150	F	1°
						2°
104	RN MANZANEDA YAPURA	CA		3815	F	1°
						2°
105	RN AGUILAR QUISPE	CO	51	3360	M	1°
						2°
106	RN MAMANI FERNANDEZ	CO		3950	F	1°
						2°
107	RN TAPIA TICONA	CO	47	3540	M	1°

Anexo 12

TABLA DE PAREO
CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HáBITOS
SALUDABLES

TABLA DE PAREO CARTILLA DE AUTOMONITOREO DE HÁBITOS SALUDABLES

CA	PESO	PATOLOGÍA	SEXO	CO	PESO	PATOLOGÍA	SEXO
RN MAMANI MAMANI	2800		M	RN MAMANI TANGARA	2820	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN MAMANI MAMANI	2620		F	RN FLORES QUISPE	2650		F
RN MAMANI MAMANI	3050		F	RN MASSI SANTOS	3055	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN FERNANDEZ CONDORI	3300		M	RN VÁSQUEZ CARLO	3200		M
RN AYALA MAMANI	3040		F	RN SAAVEDRA HUANCA	3080	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN JIMENEZ	3495		F	RN JIMENEZ RAMOS	3400		F
RN CONDORI CHIPANA	3945		M	RN ACARAPI NINA	4075		M
RN ALCON TICONA	3355	HIPERBILIRR UBINEMIA	M	RN AGUILAR QUISPE	3360	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN LAURA FLORES	3340		F	RN MAMANI VILLCA	3290	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN HUANCA	3250		M	RN LUQUE LIMACHI	3270		M
RN LARIJO CHOQUEHUA NCA	3400		M	RN ROJAS PAYRUMANI	3415	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN ROJAS CHAMBI	3100		F	RN INCA FLORES	3130		F
RN QUISPE ROSA	2980		M	RN CONDORI UREÑA	2940	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN DURÁN RAMOS	3105		F	RN ESPEJO SUNTURA	3140		F
RN CRUZ	3495		F	RN QUISPE BALTAZAR	3500		F
RN MACHACA MAMANI	3450		F	RN LIMA BAUTISTA	3420		F
RN CANAVIRI FLORES	4125		F	RN MAMANI FERNANDEZ	3950		F
RN CALAMANI HUANCA	3060		F	RN APAZA SILVESTRE	3000		F
RN QUINTO ESCÓBAR	3055	HIPERBILIRR UBINEMIA	F	RN MAMANI MAMANI	3035	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN QUISPE AJAHUANCA	2945		F	RN RASGUIDO QUISPE	2900	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN CHANA VELASQUEZ	3320		M	RN LAURA TOLA	3410		M

RN MURILLO VILLEGAS	3060		F	RN MAMANI MAMANI	3035		F
RN INGALI MAMANI	3005		M	RN CANDIA TARQUI	3000		M
RN CHAMBI MAMANI	3100		F	RN QUISPE CONDORI	3150		F
RN CHOQUE HUANCA	3225		M	RN YANA APAZA	3150		M
RN ACHO PINTO	3320		M	RN CHOQUEHUA NCA	3420	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN MAYTA MAMANI	3425		M	RN ZANGA LEÓN	3455		M
RN ALEJANDRO MAMANI	3880		F	RN PUCHO CHOQUE	3810		F
RN TAMBO VELASCO	3630		M	RN LOAYZA HUANCA	3600		M
RN LUJÁN SÁNCHEZ	2980	HIPERBILIRRUBI NEMIA (HIPOGLICEMIA)	M	RN CUSSI QUISPE	2980		M
RN COCHI TRUJILLO	3180	HIPERBILIRR UBINEMIA	M	RN MAMANI CHOQUE	3130		M
RN ARUQUIPA HUAYTA	3285		M	RN LOZA ACUÑA	3195		M
RN PACA RAMIREZ	3370		M	RN MARTÍNEZ CORONEL	3435		M
RN SURCO LAURA	3640		M	RN TELLEZ HUANCA	3635		M
RN APAZACALDER ÓN	3105		M	RN QUESO QUISPE	3125	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN CHOQUEHUA NCA MONASTERIO S	3450		F	RN USCAMAYTA CONDORI	3490		F
RN APAZA GUTIERREZ	3060		M	RN MAMANI TARQUI	3090		M
RN PACO LLUSCO	3250		F	RN TAPIA POMA	3250		F
RN HUANCA VILLALOBOS	2930	HIPERBILIRR UBINEMIA	F	RN MAMANI QUISPE	2910		F
RN BECNI OCHOA	3275		F	RN APAZA CALLE	3200		F
RN FERNANDEZ	3600		F	RN QUISPE QUISPE	3695		F

HUANCA							
RN FLORES MAMANI	3740		F	RN FLORES CONDORI	3725		F
RN ZULLCANI URUÑA	3400		F	RN QUISPE HUAYCHO	3355		F
RN QUISBERTH VEGA	3900		M	RN HUANCA PAYE	3850		M
RN TANCARA ABERARI	3700		M	RN RODRIGUEZ CHAMBI	3700	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN TOLA FLORES	3300		F	RN QUISPE	3300		F
RN CHAMBILLA CATACHUIRA	3800		M	RN CHARCA TANTANI	3670		M
RN VASAVES PASANCO	2915		M	RN ROJAS QUISPE	2900		M
RN CRUZ CALLE	3000		M	RN BARRETO CONDORI	3100		M
RN FERNANDEZ LUNA	4600		M				
RN HUANCA TOLA	3650		M	RN RAMIREZ PIZARRO	3530		M
RN CONDORI CONDORI	3100		F	RN GUTIERREZ CUTI	3105		F
RN SURCO VILLALOBOS	3300		F	RN YUPANQUI HUANCA	3250		F
RN TÓRREZ BLANCO	3860	HIPERBILIRR UBINEMIA	F	RN QUISPE TARQUI	3945		F
RN CHURA CHAMBILLA	3900		F	RN QUISPE MOJICA	3810		F
RN CHOQUEHUA NCA QUISPE	4150		F	RN RÍOS VARGAS	4160		F
RN URUCHI QUELCA	3100		M	RN GUTIERREZ TARQUI	3055		M
RN POMA GONZALES	3200		M	RN PAXI MAMANI	3140		M
RN APAZA VILLCA	3175		F	RN ORIHUELA SARAVIA	3190	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN POMA AQUINO	3335		F	RN ALVARADO CUSI	3275		F
RN MANZANEDA YAPURA	3815		F	RN QUISBERTH GUTIERREZ	3805		F

RN SIÑANI CANAVIRI	2765		F	RN ALAVI BONIFAZ	2800		F
RN LAIME SURCI	3195		F	RN APAZA MAMANI	3200		F
RN VENTURA FLORES	3030		F	RN MAURICIO JACINTO	3060	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN ALCÓN JANKO	3040		M	RN MORALES QUISPE	3140		M
RN CHALLCO CHOQUE	3625		M	RN CÉSPEDES HUANACO	3560		M
RN PAYE HERRERA	3200		M	RN VILLCA QUISPE	3450		M
RN QUISPE QUISPE	3030		M	RN QUISPE SANDOVAL	3020		M
RN MAMANI APAZA	2635		F	RN APAZA ACARAPI	2600		F
RN VASQUEZ HUANCA	4250		M	RN GUERRERO OSCO	4290		M
RN ALANOCA MAURICIO	2965		F	RN APAZA CALLEJAS	2920	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN FLORES TARQUI	3820		M	RN QUISPE MIRANDA	3830		M
RN MUGA FLORES	3115		F	RN FLORES CHURA	3150		F
RN CORONEL HUACANI	3435		M	RN IBEROS HUANCA	3450		M
RN MAMANI MAMANI	3565		M	RN TAPIA TICONA CONTROL	3540		M
RN MAMANI MAMANI	3060		F	RN APAZA NINA	3200		F
RN QUISPE MAMANI	2950		F	RN TUMIRI HUANCA	2995		F
RN RAUCA HUCHANI	2645		F	RN QUISPE MAMANI	2690		F
RN PAIRO SUPA	3260		M	RN CASTAÑO POCOACA	3455		M
RN VERA CALLE	3100		M	RN CHOQUE CANQUI	2830		M
RN QUISPE TIÑINI	3640		F	RN CALLE ANTI	3585		F
RN PACO PATZI	2735		F	RN CONDORI COPA	2750		F
RN MALLGUE QUISPE	2450		M	RN MUJICA ARCA	2400		M
RN MAMANI	2980		F	RN ASPI SINKA	2870		F

BAUTISTA							
RN CONDORI BAUTISTA	2700		M	RN SANCHEZ MOLLO	2720		M
RN MARZA HUANCA	2845		F	RN MAMANI CHAMBI	2850		F
RN CONDORI LINO	3380		M	RN MAMANI CHOQUE	3455		M
RN PARRA CHACÓN	3185		F	RN CLARES SINKA	3255	HIPERBILIRRUBI NEMIA	F
RN MAMANI DURÁN	3535		M	RN MARTÍNEZ ESPINAL	3520		M
			M	RN FLORES MAMANI (1)	2500	HIPERBILIRRUBI NEMIA	M
RN ISLA HUANCA	3410		F	RN GOMEZ HUAYCHO	3400		F
RN MURUA GIRONDA	2910		M	RN LEMOS PLATA	2900		M
RN QUISPE CONDORI	3320		M	RN SANABRIA LEANDRO	3320		M
RN CHIPANA JULIÁN	3205		M	RN AJUNUTO MAMANI	3200		M
RN FLORES MAMANI	3675		F	RN MAMANI QUISBERTH	3660		F
RN CHAVEZ YAHUASI	2525		M	RN AYALA TORREZ	2600		M
RN GUTIERREZ NAVIA	2950		F	RN QUISPE PATI	2950		F
RN RAMOS HUANCA	3315		F	RN ORTIZ CHURQUI	3315		F
RN CLEMENTE	3270		F	RN CHIPANA ARGUEDAS	3265		F
RN ROJAS TORREZ	4170		M	RN MAMANI MAMANI	4000		M
RN QUISPE APAZA	3530		F	RN SARZURI HUANCA	3550		F
RN ATAHUICHI TICONA	3400		M	RN BALERO QUISPE	3400		M
RN HUARACHI MAMANI	3215		M	RN POCOACA APAZA	3225		M
RN CALLISAYA RIVERA	3060		M	RN HERRERA QUISPE	3060		M
RN MAMANI QUENTA	3315		F	RN CHAMBI LOPEZ	3300		F
RN MACHACA	3445		M	RN MAMANI	3450		M

CHOQUE				CONDORI			
RN FABIÁN CANAVIRI	3225		F	RN POMACOSI POMIER	3230		F
RN GARCÍA FLORES	3000		F	RN MAMANI CALLISAYA	3000		F
RN GUTIERREZ MAMANI	3710		F	RN VILLCA COLQUE	3715		F
RN LARUTA FLORES	3150		M	RN MIRANDA ALCON	3150		M
RN CHINAHUANC A QUISPE	3280		F	RN GUTIERREZ TICONA	3290		F
RN CALLE VARGAS	3350		M	RN RAMOS VARGAS	3350		M
RN APAZA MARCA	3170		F	RN SOLANO RAMIREZ	3160		F
RN SALGADO SIRPA	2760		M	RN SALINAS VALERO	2765		M
RN CANAVIRI PACASI	3095		F	RN GUTIERREZ VILLCA	3090		F
RN ASPI LAURA	2670		M	RN CALLISAYA QUESO	2680		M
RN PAIRUMANI MAMANI	2600		F	RN GUTIERREZ	2630		F
RN SANJA CUSI	3550		F	RN HUANCA VALDEZ	3565		F
RN TINTA	3600		M	RN YUJRA CONDORI	3600		M
RN MAQUI RISONDA	3300		F	RN RIVEROS RODRIGUEZ	3300		F
RN MAMANI HUANCA	3350		M	RN BOLÍVAR LUCANA	3360		M
RN TUMIRI CONDORI	2460		F	RN CALCINA CHIPANA	2470		F
RN MARCO LOPEZ	4050		M	RN SANCHEZ SIRPA	4040		M
RN CASAS CHAIÑA	3240		M	RN CANQUI CALLISAYA	3250		M
RN QUISPE ARBITA	2670		M	RN LOPEZ	2685		M
RN GUTIERREZ CARQUI	2740		F	RN CONDORI RAMOS	2745		F
RN YUJRA MORALES	3100		M	RN MORALES MAMANI	3100		M

RN CALLISAYA CHARCAS	3700		M	RN MAMANI COPA	3685		M
RN CONDORI APAZA	3400		F	RN HUANCA CONDORI	3415		F
RN CANDIA CATUNTA	3100		M	RN JIMENEZ COPAÑA	3100		M
RN HUANCA CONDORI	3350		F	RN RODAS CANCANI	3340		F
RN HUCHANI FERNANDEZ	2800		F	RN MAMANI MAMANI	2800		F
RN BARRA ALVAREZ	3200		M	RN VELARDE GEMIO	3200		M
RN QUISPE CALLE	2600		M	RN TIÑINI TARQUI	2615		M
RN RALDES ZELADA	3000		F	RN SIÑANI MONTEVILLA	3000		F
RN SIÑANI ARAMAYO	3410		M	RN RAMOS QUISPE	3400		M
RN CHIARA ESQUIBEL	3260		M	RN MAMANI CONDORI	3250		M
RN BARRIONUEV O MAMANI	3485		M	RN CONDORI VALDES	3490		M
RN SAAVEDRA RODRIGUEZ	2515		M	RN LIMA NOE	2470		M
RN ALVAREZ TITO	3200		M	RN RIVAZ TICONA	3230		M
RN VEGA LUQUE	3330		M	RN VILDOSO	3315		M
RN SILICUANA	3300		M	RN VALENCIA ACARAPI	3300		M
RN QUISPE SILLO	2800		F	RN ESCOBAR FLORES	2800		F
RN CONTRERAS LAURA	3380		M	RN ESCALERA COLQUE	3370		M
RN RENJIFO CUSI	2765		F	RN ACHO QUISBERTH	2775		F
RN CONDORI JOVÉ	3350		M	RN MAMANI ALVAREZ	3395		M
RN MICHMA COCA	3225		F	RN CABRERA MAMANI	3215		F
RN CHOQUE PAYA	2620		M	RN MARCA QUISPE	2640		M
RN MENDOZA PILLCO	2715		F	RN PAREDES HUANCA	2700		F

RN MOLLE TANCARA	3075		F	RN CARRILLO HUALPE	3070		F
RN SILLO COCHI	3120		F	RN QUISPE CHIPANA	3115		F
RN MAMANI LOPEZ	3300		M	RN SANTOS LAURA	3300		M
RN APAZA PERALTA	3100		F	RN ORTEGA MISME	3100		F
RN MILLARES CONDORI	2760		M	RN LOPEZ BENITO	2750		M
RN TARIFA SALAZAR	3615		M	RN MAMANI COLQUE	3610		M
RN BALDIVIESO HUANCA	2140		M	RN MARTINEZ LIMACHI	2145		M
RN AGUILAR QUISPE	2900		M	RN LAURA CALLE	2870		M
RN MURGA CAMA	2830		F	RN MORALES TIÑINI	2830		F
RN BARRETO MONTEVILLA	4030		M	RN TOLA PAXI	4015		M
RN MARTELA MAMANI	2685		M	RN QUELCA	2680		M
RN JIMENEZ COPA	3200		M	RN CHAMBI RAMOS	3180		M
RN ALBERTO TOLA	3440		F	RN QUISPE PINTO	3450		F
RN QUISBERTH ACHU	2700		F	RN HILAQUITA CONTRERAS	2730		F
RN JULIAN AJAHUANCA	2880		F	RN HUAYHUA MAMANI	2880		F
RN ROQUE QUISPE	3500		F	RN COSME GOMEZ	3465		F
RN POMA TINTAYA	3400		F	RN MAYTA ESTRADA	3380		F
RN PAYE APAZA	2670		F	RN VILLCA ANQUIPA	2670		F
RN MAMANI ZARATE	3630		F	RN TORRES MAMANI	3655		F
RN ZEGARRA CONDORI	3005		M	RN MAMANI GUARACHI	3000		M
RN INGALA VILLCARANI	2500		M	RN CHAUCA ALVAREZ	2450		M
RN MONASTERIO S PEREZ	2980		F	RN IRPA	2965		F

RN MARCA PAUCARA	2900		M	RN PAÑURI	2935		M
RN PACHECO CALLEJAS	2840		F	RN ALCON QUISPE	2840		F
RN MORALES MAYTA	2935		M	RN QUISPE CANAVIRI	2950		M
RN QUISPE SUAREZ	3775		F	RN MAMA LAURA	3770		F
RN PEÑARANDA VERIA	2925		M	RN QUISPE URIA	2970		M
RN TANCARA ORELLANA	3340		F	RN NINA CONDORI	3340		F
RN LOPEZ PEREZ	3330		F	RN SALVATIERRA	3330		F
RN CHOQUE MAMANI	3255		M	RN RODRIGUEZ APAZA	3250		M
RN QUISPE TURPO	2940		F	RN QUISPE QUISBERTH	2940		F
RN ARAGON FLORES	2970		M	RN PUÑA APAZA	2995		M
RN CAMACHO SARZURI	3250		M	RN MAMANI ZAPANA	3250		M
RN MAMANI POMA	2900		F	RN CONDORI QUISPE	2900		F
RN MAMANI PEREZ	2700		F	RN ESPEJO FLORES	2750		F
RN ARGOLLO CANAVIRI	3200		M	RN CHIARA MORALES	3150		M
RN MAMANI CASTRO	2900		M	RN MAMANI COPA	2860		M
RN CONDORI SARAVIA	2555		M	RN OROCONDO LIMA	2655		M
RN CHIQUIPA CHICO	3300		M	RN QUISBERTH QUISPE	3290		M
RN CONDORI BALTAZAR	3100		M	RN LUQUE	3100		M
RN MAMANI PAYRUMANI	3100		F	RN CEREZO ESPEJO	3100		F
RN MARTINEZ ZAMBRANA	3700		M	RN JULIAN PAREDES	3680		M
RN MARTINEZ CONDORI	2750		F	RN MAMANI MORALES	2790		F
RN TAPIA	3005		F	RN QUIÑONEZ	3000		F

CONDORI				CHARCA			
RN QUISPE PATZI	2900		F	RN ARUHUIZA VILLA	2900		F
RN ALARCÓN SAMPAIO	3025		F	RN CHEJO MONTECINOS	3030		F
RN MAMANI	3315		M	RN PEREZ ESTEVEZ	3280		M
RN PEÑARANDA SAAVEDRA	3100		M	RN MARCA MAMANI	3090		M
RN MAMANI RODRIGUEZ	2522		F	RN TONCONI GUARACHI	2520		F
RN CONDORI	2900		F	RN MAMANI GUACHALLA	2900		F
RN MAMANI GONZALES	2940		F	RN PACO COPA	2960		F
RN CHOQUE APAZA	2715		F	RN QUISPE MAMANI	2640		F
RN QUISPE HERRERA	3415		F	RN QUISPE QUISPE	3450		F
RN MARTINEZ QUISPE	3410		M	RN GARCIA HUANCA	3450		M
RN CHOQUE BAUTISTA	3500		M	RN CARO ARCASI	3500		M
RN SANCHEZ AVERANGA	3600		M	RN FLORES RAMOS	3600		M
RN ARAGON GILAPA	3705		F	RN ALEJO CHURQUI	3700		F
RN CANAVIRI CALLE	2725		M	RN GONZALES	2725		M
RN GUTIERREZ MALDONADO	3100		F	RN NINA LLUSCO	3100		F
RN BARRA BALTAZAR	2770		F	RN TORREZ FERNANDEZ	2820		F
RN TARQUI MAMANI	2825		F	RN CALLE ALAVE	2825		F
RN FLORES LAURA	4520		M				
RN MAMANI SALAZAR	3620		F	RN QUISPE TARQUI	3615		F
RN TOLA TARQUI	2900		M	RN ZEGARRA CHOQUE	2860		M
RN ANDRADE HUANCA	3655		M	RN QUISPE HERRERA	3650		M
RN ARCE PAZ	3400		F	RN ESPEJO	3375		F

				FABIAN			
RN MARTINEZ CONDORI	3250		M				
RN MAMANI BALTAZAR	3350		M	RN AGUILAR COYO	3430		M
RN QUIÑONEZ CORONEL	3740		F	RN VINO QUISPE	3755		F
RN LOPEZ	3240		F	RN HUANCOLLO MAMANI	3240		F
RN GUTIERREZ MAMANI	4050		M	RN CHOQUE LAURA	4000		M
RN INCA QUISPE	3450		F	RN MANOELO APAZA	3370		F
RN QUISPE PAUCARA	3390		M				
RN GOMEZ CONDORI	3400		M	RN QUISPE CAYO	3495		M
RN QUISBERTH NORA	3280		M				
RN CHIRINOS CALLE	2820		M	RN NINA GUTIERREZ	2820		M
RN FLORES CONDORI	3280		M				
RN QUISPE	3435		M	RN SILVESTRE SANCHEZ	3500		M
RN PAUCARA CARVAJAL	2870		F	RN APAZA MAMANI	2860		F
RN RONDO GARCÍA	3170		F	RN CANAVIRI CALLE	3150		F
RN ROCHA QUISBERTH	3170		M	RN RENGIFO ALCAN	3140		M
RN ROJAS ARGOLLO	3300		F	RN HUAYCHO RUELAS	3260		F
RN LLUSCO TARQUI	3110		M	RN SANCHEZ	3090		M
RN CORTEZ QUISPE	2930		M	RN CHOQUE ORUÑO	2980		M
RN NINACHOQUE CHIPANA	3000		F	RN CALLEJAS HUANCA	3015		F
RN CHAMBI CALLISAYA	3330		F	RN USNAYO MAYTA	3340		F
RN DELGADO CHINO	3040		F	RN SERESO LEYVA	3050		F

RN CONDORI QUISPE	3510		F	RN PEREZ QUISPE	3600		F
RN PACHECO MAMANI	3035		M	RN HUARACUNI QUISPE	3030		M
RN TRUJILLO ROJAS	3550		F	RN MAMANI ALBA	3640		F
RN CORI MORALES	3430		M	RN MAMANI TICONA	3520		M
RN SANCHEZ PAYO	3355		F				
RN VARGAS ALARCÓN	3020		M	RN VALERIANO PAYLLO	3010		M
RN CALLE TOLA	2950		F	RN RONDO ARRATIA	2900		F
RN ANTONIO CHOQUE	3150		F	RN PIEROLA TIÑINI	3150		F
RN COLQUE TICONA	3020		F	RN FLORES MUÑEZ	3050		F
RN MENDOZA AYALA	3970		M	RN ROSASHERRER A	3970		M
RN HUANCA	2080		F				
RN CRUZ APAZA	4190		M				
RN ARUQUIPA JIMENEZ	3145		F	RN ILLANES CONDE	3145		F
RN TANTANI HUMEREZ	2500		M	RN NINA QUIRONTES	2440		M
RN MAMANI SIÑANI	4400		M				
RN PACO FLORES	2790		F	RN ALVARADO MAMANI	2805		F
RN SULLCALLA CORDERO	3190		M	RN MAMANI CHOQUE	3140		M
RN SULLCANI GOMEZ	2772		M	RN MAMANI	2770		M
RN SIÑANI PACARA	2700		M	RN MARCA	2720		M
RN ZUAZO PAÑO	2790		F	RN CALLISAYA TANCARA	2810		F
RN CONDORI CALLE	3400		M				
RN CANDIA PALACIOS	3280		M				

RN LOZA VILLCA	2235		F	RN CHIPANA USNAYO	2200		F
RN FERAMO ARUMI	3215		F	RN QUENTA LUQUE	3200		F
RN ALANOCA LARUTA	3320		F				

Anexo 13

CARTA DE SUFICIENCIA COMITÉ DE ÉTICA DE TESIS DE GRADO



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERÍA, NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA MÉDICA

UNIDAD DE POSTGRADO

La Paz 5 de diciembre de 2012

Facultad de Medicina, Enfermería
Nutrición y Tecnología Médica

Señor:
Dr. Carlos Tamayo Caballero
DIRECTOR UNIDAD DE POSTGRADO
COORDINADOR MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
Presente.-

Ref.: Carta de Suficiencia de la parte ética del trabajo de Tesis de
Grado

De mi mayor consideración:

La presente tiene por objeto informar a su autoridad que el Sr. Jaime Vladimir Mendieta Ampuero, cursante en la Maestría de Salud Pública, mención en Epidemiología, ha participado del Taller de elaboración de la Hoja de Información y del Consentimiento Informado” realizado en el mes de octubre y ha realizado todas las correcciones sugeridas para la mejora en la redacción de ambos documentos, por lo que tengo a bien otorgar esta Carta de Suficiencia como Asesora de su trabajo en la parte ética de su Tesis de Grado: “ESTUDIO DE CAOS Y CONTROLES PARA DETERMINAR LA RELACIÓN ENTRE HÁBITOS SALUDABLES Y MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL TEMPRANA EN EL HOSPITAL MUNICIPAL MODELO COREA DE LA CIUDAD DE EL ALTO, EL AÑO 2012”, cuyo tutor es el Dr. Freddy Armijo Subieta.

Sin otro particular y deseándole éxitos en las funciones que viene desempeñando, me despido de usted con un cordial saludo.

Atentamente.

Dra. Jhaqueline Cortez G.
ASESORA

Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98)

Rachel C Amos, Hannah Jacob, Wynne Leith

Whittington Hospital, London, UK

Correspondence to

Dr Rachel C Amos, Whittington Hospital, Magdala Avenue, London N19 5NF, UK; amos.rachel@nhs.net

Received 2 September 2016

Revised 30 December 2016

Accepted 10 January 2017

CURRENT GUIDELINE

In May 2016, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) published updated guidelines entitled 'Jaundice in newborn babies under 28 days' (box 1).¹ The guideline covers diagnosis and treatment of neonates with jaundice, aiming 'to help detect and prevent very high levels of bilirubin'. New recommendations focus on measuring and monitoring bilirubin levels and the type of phototherapy. Here, we summarise the guideline, highlighting updates and relevance to clinical practice.

PREVIOUS GUIDELINE

The original NICE guideline CG98, published in May 2010, was jointly developed with the National Collaborating Centre for Women and Children's Health (now part of the National Guideline Alliance) to encourage more uniform, evidence-based practice.

KEY MESSAGES

- Care for all babies: use every opportunity in the first 72 hours to visually inspect babies for jaundice, particularly in the first 48 hours for those at higher risk (table 1). Examine in bright, natural light, pressing gently to look for jaundice on 'blanched' skin, and checking sclera and gums particularly in darker skinned babies. Do not measure bilirubin level routinely in babies who do not appear visibly jaundice,

equally do not use visual inspection alone to estimate bilirubin level. Always keep parents/carers well informed (box 2).

- Bilirubin levels: measure with a transcutaneous bilirubinometer and/or serum bilirubin levels, and monitor until the baby is no longer at risk of developing kernicterus (box 3).
- Phototherapy: use to treat hyperbilirubinaemia according to threshold graph. Consider intensified phototherapy if serum bilirubin level is rising rapidly ($>8.5 \mu\text{mol/L/hour}$), is not falling after 6 hours of phototherapy, or if within $50 \mu\text{mol/L}$ of exchange transfusion threshold after 72 hours of life. Intensify phototherapy by increasing the irradiance of the light or adding a further light source. During phototherapy measure serum bilirubin levels 4–6 hours after initiation, then every 6–12 hours once levels are stable or falling. Stop phototherapy when levels are at least $50 \mu\text{mol/L}$ below treatment line and check for rebound hyperbilirubinaemia 12–18 hours later.
- Care during phototherapy: position the baby supine with maximal exposed skin, provide eye protection and monitor hydration status and temperature. Breaks of up to 30 min for breast feeding, nappy changing and cuddles should be encouraged, unless using intensified phototherapy when treatment should not be interrupted and expressed breast milk via nasogastric tube would be feed of choice.
- Intravenous immunoglobulin: for those with rhesus haemolytic disease or ABO haemolytic disease and a rapidly rising serum bilirubin of $>8.5 \mu\text{mol/L/hour}$ use immunoglobulin (500 mg/kg over 4 hours) as an adjunct to continuous intensified phototherapy.
- Exchange transfusion: use double volume exchange transfusion when clinical features of acute bilirubin encephalopathy are present, or when serum bilirubin level indicates its necessity from threshold graph. During the transfusion, continue intensified phototherapy. Once transfusion is

Box 1 Resources

www.nice.org.uk/guidance/CG98
Link to NICE guideline and threshold table

www.nice.org.uk/guidance/cg98/resources
Link to treatment threshold graphs

www.nice.org.uk/Guidance/cg98/evidence
Link to guideline committee's discussion and evidence reviews

To cite: Amos RC, Jacob H, Leith W. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* Published Online First: [please include Day Month Year] doi:10.1136/archdischild-2016-311556

Table 1 Neonates at risk

Risk factors for hyperbilirubinaemia	Risk factors for developing kernicterus
▶ Gestational age under 38 weeks ▶ A previous sibling with neonatal jaundice requiring phototherapy ▶ Mother's intention to exclusively breast feed ▶ Visible jaundice in first 24 hours	▶ Serum bilirubin over 340 $\mu\text{mol/L}$ in term babies ▶ Rapidly rising bilirubin level of over 8.5 $\mu\text{mol/L/hour}$ ▶ Clinical features of acute bilirubin encephalopathy

Box 2 What do I need to do to inform the families in my care?*In identifying jaundice*

- ▶ Listen to parents/carers expressed concerns; provide them with verbal and written information on neonatal jaundice without causing unnecessary anxiety. Educate them on how to look for jaundice and what to do if suspected.
- ▶ Provide safety netting advice on when to seek urgent medical advice, for example, if signs of conjugated hyperbilirubinaemia with pale stool or dark urine, or if jaundice suspected in first 24 hours.

In managing hyperbilirubinaemia

- ▶ Continue to provide breast feeding support to mothers. Encourage frequent feeds for breastfed babies, waking them if necessary.
- ▶ Reassure that breast feeding, nappy changing and cuddles can usually continue. Explain when parents can hold their babies if requiring intensive phototherapy or exchange transfusion and how feeding will be supported, including the option to give expressed breast milk via nasogastric tube.
- ▶ When considering any treatment option provides information on why that option is being considered and possible adverse effects.

complete, continue intensified phototherapy and check serum bilirubin levels within 2 hours to determine need for further therapy.

- ▶ Consider underlying disease in babies with significant and/or prolonged hyperbilirubinaemia: perform a full clinical examination and, if infection is suspected, take microbiological cultures of blood, urine and cerebrospinal fluid. For unconjugated hyperbilirubinaemia check full blood count with blood film, blood packed cell volume, mother's and baby's blood group and direct antiglobulin test (DAT). Check heel prick test result, screening for metabolic abnormalities particularly hypothyroidism and consider checking glucose-6-phosphate levels. Look for pale, chalky stool with dark urine and check conjugated bilirubin levels, seek expert advice if conjugated bilirubin is over 25 $\mu\text{mol/L}$ due to the possibility of serious underlying liver pathology.

Box 3 Measuring and monitoring of bilirubin levels*How to measure bilirubin levels:*

- ▶ For babies under 24 hours of life or gestational age under 35 weeks:
 - Use serum bilirubin levels.
- ▶ For babies over 24 hours of life and gestational age over 35 weeks:
 - Use transcutaneous bilirubinometer
 - If >250 $\mu\text{mol/L}$, or above treatment threshold, confirm and monitor further levels with serum bilirubin measurements.

How to monitor bilirubin levels:

- ▶ For babies under 24 hours of life:
 - If jaundice is suspected urgently measure bilirubin levels within 2 hours
 - Repeat every 6 hours until levels stable or falling.
- ▶ For babies over 24 hours of life:
 - If bilirubin is <50 $\mu\text{mol/L}$ from treatment threshold repeat levels within 24 hours, or within 18 hours if risk factors for neonatal jaundice (table 1)
 - If bilirubin is >50 $\mu\text{mol/L}$ from treatment threshold in a baby who is clinically well and gestational age over 38 weeks, bilirubin levels do not need to be routinely repeated.

UNDERLYING EVIDENCE BASE

The NICE recommendations are based on systematic reviews of the best available evidence. New recommendations for 2016 have predominantly come from targeted consultations with topic experts and the Clinical Guideline Update Committee, due to a lack of good quality evidence.²

WHAT DO I NEED TO KNOW?**What can I continue to do as before?**

- ▶ For babies under 24 hours of life or gestational age <35 weeks, measure serum bilirubin levels if jaundice suspected from visual inspection.
- ▶ For babies over 24 hours of life or gestational age over 35 weeks, measure bilirubin levels with a transcutaneous bilirubinometer if jaundice is suspected. If levels exceed 250 $\mu\text{mol/L}$ or above treatment threshold, confirm bilirubin level by measuring serum bilirubin.

What should I do differently?

For babies who are clinically well, over 24 hours of life and with a gestational age over 38 weeks:

- ▶ No need to measure repeat serum bilirubin level routinely if the bilirubin level is >50 $\mu\text{mol/L}$ under the phototherapy treatment threshold, even if within 100 $\mu\text{mol/L}$ of treatment threshold as previously recommended.

- ▶ Measure a repeat level within 24 hours if the bilirubin is $<50 \mu\text{mol/L}$ under the phototherapy treatment threshold, or within 18 hours for babies with risk factors for neonatal jaundice (table 1). It is no longer necessary to consider starting phototherapy in these babies or repeating serum bilirubin levels earlier.

What should I start doing?

- ▶ Phototherapy can be delivered with light-emitting diode, fibre optic or fluorescent lamps, tubes or bulbs, no specific device is recommended.

Clinical bottom line

Jaundice in neonates is common, while kernicterus is rare. These guidelines provide a framework to identify and effectively treat those at risk and to prevent kernicterus developing, with new recommendations on when bilirubin levels should be rechecked and how to best deliver phototherapy.

- ▶ Intensify phototherapy by increasing irradiance of a light source or adding an additional light source. This is indicated when serum bilirubin level is rising rapidly, close to threshold for exchange transfusion or not responding to initial phototherapy.

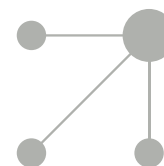
Contributors RA: initial manuscript draft. RA, HJ and WL: manuscript revisions.

Competing interests None declared.

Provenance and peer review Commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- 1 National Institute for Health and Care Excellence. *Jaundice in newborn babies under 28 days*. CG98. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016.
- 2 National Institute for Health and Care Excellence. *Addendum to jaundice in newborn babies under 28 days: methods, evidence and recommendations*. CG98.1. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2016.



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional



María Dolores Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel^{a,*},
José Luis Leante Castellanos^b, Isabel Benavente Fernández^c,
Alejandro Pérez Muñuzuri^d, Segundo Rite Gracia^e, Cesar W. Ruiz Campillo^f,
Ester Sanz López^g y Manuel Sánchez Luna^g, en representación de la Comisión
de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología

^a Unidad de Neonatología, Hospital Virgen de la Salud, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^b Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, España

^c Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^d Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

^e Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^f Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^g Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 3 de marzo de 2017; aceptado el 13 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Ictericia;
Hiperbilirrubinemia;
Recién nacido;
Prematuro tardío;
Guías

Resumen La hiperbilirrubinemia representa la causa más común de reingreso hospitalario en la primera semana de vida. Su detección continúa siendo un desafío, debido especialmente al alta precoz que puede asociarse con un retraso en el diagnóstico.

La identificación de los niños con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa es una de las principales prioridades de la sanidad pública.

En este documento, se presenta un enfoque para el manejo de la ictericia del recién nacido, según recomendaciones basadas en la evidencia médica y en la opinión del Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdsanchezr@sescam.jccm.es (M.D. Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel).

KEYWORDS

Jaundice;
Hyperbilirubinaemia;
Newborn;
Late pre-term;
Guidelines

Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinaemia in newborns of 35 or more weeks of gestation

Abstract Hyperbilirubinaemia is one of the most frequent causes of hospital readmission during the first week of life. Its detection is still a big challenge, mainly due to the early discharge from the hospital that can be associated with a delay of the diagnosis.

The identification of those newborns at risk of developing significant hyperbilirubinaemia is one of the main priorities in the public health care system.

An approach to the management of newborn jaundice is presented in this article, following the recommendations based on the medical evidence and on the opinion of the Standards Committee of the Spanish Society of Neonatology.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hiperbilirrubinemia es una situación clínica común y generalmente benigna en el recién nacido (RN) a término y en el prematuro (PT) tardío¹. Representa la causa más común de reingreso hospitalario en la primera semana de vida². El alta precoz de un RN sano, particularmente aquellos con lactancia materna (LM) no totalmente establecida, puede asociarse con un retraso en su diagnóstico³. En determinadas circunstancias (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6PD], sepsis, etc.) una situación de hiperbilirrubinemia grave y aguda puede ocurrir, y producir daño cerebral a pesar de una apropiada intervención⁴.

Buena parte del manejo de la ictericia neonatal está basado en niveles de evidencia bajos^{5,6}. En esta revisión se presenta un enfoque para su manejo, según recomendaciones basadas en la evidencia^{1,7-9}.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed (Mesh) de las palabras clave: ictericia, hiperbilirrubinemia, recién nacido, prematuro tardío, guías.

Para graduar la calidad de la evidencia se ha seguido la clasificación adoptada por el *Center of Evidence-Based Medicine* (<http://www.cebm.net>) (tabla 1) y la fuerza de la recomendación se realiza con base en las recomendaciones de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*¹⁰ (tabla 2).

Resultados

Estrategias de prevención

Los niños amamantados tienen mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia que los alimentados con fórmula artificial. Sin embargo, los riesgos conocidos de desarrollar una encefalopatía aguda por bilirrubina son muy pequeños cuando se sopesan con los beneficios de la LM. El primer abordaje para mitigar la hiperbilirrubinemia asociada a la LM es asegurar que esta se realice satisfactoriamente. Un aporte calórico pobre y/o deshidratación asociada a una lactancia inadecuada puede contribuir al desarrollo de

hiperbilirrubinemia por aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina^{11,12}.

Recomendaciones

- Se debe aconsejar a las madres que amamenten a sus RN al menos 8-12 veces al día durante los primeros días^{7,13} (recomendación I).
- Debe ser establecido un programa de apoyo a la lactancia en toda institución sanitaria con nacimientos, que debe ser continuado en atención primaria (nivel de evidencia 5, recomendación I).
- Los RN que pierden más del 10% de su peso natal deberían ser evaluados por un profesional entrenado en lactancia (nivel de evidencia 5, recomendación I)¹.
- No se recomienda suplementar rutinariamente con agua o suero glucosado a los RN con LM no deshidratados^{1,7} (recomendación D).

Estimación visual de la ictericia. Medición de bilirrubina transcutánea y de bilirrubina total sanguínea

La estimación visual de los niveles de bilirrubina por el grado de ictericia puede conducir a errores, particularmente en niños de pigmentación oscura^{7,14}. Como alternativa a la determinación de la bilirrubina sérica, la medición de bilirrubina transcutánea (BTc) es no invasiva, y proporciona información instantánea y de calidad superior a la evaluación clínica, siendo útil como cribado^{7,12}. La BTc es una medida del color amarillento de la piel blanqueada, y aunque proporciona una buena estimación del nivel de bilirrubina total sérica (BTS), no la sustituye⁴. Dado que la fototerapia (FT) blanquea la piel, la BTc no es fiable durante el tratamiento con FT ni en las primeras horas tras su retirada⁷. Otras limitaciones de los bilirrubinómetros transcutáneos son que no se deben usar en las primeras 24 h de vida, y su uso debe ser cauteloso en edad gestacional (EG) < 35 semanas^{1,8}.

La mayoría de los estudios han indicado que la BTc tiende a infraestimar la BTS, particularmente para niveles de BTS más elevados. Así, está recomendado medir la BTS^{4,12}:

Tabla 1 Niveles de evidencia

Nivel	Fuente de la evidencia
1a	Revisión sistemática (RS) con homogeneidad de estudios controlados aleatorizados (ECA)
1b	ECA individual (con estrecho intervalo de confianza)
2a	RS (con homogeneidad) de estudios cohortes
2b	Estudio de cohortes individual (o ECA de menor calidad)
3a	RS (con homogeneidad) de estudios caso-control
3b	Estudio individual caso-control
4	Serie de casos (o estudios de caso-control o de cohorte de menor calidad)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en fisiología, investigación de laboratorio «primeros principios»

Fuente: *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

Tabla 2 Grados de recomendación para las intervenciones específicas de prevención

A. Existe buena evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención
B. Existe moderada evidencia para recomendar la intervención clínica de prevención
C. La evidencia disponible es conflictiva y no permite hacer recomendaciones a favor o en contra de la intervención clínica preventiva, sin embargo, otros factores podrían influir en la decisión
D. Existe moderada evidencia para recomendar en contra de la intervención clínica de prevención
E. Existe buena evidencia para recomendar en contra de la intervención clínica de prevención
I. Existe evidencia insuficiente para hacer una recomendación; sin embargo, otros factores podrían influir en la decisión

Fuente: «*New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*»¹⁰.

- Si el valor de BTc es $\geq 70\%$ del valor límite de BTS recomendado para el uso de FT¹⁵.
- Si el valor de BTc es $> 14,6$ mg/dl o está a menos de 3 mg/dl de un valor indicativo de tratamiento^{7,16}.
- Si el nivel transcutáneo está por encima de la línea de riesgo intermedio-alto del nomograma de Bhutani et al.¹⁷ (fig. 1).
- Si durante el seguimiento después del alta, el valor de BTc es > 13 mg/dl¹⁸.

Recomendaciones

- Las maternidades deberían tener establecidos protocolos para la evaluación clínica (visual) de la ictericia. Esta debería ser evaluada cuando se midan los signos vitales del RN (al menos cada 8-12 h en las primeras 24 h) y después, como mínimo, 24 a 48 h más tarde⁷ (recomendación I).
- La capacidad de los profesionales sanitarios para predecir los niveles de bilirrubina, basándose en la progresión cefalocaudal de la ictericia, es limitada (nivel de evidencia 1 b)^{14,19}. En cada RN icterico se debe realizar una medición de bilirrubina, y la BTc puede ser usada como primer paso⁹.
- Es necesario realizar una determinación de BTS ante un valor elevado de BTc, antes de tomar una decisión terapéutica, y en todas las mediciones posteriores una vez iniciada la FT (nivel de evidencia 1 b, recomendación A)^{4,9}.
- Valores de BTc superiores a 14,6 mg/dl son imprecisos y deben ser comprobados con la BTS^{8,16}.
- En la indicación de FT o exanguinotransfusión (ET), no se debe restar la bilirrubina directa de la total⁷ (recomendación I).
- La concentración de BTS puede ser estimada con una muestra sanguínea venosa o capilar¹ (recomendación I). En un estudio los niveles capilares eran más altos,

pero en otro eran más bajos que los venosos^{20,21}. No está recomendado la obtención de una muestra venosa para confirmar un nivel capilar^{1,7}.

Etiología

La ictericia neonatal precoz es generalmente debida a hiperbilirrubinemia no conjugada (tabla 3). La existencia de hiperbilirrubinemia significativa (aquella subsidiaria de tratamiento según las recomendaciones actuales) o prolongada obliga a investigar su etiología¹.

Tabla 3 Causas de hiperbilirrubinemia neonatal

Indirecta (no conjugada)	Directa (conjugada)
Ictericia fisiológica	Atresia biliar
Incompatibilidad ABO	Hepatitis neonatal idiopática
Isoinmunización Rh	Nutrición parenteral
Deficiencia G6PD	Quiste coledociano
Esferocitosis hereditaria	Déficit α_1 -antitripsina
Hemoglobinopatías	Fibrosis quística
Policitemia	Sepsis
Extravasación sanguínea (ej. cefalohematoma)	Infección urinaria
Alimentación con leche materna	Galactosemia
Galactosemia	Hipotiroidismo
Hipotiroidismo	Medicamentosa
Infección	Enfermedad de depósito
Enfermedad de Crigler-Najjar	Trisomía 18 o 21
Síndrome de Gilbert	Síndrome de Alagille
Síndrome de Lucey-Driscoll	Síndrome de Zellweger
	Síndrome de Rotor
	Síndrome de Dubin-Johnson

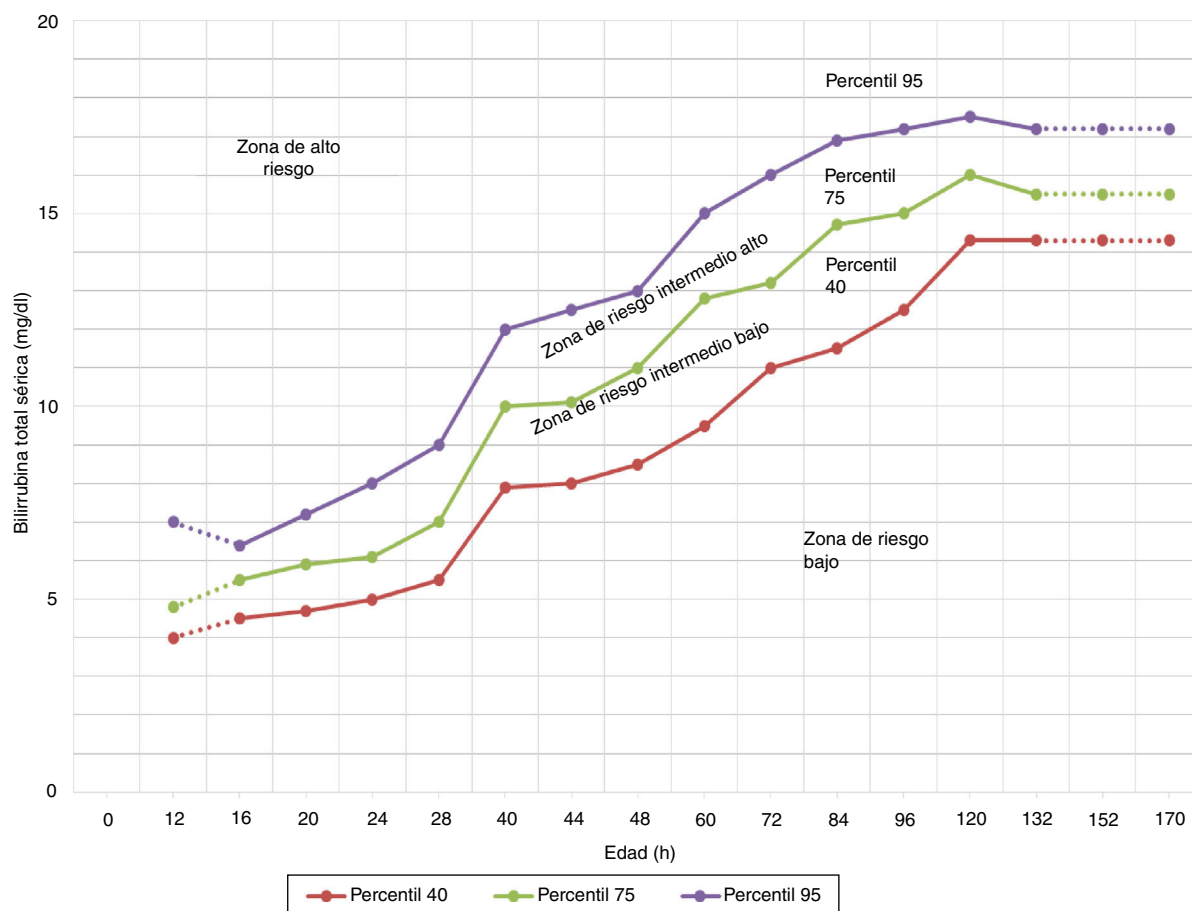


Figura 1 Nomograma de Bhutani et al. para designación del riesgo entre 2.840 recién nacidos (RN) sanos con ≥ 36 semanas de gestación y peso natal ≥ 2.000 g, o con ≥ 35 semanas de gestación y peso natal ≥ 2.500 g, basado en los valores de bilirrubina séricos específicos por hora. El nivel de bilirrubina sérico era obtenido antes del alta, y la zona en la que caía el valor predecía la probabilidad de que un nivel de bilirrubina posterior superase el percentil 95.

Fuente: modificado de Academia Americana de Pediatría⁷.

Recomendaciones

- Investigar la causa de ictericia cuando el RN requiera FT intensiva por hiperbilirrubinemia significativa¹ (recomendación I).
- En toda mujer embarazada se debe realizar estudio de su grupo sanguíneo (ABO y Rh) (recomendación D) con cribado sérico para anticuerpos isoimunes inusuales (recomendación B).
- Si una madre no tiene determinado prenatalmente el grupo sanguíneo, o es Rh negativo, está recomendado el tipaje sanguíneo del RN y test de Coombs directo en la sangre de cordón (recomendación B).
- Si la sangre materna es grupo 0, Rh positivo, es opcional evaluar la sangre de cordón, pero no siempre será necesario si hay una adecuada vigilancia⁷ (recomendación I).
- La evaluación de grupo sanguíneo y Coombs directo debería ser realizada en niños con ictericia precoz o en la zona de riesgo intermedio-alto (ver nomograma de Bhutani et al., [fig. 1](#)) de madres con grupo sanguíneo 0 (recomendación B)¹.
- Los niños con deficiencia de G6PD tienen una elevada incidencia de hiperbilirrubinemia grave (nivel de evidencia

1 b). Se recomienda medir el nivel de G6PD en todo niño icterico que esté recibiendo FT y cuya historia familiar u origen étnico muestre la posibilidad de esta deficiencia, o también en todo niño con respuesta pobre a la FT^{1,7} (nivel de evidencia 5, recomendación I).

- Se debe realizar medición de bilirrubina directa en los niños que tengan ictericia con 3 o más semanas para identificar colestasis. Comprobar en ellos el resultado del cribado tiroideo y de galactosemia (recomendación I).
- Realizar sedimento de orina y urocultivo a los niños con aumento de bilirrubina directa²², y evaluación adicional de laboratorio para descartar sepsis en los casos indicados⁷ (recomendación I).
- Si el nivel de bilirrubina directa está aumentado ($> 1,5$ mg/dl o $> 20\%$ de BTS), se recomienda una evaluación de las causas de colestasis^{7,8,23} (recomendación I).

Criterios de medición de bilirrubina y frecuencia de las determinaciones antes del inicio de tratamiento

En todo RN con ictericia en las primeras 24 h de vida se debe medir la BTS en un plazo máximo de 2 h. En el caso de no

alcanzar el umbral para tratamiento, se recomienda continuar midiendo el nivel de bilirrubina cada 6 h, hasta que el nivel esté por debajo de dicho umbral de forma estable o en descenso.

A partir de las 24 h de vida, si se constata ictericia en un RN, se debe medir la bilirrubina (BST o BTc) lo antes posible (máximo en 6 h). Si no existe indicación de FT, se propone el siguiente esquema de monitorización⁸:

- RN con EG ≥ 38 semanas, clínicamente bien y con un nivel de bilirrubina por debajo del umbral para FT pero dentro de 3 mg/dl de dicho umbral: repetir la medición de bilirrubina al cabo de 18 h para RN con factores de riesgo para hiperbilirrubinemia y al cabo de 24 h si no existen factores de riesgo.
- RN con EG ≥ 38 semanas, clínicamente bien y con un nivel de bilirrubina por debajo del umbral para FT con más de 3 mg/dl de diferencia: no repetir de forma rutinaria la medición de bilirrubina.

Recomendaciones

- En todo RN con ictericia en las primeras 24 h de vida, realizar medición de BTS (recomendación I).
- Solicitar medida de bilirrubina si la ictericia parece excesiva para la edad del niño (recomendación I).
- Todo nivel de bilirrubina debe ser interpretado de acuerdo con la edad del niño en horas^{1,7,24} (recomendación I).

Evaluación del riesgo antes del alta y seguimiento

La combinación de una BTS (interpretada de acuerdo con la edad del niño en horas y extraída antes de las 48 h de edad) con la EG mejora la predicción de una concentración de BTS posterior ≥ 20 mg/dl (nivel de evidencia 2 b)²⁵.

La guía de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) y la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) concluyen que la combinación de una medición precoz de bilirrubina con la evaluación de los factores de riesgo clínico constituye un fuerte predictor para hiperbilirrubinemia, a pesar de la falta de evidencia de que esta estrategia reduzca kernicterus⁵.

Existe controversia respecto a la necesidad de medir de forma universal la bilirrubina en RN que no estén visiblemente ictericos, pero la introducción de un cribado universal de bilirrubina pre-alta puede aumentar los costes, y la calidad de la evidencia para su recomendación es limitada (no existe evidencia de que disminuya la incidencia de kernicterus)⁴.

La identificación precoz de los niños con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa tiene una importancia clave en su prevención. La guía NICE encuentra evidencia en 4 factores de riesgo⁸:

- EG < 38 semanas.
- Hermano previo con ictericia que requirió FT.
- LM exclusiva.
- Ictericia en las primeras 24 h de vida.

En ausencia de enfermedad hemolítica, la EG del RN es el factor de riesgo clínico individual más importante²⁶.

Riesgo según paciente	Horas de vida							
	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	96 h	≥ 120 h
Bajo	9	12	14	15	17	18	20	21
Intermedio	8	10	12	13	15	16	17	18
Alto	6	8	9	11	12	13	14	15

Figura 2 Indicaciones de FT en RN de 35 o más semanas de gestación. Estas indicaciones están basadas en evidencia limitada y los valores reflejados son aproximaciones. Se debería usar FT intensiva cuando la concentración de BTS exceda el valor indicado en la casilla correspondiente (valores expresados en mg/dl). Pacientes de bajo riesgo: EG ≥ 38 semanas y sin patología asociada. Pacientes de riesgo intermedio: EG ≥ 38 + factores de riesgo de neurotoxicidad o 35-37 + 6 sin patología asociada. Pacientes de riesgo alto: 35-37 + 6 con factores de riesgo de neurotoxicidad. Factores de riesgo de neurotoxicidad: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfixia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina < 3 g/dl.

BTS: bilirrubina total sérica; EG: edad gestacional; FT: fototerapia intensiva; G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; RN: recién nacido.

Fuente: modificado de Academia Americana de Pediatría⁷.

La AAP establece también factores de riesgo para neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia⁴, que son usados en la toma de decisiones terapéuticas (fig. 2).

El nomograma de Bhutani et al. (fig. 1) ha sido ampliamente usado para predecir qué niños están o no en riesgo de hiperbilirrubinemia¹². Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que algunos niños con BTc pre-alta en la zona de bajo riesgo o riesgo intermedio-bajo pueden alcanzar un nivel de BTS que requiera FT²⁷.

Recomendaciones

- Se debe llevar a cabo, en todo RN, una evaluación del riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia antes del alta. Esta evaluación es particularmente importante en los niños dados de alta antes de las 72 h de vida⁷ (recomendación I).
- Todos los hospitales deben proporcionar información verbal y escrita a los padres en el momento del alta, que incluya una explicación de la ictericia y cómo debe ser monitorizada⁷ (recomendación I).
- Todos los RN deben ser examinados por un profesional sanitario en los primeros días tras el alta para evaluar su bienestar y la presencia de ictericia. El momento y localización de la evaluación será determinado por la duración de la estancia en la maternidad y la existencia de factores de riesgo para hiperbilirrubinemia⁷ (recomendación I).
- Todo RN dado de alta antes de las 24 h de edad debería ser revisado en las siguientes 24 h (recomendación I).
- Si la concentración de BTS pre-alta no requiere intervención inmediata, se debe registrar su valor, el momento en que es obtenida, y la zona de riesgo, proporcionando una copia a los padres. El seguimiento debe ser individualizado en función de la evaluación del riesgo (recomendación I).
- Una concentración de BTS consistente con riesgo elevado debería conducir a una mayor vigilancia, con seguimiento

en las siguientes 24 a 48 h y un bajo umbral para realizar control de BTS o BTC¹ (recomendación I).

- Para algunos RN dados de alta antes de las 48 h, pueden ser necesarias 2 visitas de seguimiento, la primera entre las 24 y 72 h, y la segunda entre las 72 y 120 h (recomendación I).
- Si no se puede garantizar un adecuado seguimiento en presencia de riesgo elevado, puede ser necesario retrasar el alta hasta que este pueda ser asegurado o haya pasado el período de mayor riesgo (72-96 h) (recomendación I).
- En el caso de isoimmunización, estos pacientes tienen riesgo de anemia severa tardía. Se recomienda control de hemoglobina después de 2 semanas si esta era baja al alta y a las 4 semanas si era normal (nivel de evidencia 5, recomendación I)¹.

Tratamiento

Fototerapia

Disminuye la progresión a hiperbilirrubinemia grave en RN con hiperbilirrubinemia moderada (nivel evidencia 1a)¹.

FT convencional: un grupo único de luces fluorescentes. Es menos eficaz (la intensidad está reducida)¹. Los niveles de irradiación mínima recomendados son 8-12 uW/cm²/nm²⁸.

FT intensiva: implica el uso de altos niveles de radiación en la banda de 430 a 490 nm (generalmente 30 uW/cm²/nm o mayor) aplicada a la mayor área de superficie. Las fuentes de luz más efectivas para FT intensiva son aquellas que usan tubos fluorescentes especiales azules de alta intensidad, o un diodo luminoso especialmente diseñado (fototerapia LED)^{29,30}. También se puede obtener FT intensiva usando 2 unidades de FT convencional o disminuyendo la distancia hasta 10 cm de altura con respecto al RN, excepto con las lámparas halógenas que no pueden ser posicionadas más cerca de lo recomendado por el fabricante. Se recomienda FT intensiva para todos los niños con hiperbilirrubinemia significativa, o con riesgo muy elevado de desarrollarla¹.

Un diodo luminoso de alta intensidad (super LED) ha mostrado proporcionar FT intensiva más eficaz que los tubos fluorescentes especiales azules, siendo un tratamiento de rescate seguro para la hiperbilirrubinemia grave³¹.

Las guías actuales de la AAP para la indicación de FT intensiva en RN de 35 o más semanas (fig. 2)^{4,7} han sido ampliamente adoptadas en muchos países.

La concentración de bilirrubina sérica debería ser evaluada en 2 a 6 h del inicio de la FT¹. Cuando los niveles de bilirrubina estén estables o en descenso, las mediciones se deben repetir cada 6-12 h⁸.

Alimentación durante la FT: la alimentación enteral debe ser continuada. La interrupción de la LM y/o la suplementación con líquidos orales, como parte del tratamiento de la hiperbilirrubinemia, están asociados con una menor duración de la lactancia (nivel de evidencia 2b)^{32,33}; además, el mantenimiento de dicha lactancia con la FT no está asociado con resultados adversos³⁴. Cuando se precise FT intensiva, esta no se debe interrumpir para la alimentación; se debe continuar administrando alimentación enteral, siendo la leche materna extraída el alimento de elección, apoyando la lactancia para que pueda reiniciarse cuando termine el tratamiento⁸.

Riesgo según paciente	Horas de vida					
	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	96 h
Bajo	19	21	22	23	24	25
Intermedio	17	18	19	20	21	23
Alto	15	16	17	18	18	19

Figura 3 Indicaciones de exanguinotransfusión en RN de 35 o más semanas de gestación. Estas indicaciones están basadas en evidencia limitada y los valores reflejados son aproximaciones. Se debe practicar una exanguinotransfusión cuando la concentración de BTS exceda el valor indicado en la casilla correspondiente (valores expresados en mg/dl). Pacientes de bajo riesgo: EG $\geq$ 38 semanas y sin patología asociada. Pacientes de riesgo intermedio: EG $\geq$ 38 + factores de riesgo o 35-37 + 6 sin patología asociada. Pacientes de riesgo alto: 35-37 + 6 con factores de riesgo. Factores de riesgo: enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de G6PD, asfisia, letargia significativa, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina $<$ 3 g/dl. La indicación dentro de las primeras 24 h es incierta y varía en función de las circunstancias clínicas y la respuesta a la fototerapia.

BTS: bilirrubina total sérica; EG: edad gestacional; G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; RN: recién nacido.

Fuente: modificado de Academia Americana de Pediatría⁷.

Recomendaciones

- La FT convencional es una opción si la concentración de BTS es de 2 a 3 mg/dl más baja que el umbral de indicación de FT intensiva¹ (recomendación I).
- Existe la opción de usar manta de fibra óptica aunque sea menos efectiva que la FT convencional y requiera tratamiento más prolongado (nivel evidencia 1a)³⁵. Su ventaja es que permite que el RN sea amamantado sin interrumpir la FT y que no se requieren parches oculares¹.
- Se debe suspender la FT una vez que los niveles de bilirrubina estén por debajo del valor umbral para tratamiento en 2 medidas separadas 6-12 h (nivel de evidencia 1b, recomendación A)^{9,36}.
- La concentración de BTS debería ser medida 12-24 h después de suspender la FT para valorar el rebote de bilirrubina, especialmente en casos de prematuridad o hemólisis, no siendo necesario retrasar el alta hospitalaria para dicho control (nivel de evidencia 4, recomendación I)³⁷.
- La LM debe ser continuada durante la FT (recomendación A)¹. Los niños amamantados no deberían ser rutinariamente suplementados con fórmula, agua o suero glucosado para el tratamiento de la ictericia (nivel de evidencia 1b, recomendación E)^{7,9,33}.
- El aporte adicional de líquidos (vía oral o intravenosa) en RN amamantados debe quedar restringido a aquellos con riesgo elevado de ET (nivel de evidencia 1b, recomendación A)^{1,38}.

Exanguinotransfusión

Las recomendaciones para el tratamiento con ET vienen dadas en la figura 3⁷.

Recomendaciones

- Cuando la concentración de BTS se encuentre por encima del umbral para ET indicado en la [figura 3](#), se debe administrar de forma inmediata FT intensiva y ser derivado a un centro de referencia (recomendación B)¹.
- Todo RN con ictericia y signos clínicos de encefalopatía aguda por bilirrubina debe recibir de forma inmediata una ET, aunque la BTS esté disminuyendo (nivel de evidencia 4, recomendación I)^{1,7,8}.
- Se recomienda suspender la alimentación enteral durante la ET y 6 h desde el fin del procedimiento (nivel de evidencia 5, recomendación I)⁹.

Gammaglobulina

En la enfermedad hemolítica isoimmune, la administración de gammaglobulina inespecífica endovenosa (0,5-1 g/kg en 2-4 h) disminuye la concentración de bilirrubina y la necesidad de ET (nivel de evidencia 1 a)^{1,9,39}.

Recomendaciones

- Se recomienda su administración si la BTS aumenta a un ritmo superior a 0,5 mg/dl/h a pesar de la FT intensiva, o si el nivel de BTS está 2-3 mg/dl por debajo del nivel de ET; si es necesario, puede repetirse en 12 h⁷⁻⁹ (recomendación B)⁷.

Exposición a la luz solar

Aunque la luz solar proporciona suficiente radiación en la banda de 425 a 475 nm para suministrar FT, las dificultades prácticas para exponer de forma segura a un RN al sol evitando la quemadura solar imposibilitan el uso de la luz del sol como herramienta terapéutica segura y no está recomendado⁷. El estudio controlado aleatorizado de Kumar, publicado en 2016, muestra que el uso de la luz solar con filtros especiales podría tener un efecto similar a la FT convencional en RN a término y PT tardío con ictericia leve⁴⁰.

Conclusiones

La identificación de los niños en riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia significativa y la prevención de encefalopatía bilirrubínica continúan siendo prioridades en la salud pública. Mediante la combinación de la EG con el nivel de bilirrubina hora-específico pre-alta se puede, con considerable confianza, cuantificar el riesgo de hiperbilirrubinemia grave en la mayoría de los niños. Realizando un seguimiento apropiado, la mayoría de los casos de kernicterus pueden ser prevenidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Canadian Paediatric Society. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more week's gestation)-Summary. *Paediatr Child Health*. 2007;12:401-18.
2. Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Early discharge of infants and risk of readmission for jaundice. *Pediatrics*. 2015;135:314-21.
3. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101:995-8.
4. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 week's gestation: An update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124:1193-8.
5. Dijk PH, Hulzebos CH. An evidence-based view on hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr*. 2012;101:3-10.
6. Skae MS, Moise J, Clarke P. Is current management of neonatal jaundice evidence based? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ed. 2005;90b:F540.
7. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Jaundice in newborn babies under 28 days. NICE guidelines [CG98]. Published date: May 2010. Last updated: May 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>.
9. Romagnoli C, Barone G, Pratesi S, Raimondi F, Capasso L, Zecca E, et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinemia of newborn infants $\geq$ 35 week's gestational age. *Ital J Pediatr*. 2014;40:11.
10. Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2003;169:207-8.
11. Bertini G, Dani C, Trochin M, Rubaltelli F. Is Breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics*. 2001;107:E41.
12. Maisels MJ. Managing the jaundiced newborn: A persistent challenge. *CMAJ*. 2015;187:335-43.
13. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Breast-feeding frequency during the first 24 hours after birth in full-term neonates. *Pediatrics*. 1990;86:171-5.
14. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:391-4.
15. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr*. 2002;91:203-11.
16. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr*. 2011;100:499-505.
17. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106:E17.
18. Engle W, Jackson GC, Stehel EK, Sendelbach D, Manning MD. Evaluation of a transcutaneous jaundice meter following hospital discharge in term and near-term neonates. *J Perinatol*. 2005;25:486-90.
19. De Luca D, Zecca E, Zuppa AA, Romagnoli C. The joint use of human and electronic eye: Visual assessment of jaundice and transcutaneous bilirubinometry. *Turk J Pediatr*. 2008;50:456-61.
20. Leslie GL, Philips JB, Cassady G. Capillary and venous bilirubin values: Are they really different? *Am J Dis Child*. 1987;141:1199-200.
21. Eidelman AI, Schimmel MS, Algur N, Eylath U. Capillary and venous bilirubin values: There are different — and how! *Am J Dis Child*. 1989;143:642.
22. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109:846-51.

23. Powell JE, Keffler S, Kelly DA, Green A. Population screening for neonatal liver disease: Potential for a community-based programme. *J Med Screen*. 2003;10:112–6.
24. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6–14.
25. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:113–9.
26. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121:e170–9.
27. Maisels MJ, DeRidder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009;29:612–7.
28. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*. 2008;358:920–8.
29. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, Laor A, Vreman HJ, Stevenson DK, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *J Pediatr*. 2000;136:771–4.
30. Kumar P, Murki S, Malik GK, Chawla D, Deorari AK, Karthi N, et al. Light emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: A multi center randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2010;47:131–7.
31. Sherbiny HS, Youssef DM, Sherbini AS, El-Behedy R, Sherief LM. High-intensity light-emitting diode vs fluorescent tubes for intensive phototherapy in neonates. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36:127–37.
32. Kemper K, Forsyth B, McCarthy P. Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child. *Pediatrics*. 1989;84:773–8.
33. Horvath A, Koletzko B, Kalisz M, Szajewska H. The effect of supplemental fluids or feedings during the first days of life on the success and duration of breast-feeding: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:597–8.
34. Martinez JC, Maisels MJ, Otheguy L, Garcia H, Savorani M, Moggi B, et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: A controlled trial of four interventions. *Pediatrics*. 1993;91:470–3.
35. Mills JF, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;1:CD002060.
36. Barak M, Berger I, Dollberg S, Mimouni FB, Mandel D. When should phototherapy be stopped? A pilot study comparing two targets of serum bilirubin concentration. *Acta Paediatr*. 2009;98:277–81.
37. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, Algur N, Bromiker R, Schimmel MS, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: A potential cause of significant hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child*. 2006;91:31–4.
38. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 2005;147:781–5.
39. Gottstein R, Cooke R. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F6–10.
40. Kumar P. Filtered sunlight reduces serum bilirubin levels as effectively as conventional phototherapy in late preterm and term neonates with mild jaundice. *Evid Based Med*. 2016;21:87, <http://dx.doi.org/10.1136/ebmed-2015-110322>.



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social



Guía de práctica clínica del recién nacido sano

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

Guía para profesionales de la salud 2013 - Guía No. 02

Centro Nacional de Investigación en Evidencia
y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de práctica clínica. Del recién nacido: sano - 2013 Guía No. 02

ISBN: 978-958-8838-24-3

Bogotá, Colombia

Abril de 2013

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL "En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social" y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Ministerio de Salud y Protección Social

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muños

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario General



**Departamento Administrativo
de Ciencia, Tecnología e Innovación -
Colciencias**

Carlos Fonseca Zárate

Director General

Paula Marcela Arias Pulgarín

Subdirectora General

Arleys Cuesta Simanca

Secretario General

Alicia Ríos Hurtado

Directora de Redes de Conocimiento

Carlos Caicedo Escobar

Director de Fomento a la Investigación

Vianney Motavita García

*Gestora del Programa de Salud en Ciencia,
Tecnología e Innovación*



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

Subdirector de Evaluación

de Tecnologías en Salud

Iván Darío Flórez Gómez

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Raquel Sofía Amaya Arias

Subdirección de Difusión y Comunicación



Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA



UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
FACULTAD DE MEDICINA



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE NEONATOLOGÍA

Autores y Colaboradores

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Juan Gabriel Ruiz Peláez

Pontificia Universidad Javeriana
Hospital Universitario San Ignacio
Director General de las 6 Guías de
Atención Integral del Recién Nacido
Médico Pediatra y Magister en
Epidemiología Clínica

Rocío Romero Pradilla

Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora General
Médica Pediatra y Fellow de
Neonatología

Adriana Buitrago López

Pontificia Universidad Javeriana
Coordinadora General (hasta
septiembre de 2011)
Enfermera licenciada y candidata a
Maestría en Epidemiología

Catalina Barragán Corrales

Asistente Metodológica y Usuaría
Experta
Pontificia Universidad Javeriana
Médica General

María Adelaida Córdoba Núñez

Asistente Metodológica y Experta
Temática
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Pediatra

EQUIPO TEMÁTICO

Luis Carlos Méndez Córdoba

Líder Temático
Universidad Nacional de Colombia
Médico Neonatólogo

Santiago Currea Guerrero

Experto Temático
Universidad Nacional de Colombia
Médico Neonatólogo

Claudia Alarcón Ávila

Experta Temática
Hospital Militar Central
Médica Neonatóloga

Carolina Ramírez Gil

Experta temática
Hospital Universitario San Ignacio
Médica Pediatra

Equipo Desarrollador

EQUIPO METODOLÓGICO

Claudia Marcela Granados Rugeles

Experto Metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Médica Pediatra y Magister en
Epidemiología Clínica

Álvaro Ruiz Morales

Experto Metodológico
Pontificia Universidad Javeriana
Médico Internista y Magister en
Epidemiología Clínica

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Diego Rosselli Cock

Coordinador

Pontificia Universidad Javeriana

Médico Neurólogo, Magister en

Educación y Magister en Políticas de Salud

Juan David Rueda Pinzón

Asistente

Pontificia Universidad Javeriana

Médico General

EQUIPO DE IMPLEMENTACIÓN

Natalia Sánchez Díaz

Pontificia Universidad Javeriana

Desarrollador

Médica General, Residente de

Psiquiatría y Magister en Salud

Pública Internacional

Andrés Duarte Osorio

Pontificia Universidad Javeriana

Desarrollador

Médico Familiar y candidato a

Maestría en Epidemiología Clínica

BIOESTADÍSTICA

Martín Rondón Sepúlveda

Pontificia Universidad Javeriana

Bioestadística

Estadístico y Magister en

Bioestadística

EQUIPO DE SOPORTE ADMINISTRATIVO

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Gerencia General

Jenny Severiche Báez

Pontificia Universidad Javeriana

Asistente de Gerencia

Marisol Machetá Rico

Pontificia Universidad Javeriana

Asistente de gerencia

EQUIPO DE COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Juan Gabriel Ruiz Peláez

Pontificia Universidad Javeriana

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Juan Carlos Villar Centeno

Fundación Cardioinfantil

Ana María De la Hoz Bradford

Pontificia Universidad Javeriana

Rocío Romero Pradilla

Pontificia Universidad Javeriana

EQUIPO DE COORDINACIÓN GENERAL ALIANZA CINETS

Carlos Gómez Restrepo

Pontificia Universidad Javeriana

Rodrigo Pardo Turriago

Universidad Nacional de Colombia

Luz Helena Lugo Agudelo

Universidad de Antioquia

REVISORES EXTERNOS

Anggie Ramírez Moreira

Investigadora Asociada

*Fundación IHCAI y Red Cochrane
Regional de América Central y el*

Caribe

Contenido

11	1. Introducción
13	2. Alcance y objetivos de la guía
13	2.1. Tipo de Guía y Alcance
13	2.2. Propósitos
14	2.3. Objetivos
15	2.4. Población
15	2.5. Usuarios
15	2.6. Ámbito asistencial
16	3. Metodología
19	4. Recomendaciones
19	4.1. Tópico 1. Detección de pacientes con factores de riesgo, anticipación y preparación materna
20	4.2. Tópico 2. Atención del niño en sala de partos
23	4.3. Tópico 3. Manejo materno-neonatal del posparto inmediato: separación versus no separación, contacto piel a piel temprano, vigilancia de la transición al lado de la madre
30	4.4. Tópico 4. Alimentación neonatal. Iniciación y aseguramiento de la lactancia, técnicas y soporte. Alternativas. Prácticas hospitalarias adversas a la lactancia. Falsas contraindicaciones. Uso de vitaminas

38	4.5. Tópico 5. Cuidados generales del recién nacido durante la transición mediata, profilaxis específicas: enfermedad hemorrágica del recién nacido, profilaxis oftálmica
41	4.6. Tópico 6. Inmunizaciones neonatales
41	4.7. Tópico 7. Detección y manejo de problemas de la transición: Ictericia
44	4.8. Tópico 8. Tamización de displasia de caderas
45	4.9. Tópico 9. Políticas de egreso hospitalario
50	5. Referencias Bibliográficas

1. Introducción

El nacimiento es un evento vital universal en el que el feto transita desde la vida intrauterina a una existencia independiente y se debe enfrentar a una serie de acontecimientos fisiológicos que ponen a prueba su capacidad de adaptación saludable. La atención en salud del proceso del nacimiento busca vigilar y asistir la transición de la vida intrauterina a la vida extrauterina, anticipando la aparición de problemas, implementando acciones correctivas y detectando oportunamente desviaciones de lo normal, dificultades de adaptación y enfermedades incidentales. Además se busca promover y asegurar una alimentación adecuada y óptima y un proceso sano de vinculación y apego con su madre. En el período neonatal se continúan los procesos de guía anticipatoria, promoción de la salud y prevención primaria y secundaria que idealmente habían empezado desde los cuidados prenatales.

Un 90% de los recién nacidos (RN) hace la transición de la vida intrauterina a la extrauterina sin ninguna dificultad, requiriendo poca o ninguna asistencia para iniciar una respiración espontánea y regular. Aproximadamente el 10% de los recién nacidos requiere de algún tipo de asistencia y cerca del 1% necesita una reanimación avanzada para sobrevivir. Estos porcentajes son mayores en los recién nacidos pre término.

Hay apreciable cantidad de variabilidad en muchos de los aspectos de estructura y proceso de la atención del recién nacido sano, que requieren de una estandarización mediante recomendaciones basadas en evidencia y parámetros de práctica clínica.

Una adecuada atención del período de transición de la vida intrauterina a la extrauterina no se limita a la atención en sala de partos y al egreso hospitalario, debe cubrir también tópicos importantes de vigilancia, anticipación, manejo del estrés, aseguramiento de la lactancia y apoyo médico y emocional a la familia donde ha ocurrido el nacimiento. Esta atención se da en el contexto de un sistema de prestación de servicios de salud que impone restricciones a la acción de los profesionales, limita el tiempo de interacción con las familias durante la estancia hospitalaria posparto y con políticas de egreso posparto cada vez más temprano que dificultan una adecuada asistencia al período de transición mediato y tardío.

Hay variabilidad significativa en muchos de los aspectos de estructura y proceso de la atención del recién nacido sano, que requieren de una estandarización mediante normas y recomendaciones basadas en evidencia. De los aspectos estructurales es necesario estandarizar niveles de atención y procesos de remisión de madre gestante o de recién nacido, estandarización del nivel profesional, el entrenamiento y el desempeño del personal de salud que atiende el parto y al recién nacido, existencia y uso de protocolos de vigilancia y conducción de la transición y de reanimación, dotación mínima de la sala de partos, políticas de no separación de madre e hijo, vigilancia y asistencia de la transición mediata y políticas de egreso hospitalario.

Los procesos asistenciales específicos también necesitan ser estandarizados mediante la formulación de recomendaciones específicas basadas en evidencia: atención del niño en sala de partos, historia clínica y examen físico neonatal inmediato, promoción de salud y prevención primaria (profilaxis e inmunizaciones), vigilancia de la transición (hipoglicemia, hipotermia, ictericia, hidratación, tolerancia a la alimentación, movimiento intestinal, diuresis, etc.), facilitación de proceso de vínculo y apego (“attachment” y “bonding”), y puericultura.

2. Alcance y objetivos de la guía

2.1. Tipo de Guía y Alcance

Se trata de una guía de atención del recién nacido sano. Los aspectos de interés para la presente guía se enumeran en el aparte de objetivos específicos (tópicos). Las recomendaciones cubren aspectos involucrados en la atención de recién nacidos sanos que demandan servicios desde el momento del nacimiento y su cuidado en sala de partos hasta el egreso hospitalario. Cubre algunos aspectos específicos de promoción de salud y prevención primaria o pero no de rehabilitación ni atención de la madre gestante ni el proceso de atención del parto por parte del obstetra. Se trata de una guía prescriptiva (recomienda) y no normativa.

2.2. Propósitos

- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los recién nacidos con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico del recién nacido con sospecha o confirmación de sepsis neonatal temprana.
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención del recién nacido basada en evidencia.

2.3. Objetivos

Realizar un diagnóstico metodológico y de contenidos de las principales guías de manejo de recién nacido sano.

Ensamblar una fuerza de tarea integrada por expertos metodológicos y de contenido, usuarios (clínicos –médicos y no médicos- a quienes van dirigidas las recomendaciones), representantes de la población blanco (padres de niños prematuros), academia (a través de la vinculación de expertos metodológicos y temáticos vinculados a las universidades del consorcio) y sociedades científicas relevantes como las de Pediatría y Neonatología (expertos metodológicos y de contenido), para el desarrollo de la guía.

Adoptar, adaptar y/o desarrollar grupos de recomendaciones basadas en evidencia (Guías de Práctica Clínica) acerca de los siguientes tópicos relacionados con la atención integral del recién nacido sano:

- Tópico 1. Detección de pacientes con riesgo, anticipación y preparación materna
- Tópico 2. Atención del niño en sala de partos
- Tópico 3. Manejo materno-neonatal del posparto inmediato: separación versus no separación, contacto piel a piel temprano, vigilancia de la transición al lado de la madre.
- Tópico 4. Alimentación neonatal. Iniciación y aseguramiento de la lactancia, técnicas y soporte. Alternativas. Prácticas hospitalarias adversas a la lactancia. Falsas contraindicaciones. Uso de vitaminas
- Tópico 5. Cuidados generales del recién nacido durante la transición mediata, profilaxis específicas: enfermedad hemorrágica del recién nacido, profilaxis oftálmica.
- Tópico 6. Inmunizaciones neonatales
- Tópico 7. Paraclínicos en el RNS
- Tópico 8. Tamizaje de displasia de caderas
- Tópico 9. Políticas de egreso hospitalario.

2.4. Población

Las recomendaciones van dirigidas al manejo del recién nacido (RN) sano y a término o con problemas menores de transición (no incluye grupos poblacionales de pacientes prematuros, con factores de riesgo o con complicaciones) durante su transición inmediata y mediata temprana a la vida extrauterina.

2.5. Usuarios

Personal clínico asistencial que brinda cuidados al recién nacido atendido u hospitalizado en los niveles I II y III de atención. Esto incluye a médicos generales, pediatras, neonatólogos, enfermeros licenciados, y personal clínico adicional implicado en el manejo hospitalario. Las recomendaciones no van dirigidas a sub-especialistas pediatras pero si deben modelar las políticas de manejo.

2.6. Ámbito asistencial

La guía hace recomendaciones para el manejo del recién nacido sano y a término (sin factores de riesgo) en instituciones hospitalarias de nivel I II y III. En los casos de que el recién nacido nazca en una institución de nivel I y desarrolle complicaciones, debe ser remitido de forma apropiada a un nivel de complejidad superior. La complejidad de la estabilización y transporte adecuado al nivel de atención apropiado es lo suficientemente elevada como para ameritar la realización de guías específicas e independientes.

3. Metodología

La presente guía es el resultado de un proceso de investigación integradora realizada para generar recomendaciones basadas en evidencia. En su desarrollo se siguieron los pasos propuestos en el documento “Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano”(1), y se hicieron modificaciones y adaptaciones que se explican en el reporte extenso.

En esencia, cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado de la salud de interés de la Guía. Las preguntas se plantean a propósito de cada punto en el proceso de atención en salud en el que el usuario de la guía y su paciente (o su familia) tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para responder cada pregunta, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica que incluye búsqueda, selección, recuperación, extracción de información, apreciación crítica y elaboración de tablas de evidencia. El producto de la revisión se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, siguiendo fundamentalmente la metodología propuesta por el grupo GRADE(2).

Para mantener la coherencia del texto de cada guía, también se incluyeron afirmaciones sobre manejos específicos, que son ampliamente aceptadas por la comunidad científica y que no requerían de búsqueda de evidencia empírica y soporte de la recomendación. Estas afirmaciones se identificaron como “Puntos de Buena Práctica”. Los desarrolladores decidían si una afirmación aparentemente autoevidente era un Punto de Buena Práctica o era una recomendación que requería del soporte de evidencia empírica, ayudados por una prueba lógica sencilla. Se hacía el ejercicio de plantear como recomendación lo contrario de la afirmación propuesta como punto de buena práctica, y si era evidente que era no sostenible o absurda, esa apreciación ayudaba a confirmar que se trataba de un punto de buena práctica.

Por ejemplo, la vigilancia de los signos vitales y de la temperatura durante la transición mediata del prematuro estable se consideró que era un punto de buena práctica que no requería ser respaldado por evidencia empírica de su conveniencia. La afirmación “No se debe vigilar la temperatura o los signos vitales de un prematuro estable, durante la fase de transición mediata a la vida extrauterina” resulta claramente absurda e inapropiada, lo que ayudó a los desarrolladores a confirmar

que prescribir la vigilancia de la temperatura es un punto de buena práctica y no una recomendación que deba fundamentarse en evidencia empírica o en consenso de expertos.

El equipo desarrollador de la guía es un grupo multidisciplinario integrado por 4 subgrupos: a) expertos metodológicos, b) expertos de contenido (académicos de las universidades participantes y especialistas miembros de las sociedades científicas pertinentes -Pediatria y Neonatología-), c) representantes de los usuarios y d) representantes de los pacientes. Cada subgrupo desarrolló tareas específicas de acuerdo con su área de conocimiento o experiencia.

Los integrantes del equipo recibieron capacitación básica en la elaboración de guías, y estandarización de definiciones, conceptos y métodos de generación de recomendaciones, por parte de los expertos metodológicos vinculados al proyecto.

A continuación se procedió a refinar y validar las preguntas clínicas objeto de la guía. El núcleo de expertos metodológicos hizo revisiones sistemáticas de la evidencia disponible. Para cada pregunta se seguía un proceso jerarquizado de búsqueda de evidencia. En primer lugar se buscaban Guías basadas en evidencia que contestaran adecuadamente la pregunta de interés. Si no había guías directamente relevantes o si no satisfacían los requisitos mínimos de calidad, se procedía a buscar revisiones sistemáticas. En caso de ser insatisfactorias, se pasaba a estudios individuales con el mejor diseño posible de acuerdo a cada tipo de pregunta. En ausencia de investigación primaria se recurría a raciocinio fisiopatológico y opiniones de expertos.

En el caso de identificarse guías potencialmente útiles, se contemplaba realizar una adaptación estandarizada (metodología ADAPTE(3) modificada de acuerdo con la propuesta del grupo de Nueva Zelanda(4)). De lo contrario, se procedía a generar recomendaciones de novo. Para cada recomendación de novo se realizó una síntesis de la evidencia, se elaboraron perfiles y resúmenes de evidencia según la metodología GRADE(5;6) y se formularon las recomendaciones basadas en evidencia.

Los resultados de cada etapa (formulación de preguntas y generación de recomendaciones), se sometieron a procesos de socialización y legitimación por pares y la comunidad.

En la etapa de formulación de preguntas, el resultado del trabajo del grupo desarrollador fue debatido en un foro público al que asistieron representantes del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social y Colciencias), de la Academia (programas de formación de pregrado y posgrado de Medicina y otras ciencias de la salud), de las asociaciones profesionales, y de agremiaciones y grupos de soporte

de pacientes. Previo al debate se publicó el texto de las preguntas en la página web del Ministerio de Salud y se recibieron preguntas y sugerencias.

En paralelo se desarrollaron grupos focales integrados por los miembros del equipo desarrollador que actuaban en representación de usuarios (médicos, enfermeras y otras profesiones de la salud) y por pacientes (padres de recién nacidos hospitalizados, asociaciones de pacientes pediátricos con problemas específicos). Se les pidió su opinión acerca de la relevancia y claridad de las preguntas y se exploró hasta donde coincidían con las expectativas y valores de usuarios y pacientes. El proceso se documentó (videgrabaciones, grabaciones de voz, apuntes de campo) y se transcribió rigurosamente y las actas finales fueron aprobadas por los participantes. Además se les solicitó que, utilizando la metodología de GRADE para priorización de los desenlaces, realizaran un ordenamiento y priorización en tres categorías: desenlaces críticos, importantes y no críticos no importantes. Se utilizó una técnica formal de consenso llamada grupos nominales que reduce el riesgo de sesgos.

En la etapa de generación de recomendaciones se cumplieron tres pasos para asegurar la participación apropiada de todos los actores: a) generación de recomendación basada en evidencia, formulada por los expertos metodológicos y de contenidos, b) debate amplio en foro abierto (participaron todas las partes interesadas, aún con conflictos de interés), precedida por una publicación en la página web del Ministerio de Salud y usando los lineamientos metodológicos de las Conferencias de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los EUA; y c) Talleres de validación de las versiones finales de las recomendaciones, adelantados con grupos extensos de usuarios (más de 30 participantes), asociaciones profesionales y grupos asistenciales de la salud no médicos, padres de pacientes, agremiaciones y grupos de soporte de pacientes y público en general.

Todos los integrantes formales del grupo desarrollador hicieron una declaración explícita de potenciales conflictos de interés, que fue utilizada para decidir el alcance de su participación: plena en todas las recomendaciones, o restringida según el conflicto específico. En conflictos parciales o indirectos, el participante podía opinar pero no contribuir al consenso y en conflictos directos se abstenía de participar en cualquier aspecto de la generación de la recomendación afectada.

4. Recomendaciones

4.1. Tópico 1. Detección de pacientes con factores de riesgo, anticipación y preparación materna

4.1.1. Pregunta 1

4.1.1.1. Pregunta

¿Cuáles antecedentes deben explorarse en la historia antenatal para anticipar e identificar condiciones de riesgo para el recién nacido?

4.1.1.2. Respuesta basada en la evidencia

Algunas guías de práctica clínica proponen un listado de antecedentes que debe incluir la historia antenatal. El GDG propone una lista de chequeo utilizando como insumo dichas guías de práctica clínica.

Calidad de la Evidencia:
Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos

4.1.1.3. Recomendación

1. Se recomienda realizar una historia clínica dirigida a la identificación de factores de riesgo en el recién nacido.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.1.1.4. Punto de buena práctica

1.A. La historia clínica se debe realizar antes del nacimiento del recién nacido con el fin identificar factores y antecedentes que permitan preparar el equipo e insumos necesarios para la atención adecuada en sala de partos.

4.2. Tópico 2. Atención del niño en sala de partos

4.2.1. Pregunta 2

4.2.1.1. Pregunta

En el recién nacido sano sin factores de riesgo y que cursa con una adaptación espontánea durante su transición inmediata a la vida extrauterina, ¿a qué altura con respecto al introito materno debe mantenerse durante el lapso de espera hasta ligar el cordón umbilical, con el fin de facilitar una transfusión placentaria adecuada y prevenir anemia?

4.2.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No se encontró evidencia sobre cuál debe ser la posición del recién nacido antes del pinzamiento del cordón umbilical.

4.2.1.3. Recomendación

2. Ante la ausencia de evidencia el grupo de expertos decide no hacer una recomendación.

4.2.2. Pregunta 3

4.2.2.1. Pregunta

¿Cuál es el mejor momento para realizar el pinzamiento del cordón umbilical en recién nacidos sin factores de riesgo?

4.2.2.2. Respuesta basada en la evidencia

Se encontró evidencia que muestra que el pinzamiento tardío reduce la incidencia de anemia en el recién nacido pero aumenta la necesidad de administrar fototerapia.

Calidad de la evidencia:
Muy baja

4.2.2.3. Recomendación

3. En recién nacidos a término y sin factores de riesgo se recomienda pinzamiento tardío del cordón umbilical. El pinzamiento tardío debe hacerse después del segundo o tercer minuto de vida o hasta cuando el cordón umbilical deje de pulsar.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.2.3. Pregunta 4

4.2.3.1. Pregunta

¿Cuál es la secuencia de atención del recién nacido sin factores de riesgo?

4.2.3.2. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia proveniente de estudios clínicos comparativos. Hay consensos de expertos (AAP, CPS, NICE) que coinciden en aspectos básicos

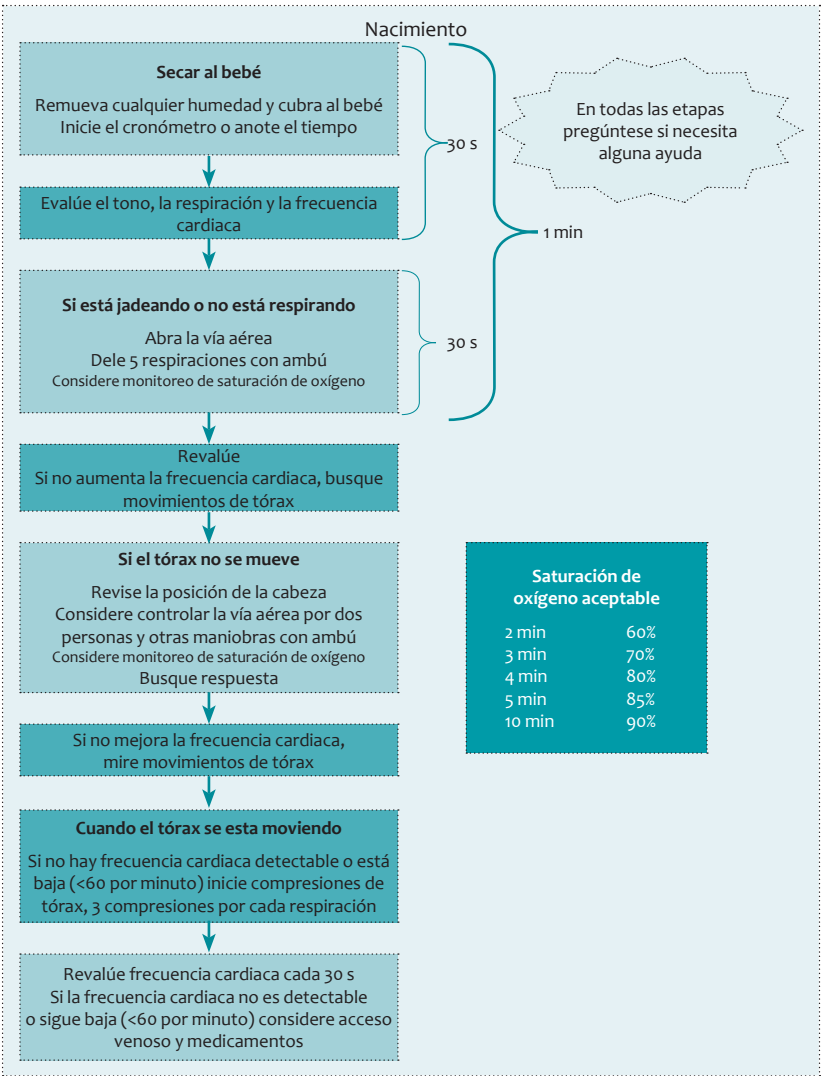
Calidad de la Evidencia: Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos

4.2.3.3. Recomendación

4. En recién nacidos sanos, sin factores de riesgo, se recomienda la siguiente secuencia de apoyo de atención.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4. Recomendaciones



4.2.4. Pregunta 5

4.2.4.1. Pregunta

¿Está indicado el uso de succión nasal en recién nacidos sin factores de riesgo y con adaptación espontánea?

4.2.4.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de que el uso de succión de la vía aérea en recién nacidos sin factores de riesgo no presenta beneficios.

Calidad de la evidencia:
Moderada

4.2.4.3. Recomendación

5. En recién nacidos sin factores de riesgo, vigorosos quienes tengan la vía aérea permeable se recomienda NO hacer succión de la vía aérea superior, en particular no hacer succión nasal.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

4.3. Tópico 3. Manejo materno-neonatal del posparto inmediato: separación versus no separación, contacto piel a piel temprano, vigilancia de la transición al lado de la madre

4.3.1. Pregunta 6

4.3.1.1. Pregunta

¿Cuándo y cómo se valora la reactividad del recién nacido?

4.3.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia adecuada que valide la escala de Apgar como factor pronóstico para los recién nacidos. No hay evidencia de buena calidad que evidencie la relación entre el puntaje de Apgar y los desenlaces a largo plazo. Sin embargo no existe ningún riesgo potencial para los recién

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos

nacidos que sean sometidos a esta escala y es de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas a corto plazo. Los consensos de expertos sobre reanimación neonatal son claros en especificar que el clínico que atiende la adaptación neonatal no debe esperar hasta la valoración de los criterios de la escala de Apgar al primer minuto para guiar las actividades de reanimación.

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos

4.3.1.3. Recomendación

6. Se recomienda valorar la vitalidad y reactividad del recién nacido a término con la escala de Apgar al minuto y a los 5 minutos, para describir de forma estandarizada la vitalidad del recién nacido. La escala de Apgar no se emplea para guiar la reanimación (ver recomendación 4).

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.3.2. Pregunta 7

4.3.2.1. Pregunta

¿Cómo y cuándo se valora si hay dificultad respiratoria?

4.3.2.2. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia que evalúe la validez de la escala de Silverman-Anderson para la valoración de la dificultad respiratoria en recién nacidos. No hay evidencia disponible que refleje la asociación entre la escala de Silverman-Anderson y consecuencias a corto o largo plazo en recién nacidos.

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos

4.3.2.3. Recomendación

7. Se recomienda realizar valoración de la dificultad respiratoria en recién nacidos sin factores de riesgo a los 10 minutos utilizando los criterios de la escala de Silverman-Anderson.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.3.3. Pregunta 8

4.3.3.1. Pregunta

¿Cómo y cuándo se realiza el examen del recién nacido?

4.3.3.2. Respuesta basada en evidencia y recomendación

8. Se recomienda realizar un examen físico exhaustivo a todo recién nacido antes del egreso de la institución siguiendo una lista de chequeo. Este examen incluye los elementos del examen físico estandarizado para búsqueda de anomalía congénita (EFIS) según se describe en la GAI para detección de anomalía congénita.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Nota: La siguiente descripción se refiere a aspectos prácticos y logísticos del examen físico neonatal:

Se debe iniciar la recolección de información sobre los antecedentes maternos idealmente antes del parto y completar la información pendiente después del nacimiento del recién nacido.

La realización del examen físico inicial (breve) se debe hacer durante los primeros minutos de vida (idealmente en los primeros 50 minutos de vida) y durante el contacto piel a piel con la madre. Este examen busca evaluar la adecuada transición del recién nacido a la vida extrauterina, identificar el género, detectar tempranamente anomalías congénitas y ofrecer información inicial del estado del recién nacido a los padres.

Respecto al examen físico detallado:

El examen físico detallado se debe realizar después de las primeras 24 horas de vida o antes del egreso (lo que ocurra primero) y considerar el uso de una lista de chequeo en todos los casos para asegurar una evaluación exhaustiva por sistemas. La idea de realizar el examen detallado después de las 24 horas es para asegurar tiempo suficiente que permita evaluar si el recién nacido ha orinado, pasado meconio y si está tolerando la alimentación y poder realizar la búsqueda sistemática de anomalía congénita (herramienta EFIS de la GAI de anomalía congénita).

El lugar en donde se realice el examen físico detallado debe tener una temperatura adecuada y ofrecer privacidad a la madre y al recién nacido. Antes de proceder con el examen se debe verificar que el recién nacido esté adecuadamente identificado.

El médico encargado de evaluar al recién nacido debe estar debidamente entrenado, capaz de reconocer los signos físicos normales en el RN sano, reconocer las variantes de lo normal y remitir oportunamente al recién nacido que requiera atención especializada.

El médico debe preparar el equipo necesario antes de realizar el examen (lámpara de calor radiante, estetoscopio, oftalmoscopio, infantómetro, cinta métrica y balanza para recién nacidos).

Se recomienda revisar primero los antecedentes maternos y del recién nacido, así como los signos vitales y medidas antropométricas antes de iniciar el examen físico del recién nacido.

Durante la realización del examen físico detallado se debe realizar de forma sistemática para evitar olvidar revisar algún sistema (se recomienda empezar de la cabeza a los pies y de adelante hacia atrás).

Se deben incluir a los padres del recién nacido y comentar con ellos los hallazgos durante el examen del recién nacido. Durante este periodo de tiempo se puede además identificar preguntas que ellos tengan, realizar consejería del cuidado del recién nacido, enseñarles sobre signos de alarma e identificar si existe suficiente apoyo familiar o problemas sociales que puedan intervenir con el adecuado cuidado del recién nacido.

Se debe además ofrecer información a los padres de lugares a donde acudir en caso que la madre requiera ayuda debido a depresión post-parto o evidencia de abuso intrafamiliar.

Así mismo ofrecer a los padres indicaciones sobre la visita de seguimiento, tamizaciones y en caso que se requiera evaluación por especialista referir oportunamente.

4.3.4. Pregunta 9

4.3.4.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo está indicado el contacto piel a piel apenas nacen?

4.3.4.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de que el contacto piel a piel inmediato ofrece beneficios como el aumento en la probabilidad de éxito temprano (hasta los 3 meses) en la lactancia materna y mejor y más temprano establecimiento del vínculo madre-hijo. Si el procedimiento es adecuadamente realizado no hay riesgo de distermia. Hay reportes de muerte de neonatos a término mantenidos en contacto piel a piel en el postparto mediato (primeros minutos a primeras horas), pero no hay comparación con el riesgo basal de muerte súbita en el período neonatal inmediato con prácticas de cuidado que no incluyen el contacto piel a piel postparto. Las muertes reportadas ocurrieron siempre en sitios donde no había supervisión por parte de personal de salud mientras la madre y el hijo estaban en piel a piel en sala de partos o de recuperación.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.3.4.3. Recomendación

9. En recién nacido a término sin factores de riesgo y nacido por parto vaginal se recomienda el contacto piel a piel temprano iniciado como parte de la atención en sala de partos del recién nacido en adaptación espontánea, con el fin de iniciar un proceso de vinculación extrauterina temprano y adecuado y favorecer el establecimiento de la lactancia materna. Se debe seguir un protocolo estricto y detallado y asegurar la vigilancia adecuada por parte de personal de salud debidamente entrenado de la diada madre hijo durante la posición piel a piel en sala de recuperación para evitar eventos que pongan en riesgo la vida del recién nacido (muerte súbita y eventos agudos cercanos a muerte súbita).

Recomendación débil a favor de la intervención

4.3.5. Pregunta 10

4.3.5.1. Pregunta

¿El inicio de la lactancia materna en la primera hora de vida y antes de terminar los procedimientos obstétricos favorece el éxito de la lactancia humana y disminuye la morbilidad neonatal?

4.3.5.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia clínica o epidemiológica de buena calidad que asocie la iniciación de la lactancia materna en la primera hora y cambios en la morbilidad neonatal. El raciocinio fisiológico, los estudios de casos, observaciones antropológicas y estudios de otras especies de mamíferos incluidos primates sugieren que la iniciación de la lactancia materna en el postparto inmediato es una conducta habitual de los mamíferos (incluido el hombre) y que está en la cadena de eventos que llevan a una vinculación adecuada y al establecimiento de lactancia materna exitosa.

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación basada en opinión de expertos

4.3.5.3. Recomendación

10. Se recomienda iniciar lactancia materna durante el contacto piel a piel siempre y cuando la madre esté en condiciones de hacerlo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.3.6. Pregunta 11

4.3.6.1. Pregunta

¿Se debe suspender el contacto piel a piel para realizar la secuencia de apoyo de adaptación espontánea, la aplicación de vitamina K1 y el antibiótico oftálmico?

4.3.6.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia científica que sustente la necesidad de administrar profilaxis oftálmica o vitamina K en el postparto inmediato o que diferir su admi-

nistración hasta después de las primeras horas postparto implique riesgos para el recién nacido o disminución de la efectividad de cualquiera de estas intervenciones. No hay evidencia científica que apoye la necesidad de administrar baños (de hecho aumentan riesgos de hipotermia) u otras prácticas que interrumpan el contacto temprano piel a piel entre la madre y su recién nacido.

Calidad de la evidencia (en favor de interrumpir el contacto piel a piel): Muy baja

4.3.6.3. Recomendación

11. Se recomienda que los procedimientos de rutina en el recién nacido que interrumpen el contacto piel a piel (aplicación de vitamina K, peso, talla, examen físico inicial, profilaxis oftálmica) se aplacen entre 60 y 90 minutos, de forma que no interrumpan el período temprano de contacto piel a piel entre la madre y su recién nacido a término y aparentemente sano.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.3.7. Pregunta 12

4.3.7.1. Pregunta

¿Con qué instrumento se debe identificar a un recién nacido, que información debe incluir y en qué momento se debe colocar la identificación?

4.3.7.2. Respuesta basada en evidencia

No aplica. Hay razones de sentido común y razones legales por las cuales debe identificarse correctamente a todo recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

4.3.7.3. Punto de buena práctica

12. Se recomienda colocar a todo recién nacido lo más temprano posible después del nacimiento una marquilla debidamente asegurada, colocada en un lugar visible escrita con tinta indeleble, sin tachaduras o enmendaduras, con la siguiente información de identificación:

NOMBRE DE LA MADRE: FECHA Y HORA DE NACIMIENTO:

GEMELO NO. (EN CASO DE GESTACIONES MÚLTIPLES)

SEXO:

DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN DE LA MADRE:

Nota: Las siguientes anotaciones aclaran puntos específicos del proceso de identificación del RN en sala de partos.

La marquilla debe colocarse en presencia de la madre y con tinta indeleble y la información en la misma debe verificarse con la madre o familiar

El instrumento debe ser una manilla o pulsera que debe tener las siguientes características:

- El diseño de la pulsera o manilla debe permitir que haya suficiente espacio para incluir toda la información necesaria.
- El cierre debe ser irreversible, solo extraíble e intercambiable al cortar y dañar el instrumento.
- Debe ser de un material, suave, blando y deformable pero resistente, inerte y que no genere reacción local ni heridas en la piel.

4.4. Tópico 4. Alimentación neonatal. Iniciación y aseguramiento de la lactancia, técnicas y soporte. Alternativas. Prácticas hospitalarias adversas a la lactancia. Falsas contraindicaciones. Uso de vitaminas

4.4.1. Pregunta 13

4.4.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo cuáles son los beneficios de la alimentación con leche humana?

4.4.1.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia clara y contundente sobre los beneficios de la lactancia materna en el recién nacido como la disminución en la incidencia de mortalidad por enfermedad diarreica aguda y por otras causas infecciosas, igualmente disminución en la incidencia de otitis media aguda, enfermedad diarreica aguda, dermatitis atópica, obesidad, hospitalización por infecciones respiratorias y asma. En la madre se ha demostrado que la lactancia materna disminuye el riesgo de cáncer de seno, cáncer de ovario y diabetes tipo II.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.4.1.3. Recomendación

13. Se recomienda que el recién nacido reciba lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, después de la introducción de alimentos complementarios, la alimentación con leche materna debe continuar hasta terminar el primer año de vida y más adelante, si la madre así lo desea.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.4.2. Pregunta 14

4.4.2.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo cuáles son las contraindicaciones reales para lactancia materna?

4.4.2.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia observacional sobre casos especiales que representan condiciones riesgosas durante la lactancia materna y en estos casos debe suspenderse temporal o definitivamente la lactancia materna. La Organización Mundial de la Salud preparó un documento (lactancia y medicación materna, ver anexo) que lista las precauciones y

Calidad de la evidencia:
Muy baja

contraindicaciones para la lactancia relacionadas con la administración de medicamentos a la madre lactante.

4.4.2.3. Recomendación

14.A. Se recomienda suspender la lactancia materna en los siguientes casos:

Recomendación fuerte a favor de la intervención (suspensión de la lactancia materna en las situaciones especiales descritas)

- Tratamiento de la madre lactante con medicamentos contra el cáncer o con sustancias radioactivas. Una lista de las medicaciones que obligan a suspender la lactancia incluye: Amiodarona, quimioterapéuticos, drogas sicoactivas, ergotamina, bromocriptina, dosis altas de povidona y soluciones yodadas, metotrexate, litio, radioisótopos y tetraciclinas.
- Madre con infección por VIH, sarampión, parotiditis, rubeola, TBC o varicela.
- Sospecha de galactosemia en el recién nacido.

14.B. Se recomienda NO SUSPENDER la lactancia materna cuando se usan los siguientes medicamentos a dosis habituales pero debe observarse siempre al recién nacido:

Recomendación fuerte en contra de la intervención (suspensión de la lactancia materna)

- Analgésicos: acetaminofén, ácido acetil salicílico e Ibuprofeno y dosis ocasionales morfina.
- Antibióticos: Ampicilina, Amoxicilina, oxacilina y otras penicilina, Eritromicina. Medicamentos Antituberculosos y anti leprosos. Medicamentos antipalúdicos (excepto mefloquina y en Fansidar). Antihelmínticos y antifúngicos
- Broncodilatadores como el salbutamol, corticoides, antihistamínicos, Antiácidos.
- Medicamentos para la diabetes y antihipertensivos
- Suplementos nutricionales de Yodo, hierro y vitaminas

4.4.3. Pregunta 15

4.4.3.1. Pregunta

¿En recién nacidos con antecedentes familiares de alergias, la administración de análogos de la leche (fórmulas lácteas) previene el desarrollo de alergias?

4.4.3.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia muestra que no existe disminución del riesgo de alergias (asma, alergia a la leche de vaca, rinitis) en recién nacidos con antecedentes familiares de alergia quienes reciben alimentación con leches hidrolizadas, igualmente no se encontró beneficio con el uso de la leche de soya.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.4.3.3. Recomendación

15.A. Se recomienda alimentación con leche materna en recién nacidos a término y con antecedentes de alergia en familiares en primer grado, para garantizar una nutrición adecuada sin incrementar el riesgo de desarrollo de alergias.

Recomendación fuerte en favor de la intervención

15.B. Se recomienda NO administrar fórmulas (lácteas, hidrolizados de proteína de origen animal) extensamente hidrolizadas ni parcialmente hidrolizadas ni análogos de la leche a base de soya en recién nacidos a término y con antecedentes de alergia en familiares en primer grado, como sustitución o suplementación de la lactancia materna exclusiva, para prevenir la aparición de alergias.

Recomendación fuerte en contra de la intervención (uso de leches hidrolizadas para la prevención de alergias)

4.4.4. Pregunta 16

4.4.4.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo, administrar leche materna a libre demanda tiene ventajas comparado con la administración por horario?

4.4.4.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia que sugiere que la lactancia materna a libre demanda es beneficiosa tanto para la madre como para el recién nacido.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.4.4.3. Recomendación

16. En el recién nacido a término y sano se recomienda lactancia materna a libre demanda, sin horario y sin restricción. Si esta es llevada a cabo adecuadamente, debe haber entre 8 y 12 amamantadas al día (24 horas).

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.4.5. Pregunta 17

4.4.5.1. Pregunta

¿En recién nacido sin factores de riesgo, cómo se verifica que la técnica de amamantamiento está siendo efectiva?

4.4.5.2. Respuesta basada en la evidencia

Hay guías de práctica clínica que recomiendan el uso de listado de chequeo para verificar la técnica de amamantamiento.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.4.5.3. Recomendación

17. Se recomienda verificar la técnica de amamantamiento antes del egreso de la madre y el hijo por medio de una persona experta en lactancia que evalúe el proceso de forma presencial (observando un episodio de amamantamiento) y que incluya

Recomendación fuerte a favor de la intervención

en una lista de chequeo: educación a la madre, técnica de lactancia y seguimiento por consulta externa. Cada institución debe tener un protocolo detallado y estandarizado de verificación y aseguramiento de amamantamiento.

Nota: A continuación se describen los contenidos y algunos aspectos prácticos de un proceso estandarizado de verificación de lactancia materna que pueden usarse como base para hacer protocolos institucionales específicos.

La educación sobre lactancia materna a la madre y a sus acompañantes debe iniciarse antes del nacimiento del niño. La educación incluye los beneficios, técnica de amamantamiento adecuada y cómo prevenir complicaciones.

Técnica de lactancia:

La madre debe tener una posición cómoda donde tenga dónde apoyar sus brazos, codos y piernas, que no tenga que doblar su espalda para recibir este apoyo.

La posición del recién nacido debe ser inclinada, con el abdomen contra el abdomen de la madre y la cabeza alineada con el tronco. Los indicadores de un buen agarre son: Boca bien abierta, la boca cubre menor porción de la areola debajo de la barbilla y mayor porción de areola arriba del pezón, la barbilla debe tocar el pecho, el labio inferior debe quedar evertido, la nariz del recién nacido debe quedar libre (la madre puede estimular la succión tocando los labios del recién nacido con el pezón)

Los indicadores de la alimentación con éxito en los recién nacidos son: ver y oír cuando el recién nacido deglute, una succión rítmica y sostenida, brazos y manos relajados, boca húmeda, pañales empapados / pesados (debe orinar mínimo 4 veces al día) .

Indicadores de lactancia materna exitosa en las madres: Seno blando, Al final de la alimentación no se siente compresión del pezón, la madre se siente relajada y somnolienta.

Qué hacer si hay baja producción de leche: Evaluar la técnica y la salud del recién nacido, tranquilizar y dar confianza a la madre sobre su capacidad para producir suficiente leche para hijo.

Las madres que recibieron anestesia general, o cesárea o que no pudieron tener contacto piel a piel durante la primera hora, deben recibir acompañamiento adicional.

4.4.6. Pregunta 18

4.4.6.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo se debe restringir el uso de chupo de entretención?

4.4.6.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia que el uso del chupo de entretención se asocia con un efecto negativo en la duración de la lactancia materna, cuando el chupo se introduce de manera temprana. La evidencia sugiere que el uso de chupo en recién nacidos con lactancia materna instaurada y bien establecida no parece tener impacto en la duración de la lactancia materna a los 4 meses de edad.

Calidad de la evidencia:
Alta

4.4.6.3. Recomendación

18. Se recomienda NO usar chupo de entretención mientras no se haya consolidado la lactancia materna.

**Recomendación fuerte en
contra de la intervención**

4.4.7. Pregunta 19

4.4.7.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo está indicada la administración de Vitamina D y de hierro?

4.4.7.2. Respuesta basada en la evidencia

No hay evidencia de buena calidad que evalúe el efecto del uso suplementario de Vitamina D en nuestro medio. Existe evidencia indirecta de que el uso suplementario de hierro en menores de 2 meses que reciben leche materna exclusiva puede tener beneficios.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.4.7.3. Recomendación

19.A. Se recomienda NO administrar rutinariamente vitamina D a los recién nacidos sanos.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

19.A.1. En caso de que el recién nacido a término sano no pueda ser expuesto a la luz solar al menos durante una hora a la semana, se recomienda la suplementación con 400UI día de vitamina D.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Todo recién nacido sano y a término debe recibir desde el nacimiento un aporte de hierro elemental suficiente para satisfacer sus requerimientos, que son de alrededor de 1 mg/Kg/día. Esto se consigue con diferentes estrategias, de acuerdo con circunstancias específicas, según se explica en las siguientes recomendaciones:

19.B. En el caso de madres con estado nutricional subóptimo durante el embarazo y la lactancia, que planean ofrecer al recién nacido lactancia materna exclusiva o predominante, se recomienda administrar al niño, desde el nacimiento, un suplemento que aporte 1 mg/Kg/día de hierro elemental hasta que se introduzca alimentación complementaria adecuada.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

19.B.1. En el caso de madres con estado nutricional óptimo durante el embarazo y la lactancia, que planean ofrecer al recién nacido lactancia materna exclusiva o predominante, se recomienda administrar un suplemento que aporte 1 mg/Kg/día de hierro elemental a partir de los dos meses de edad hasta que se introduzca alimentación complementaria adecuada.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

Nota aclaratoria: La lactancia materna exclusiva en un recién nacido sano y a término e hijo de una madre bien nutrida satisface los requerimientos diarios de hierro durante los dos primeros meses.

19.B.2. En el recién nacido a término alimentado desde el nacimiento con fórmula láctea para recién nacidos, se recomienda NO administrar suplemento de hierro ya que la fórmula láctea satisface los requerimientos de un niño sano.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

4.5. Tópico 5. Cuidados generales del recién nacido durante la transición mediata, profilaxis específicas: enfermedad hemorrágica del recién nacido, profilaxis oftálmica

4.5.1. Pregunta 20

4.5.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos sin factores de riesgo cuál es el método más seguro para ligar el cordón umbilical?

4.5.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia clínica o epidemiológica comparativa que evalúe los beneficios o desventajas de los distintos métodos para ligar el cordón umbilical. Hay estudios observacionales y de factibilidad y descripciones y estandarizaciones de diferentes técnicas y sistemas (tecnologías) realizadas por los desarrolladores y adoptadas por consensos de expertos.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.5.1.3. Recomendación

20.A. Se recomienda siempre ligar el cordón umbilical para prevenir el sangrado. La ligadura del cordón debe ser aséptica, y fácil de utilizar.

Recomendación débil a favor de la intervención

20.B. Se recomienda como primera opción la ligadura de caucho, seguida de la pinza plástica y de las cintas umbilicales.

Recomendación débil a favor de la intervención

4.5.2. Preguntas 21 y 22

4.5.2.1. Pregunta 21

¿En recién nacidos sin factores de riesgo, el uso sistemático de vitamina K1 comparado con no usarla disminuye el riesgo de enfermedad hemorrágica neonatal?
¿Cuándo se debe aplicar?

4.5.2.2. Pregunta 22

¿En recién nacidos sin factores de riesgo administrar vitamina K1 oral comparado con la administración muscular disminuye la morbilidad neonatal?

4.5.2.3. Respuesta basada en la evidencia (Preguntas 21 y 22)

Existe evidencia que el uso profiláctico de vitamina K tanto intramuscular como oral mejora los índices bioquímicos de la coagulación. Hay evidencia observacional de buena calidad de que disminuye el riesgo de enfermedad hemorrágica temprana del recién nacido.

Calidad de la evidencia:
Alta

4.5.2.4. Recomendación Preguntas 21 y 22

21. Se recomienda en recién nacidos a término y sin factores de riesgo la aplicación sistemática de 1mg de vitamina K una vez se termine el periodo neonatal inmediato de contacto piel a piel con la madre. La efectividad de la administración oral o IM es equivalente.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.5.3. Preguntas 23 y 24

4.5.3.1. Pregunta 23

¿Está indicado el uso rutinario de profilaxis oftálmica?

4.5.3.2. Pregunta 24

En caso de estar indicada la profilaxis oftálmica, ¿Cuál es el medicamento indicado?

4.5.3.3. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia de buena calidad que muestra el beneficio del uso de profilaxis oftálmica para la conjuntivitis neonatal en medios en los que hay probabilidad de transmisión de gérmenes del introito materno durante el paso del niño a través del canal del parto.

Calidad de la evidencia:
Alta

Existe evidencia que la profilaxis con nitrato de plata 1%, eritromicina 0.5% y povidona yodada 2.5% son igualmente efectivos contra la oftalmia neonatal, sin embargo hay mayor beneficio contra la oftalmia por *Chlamydia Trachomatis* con el uso de la povidona yodada al 2.5%.

4.5.3.4. Recomendación

23.A. Se recomienda para la prevención de la oftalmía neonatal la aplicación de profilaxis oftálmica en todos los recién nacidos tan pronto como sea posible después del parto sin interrumpir el contacto piel a piel, con solución oftálmica de povidona yodada 2.5%, una gota en cada ojo.

Recomendación fuerte en
favor de la intervención

23.B. Para la prevención de oftalmía por gono-coco, las efectividades de la aplicación tópica de solución de pomada de eritromicina al 0,5%, de la pomada de tetraciclina al 1% o de povidona yodada al 2,5% o de nitrato de plata al 1%, son equivalentes, por lo que se recomienda el uso de cualquiera de ellas. Con nitrato de plata hay descripciones de efectos irritantes. Debido a la existencia de evidencia local de efectividad y a que por su color, la yodopovidona permite saber si al recién nacido se le administró profilaxis, se sugiere utilizar yodopovidona al 2.5% como primera opción.

Recomendación fuerte en
favor de la intervención

4.6. Tópico 6. Inmunizaciones neonatales

4.6.1. Pregunta 25

4.6.1.1. Pregunta

¿Cuál es el esquema recomendado de vacunación en recién nacidos sin factores de riesgo?

4.6.1.2. Punto de buena práctica

25. La normatividad vigente en Colombia prescribe la vacunación neonatal de todo recién nacido sano y a término. Se administra durante las primeras 12 horas de vida y antes del egreso hospitalario la primera dosis de vacuna inactivada (subunidad viral) para hepatitis B y una dosis única de vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guérin) para la tuberculosis.

4.7. Tópico 7. Detección y manejo de problemas de la transición: Ictericia

4.7.1. Pregunta 26

4.7.1.1. Pregunta

¿En recién nacidos a término y aparentemente sanos, cuáles son las indicaciones de tomar hemoclasificación al nacer?

4.7.1.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia que evalúe el beneficio de conocer la hemoclasificación de un recién nacido sin factores de riesgo. Por lógica fisiopatológica sólo se justifica hemoclasificar a un niño asintomático que pudiera tener incompatibilidad con la sangre materna. Las madres del grupo sanguíneo o tiene aglutininas antiA y antiB. Las madres Rh negativas (D negativas) en caso de isoimmunizarse producen anticuerpos antiRh (antiD). En estos casos podría ser de utilidad conocer rutinariamente la hemoclasificación del niño.

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación
basada en opinión de
expertos

4.7.1.3. Recomendación

26. Se recomienda tomar una muestra sanguínea de cordón (vena umbilical, por punción, evitando contaminación con sangre materna) para hemoclasificación a recién nacidos cuyas madres tengan grupo sanguíneo O o Rh negativo.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.7.2. Pregunta 27

En recién nacidos a término, aparentemente sanos y sin factores de riesgo y con ictericia neonatal, ¿la aparición temprana de ictericia (antes de las 24 horas) se asocia con un riesgo mayor de toxicidad por bilirrubina, necesidad de estudio o tratamiento, que la ictericia de aparición posterior a las 24 horas de vida?

4.7.2.1. Respuesta basada en evidencia

Existe evidencia de que la ictericia de aparición temprana (antes de las 24 horas de vida) requiere de intervención médica.

**Calidad de la evidencia:
Moderada**

4.7.2.2. Recomendación

27. Se recomienda vigilar clínicamente a todo recién nacido sano y a término y sin factores de riesgo para detectar ictericia de aparición temprana (antes de las 24 horas de vida). En caso de detectarse ictericia temprana, se deben realizar valoraciones paraclínicas y si hay hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta (que será el hallazgo más frecuente) se debe iniciar fototerapia.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.7.3. Pregunta 28

4.7.3.1. Pregunta

En recién nacidos sin factores de riesgo, ¿cuál es la presentación clínica (áreas del cuerpo con ictericia, intensidad de la ictericia) que se asocia con mayor riesgo de

necesidad de tratamiento, niveles patológicos de bilirrubina y niveles tóxicos de bilirrubina?

4.7.3.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia muestra que no hay una buena correlación entre la distribución e intensidad de la ictericia y en piel y mucosas visibles en el examen físico del recién nacido y los niveles sanguíneos de bilirrubina. La ausencia de ictericia suele asociarse con valores bajos o normales de bilirrubinas séricas.

Calidad de la evidencia:
Muy baja

4.7.3.3. Recomendación

28.A. Se recomienda evaluar la presencia de tinte icterico en todos los encuentros con el personal médico durante el período neonatal. Si se encuentra ictericia se debe documentar su intensidad y extensión. Cuando hay ictericia después de las 24 horas, se debe investigar la presencia de factores de riesgo. Se debe considerar la cuantificación de los niveles de bilirrubina sérica.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

28.B. Se recomienda hacer búsqueda activa bajo una luz natural y anotar la extensión de la ictericia en piel, escleras y encías.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.7.4. Pregunta 29

4.7.4.1. Pregunta

¿En recién nacidos a término sin factores de riesgo, la exposición a la luz solar directa por 15 a 30 minutos dos veces al día durante las primeras dos semanas de vida, disminuye la incidencia de ictericia patológica?

4.7.4.2. Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia que apoye el uso de exposición sola por cortos períodos para disminuir el riesgo de aparición de ictericia patológica. Se han

Calidad de la evidencia:
Muy baja

reportado riesgos con la exposición solar como quemaduras y posibilidad lejana de cáncer de piel.

4.7.4.3. Recomendación

29. Se recomienda NO hacer exposición a luz solar directa por períodos de 15 a 30 minutos o más prolongados como método preventivo para la aparición de ictericia patológica en recién nacidos, ya que no hay evidencia de que prevenga o atenúe la ictericia patológica y si presenta riesgos para el recién nacido (quemaduras por luz solar).

Recomendación fuerte en contra de la intervención

4.8. Tópico 8. Tamización de displasia de caderas

4.8.1. Pregunta 30

4.8.1.1. Pregunta

¿Está indicado tamizar para displasia de caderas con radiografía simple de cadera en recién nacidos y lactantes sin factores de riesgo ni hallazgos en el examen físico?

4.8.1.2 Respuesta basada en la evidencia

No existe evidencia que muestre los beneficios de hacer tamizaje universal para displasia de caderas en recién nacidos sin factores de riesgo.

**Calidad de la evidencia:
Muy baja**

4.8.1.3. Recomendación

30. Se recomienda NO realizar tamización con radiografía de cadera o con ecografía dinámica de la cadera en recién nacidos y lactantes sin factores de riesgo ni hallazgos al examen físico de la cadera adecuadamente realizado.

Recomendación fuerte en contra de la intervención

4.9. Tópico 9. Políticas de egreso hospitalario

4.9.1. Pregunta 31

4.9.1.1. Pregunta

¿Bajo qué condiciones se les puede dar salida a los recién nacidos sin factores de riesgo?

4.9.1.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia disponible no reporta diferencias entre la salida a las 24 horas y después de las 24 horas; o entre 48 horas y después de 48 horas en cuanto a complicaciones del recién nacido o de la madre. Sin embargo no se encontró literatura que considere o que evalúe la salida del recién nacido y de la madre a las 6 horas, o incluso antes de las 24 horas. Las buenas prácticas clínicas habituales en la mayor parte de los sistemas de salud no contemplan el egreso hospitalario del recién nacido aparentemente sano y sin factores de riesgo antes de las 24 horas de edad. Hay necesidad de observar su transición durante al menos las primeras 24 horas para poder hacer un examen físico postnatal adecuado, buscar anomalías congénitas, realizar pruebas de tamización para errores innatos del metabolismo y cardiopatía congénita (ver GAI de detección de anomalía congénita), reforzar la lactancia materna, verificar orina y deposición adecuadas, entre otras cosas.

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación
basada en opinión de
expertos

4.9.1.3. Punto de buena práctica

31. No se debe dar salida al recién nacido aparentemente sano y sin factores de riesgo antes de las 24 horas de vida, para poder hacer un examen físico postnatal adecuado, buscar anomalías congénitas, realizar pruebas de tamización para errores innatos del metabolismo y cardiopatía congénita (ver GAI de detección de anomalía congénita), reforzar la lactancia materna, verificar orina y deposición adecuadas, entre otras cosas.

4.9.1.4. Recomendación

31.A. Se recomienda dar salida al recién nacido y a la madre después de 24 horas postparto siempre y cuando se cumplan los siguientes criterios:

Recomendación fuerte a favor de la intervención

- Parto vaginal
- Recién nacido a término con examen clínico normal
- Adecuada succión y deglución del recién nacido
- Adecuada técnica de amamantamiento que sea revisado por médico o enfermera
- Acceso a acompañamiento para la lactancia (un médico o asesor de lactancia que responda las llamadas)
- Evidencia de como mínimo una micción y una deposición del recién nacido
- Conocimiento del resultado de la hemoclasificación del recién nacido si la madre tiene grupo sanguíneo O ó un Rh negativo; y aplicación de gammaglobulina anti-D si es el caso.
- Conocimiento de la prueba materna de VIH y sífilis
- Recién nacido que haya recibido las dos vacunas al nacimiento (BCG, Hepatitis B)
- Descartar factores de riesgo familiar y social: maltrato, abuso de drogas, abandono y pobre red de apoyo.
- Salida del recién nacido y la madre en el mismo momento.
- Condiciones maternas aptas para la salida presentadas por el servicio de ginecoobstetricia.
- Tener cita de control asignada en tres días por la madre y el recién nacido por el equipo médico.
- Facilidad de acceso a las citas de control

- Facilidad en la oportunidad de consulta
- Asegurar que no haya largas distancias entre el hospital o centro de salud y la casa y que la hora de salida sea adecuada para la seguridad y confort de la familia.

4.9.2. Pregunta 32

4.9.2.1. Pregunta

¿Qué recomendaciones y de qué manera deben recibir los padres antes del egreso hospitalario del recién nacido a término y aparentemente sano?

4.9.2.2. Respuesta basada en evidencia

No hay evidencia observacional ni experimental sobre contenidos de recomendaciones. Hay consensos de expertos y documentos prácticos elaborados por sistemas e instituciones de salud.

Calidad de la evidencia:
Muy baja, recomendación
basada en opinión de
expertos

4.9.2.3. Recomendación

32. Se debe entregar material escrito adecuado que sirva como guía de los cuidados y manejo del recién nacido, para reforzar las actividades de educación y promoción realizadas durante la atención hospitalaria del recién nacido. Cada institución debe tener material escrito adecuado disponible para entregar a los padres al egreso. Consultar documento anexo “Recomendaciones de salida para padres de recién nacidos sanos sin factores de riesgo”, que sirve como referente para adoptar, adaptar o producir documentos institucionales para padres en cada institución que atiende recién nacidos.

Recomendación fuerte a
favor de la intervención

4.9.3. Pregunta 33

4.9.3.1. Pregunta

En recién nacidos sin factores de riesgo ¿con qué se debe limpiar el muñón del cordón umbilical?

4.9.3.2. Respuesta basada en la evidencia

En países de ingresos medios o altos, hay evidencia de que el uso de soluciones antisépticas y/o antibióticos tópicos para el cuidado del muñón umbilical no cambian el riesgo de infección o muerte por onfalitis. La evidencia sugiere que mantener el muñón seco es suficiente.

Calidad de la evidencia:
Alta

4.9.3.3. Recomendación

33. Se recomienda que el muñón umbilical del recién nacido sano se mantenga limpio y seco hasta que se momifique y caiga (manejo “seco”) sin aplicar antisépticos o antibióticos tópicos al muñón umbilical.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

4.9.4. Pregunta 34

4.9.4.1. Pregunta

¿Cuáles son las recomendaciones para prevenir el síndrome de muerte súbita en recién nacidos sin factores de riesgo?

4.9.4.2. Respuesta basada en la evidencia

Existe evidencia que identifica factores de riesgo modificables para el síndrome de muerte súbita del recién nacido y el lactante: posición al dormir, obstrucción de la cara y vía aérea por cobijas, temperatura ambiental alta, tabaquismo materno durante el embarazo y exposición pasiva a humo de tabaco y el colecho para el sueño nocturno.

Calidad de la evidencia:
Baja

4.9.4.3. Recomendación

34. Se debe cumplir con las siguientes recomendaciones para disminuir el riesgo de muerte súbita del recién nacido y del lactante:

Recomendación fuerte a favor de la intervención

- Los recién nacidos y lactantes deben dormir siempre sobre su espalda (boca arriba), deben dormir solos en una cuna/cama de superficie plana y firme.
- No dormir con la cabeza cubierta por cobijas, telas bufandas o similares
- Debe evitarse la exposición al humo de cigarrillo antes y después del nacimiento.

4.9.5. Pregunta 35

4.9.5.1. Pregunta

En recién nacidos sin factores de riesgo ¿cuándo se debe hacer el primer control médico ambulatorio?

4.9.5.2. Respuesta basada en la evidencia

La evidencia indirecta muestra que el control a los 3 días puede detectar cercanamente pacientes en riesgo en los momentos críticos.

**Calidad de la evidencia:
Baja**

4.9.5.3. Recomendación

35. Se recomienda hacer una consulta control por un médico, preferiblemente un pediatra, a las 72 horas después del nacimiento.

Recomendación fuerte a favor de la intervención

5. Referencias Bibliográficas

- (1) Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, de evaluaciones económicas y de evaluación del impacto de la implementación de las guías en el POS y en la Unidad de Pago por Capitación del Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Ministerio de la Protección Social de Colombia 2009 November 23;Available from: URL: www.pos.gov.co/Documents/GUIA%20METODOLÓGICA%2023%2011%2009-1.pdf
- (2) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 April;64(4):383-94.
- (3) The ADAPTE Collaboration. Resource toolkit for guideline adaptation . 1 ed. 2007.
- (4) New Zealand Guidelines Group. Notes on the adaptation / Synthesis of guidelines. www.nzgg.org.nz 2007;Available from: URL: www.nzgg.org.nz
- (5) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines 11-making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012 April 27.
- (6) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012 May 18.

Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn

THOR W R HANSEN

Department of Neonatology, Women's and Children's Division, Oslo University Hospital – Rikshospitalet; and Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Norway.

Correspondence to Professor Thor Willy Ruud Hansen at Nyfødtafdelingen, Kvinne- og Barnekliviken, Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet, N-0027 Oslo, Norway.
E-mail: t.w.r.hansen@medisin.uio.no

PUBLICATION DATA

Accepted for publication 28th February 2011.

ABBREVIATION

TSB Total serum bilirubin

Although its cause, jaundice in the newborn, is extremely common, the disabling neurological disorder kernicterus is very rare. Kernicterus may be prevented by selecting those infants who are at risk of extreme jaundice or who may be particularly vulnerable to bilirubin neurotoxicity. Because the tools for achieving that goal are inadequate, a secondary strategy is needed. This involves a plan for emergency treatment of severely jaundiced infants, in particular those who present with neurological symptoms. In this paper I review the strategies for preventing extreme jaundice, and for reversing neurotoxicity in those infants for whom the principal strategies fail. Briefly, the tools for prevention include measurement of bilirubin while the infant is staying in the maternity unit, plotting the value on an hour-specific chart, assessing other risk factors for jaundice, and educating the parents. Emergency treatment should include immediate, high-irradiance phototherapy, consideration of intravenous immune globulin, and preparation for an exchange transfusion.

Kernicterus is a disabling neurological condition, the symptoms of which include choreoathetosis, paresis of upward gaze, sensorineural deafness, and occasionally developmental delays. An apparent resurgence of kernicterus in recent years has prompted renewed interest in this disorder.^{1–6} Kernicterus is caused by deposition of bilirubin in the basal ganglia, an event that with rare exceptions only occurs in the newborn period and is associated with neonatal jaundice. Neonatal jaundice is very common and in most infants a normal transitional phenomenon. However, when jaundice becomes pronounced, or if infants are especially vulnerable to bilirubin toxicity, kernicterus may occur. Kernicterus should largely be preventable. This review focuses on strategies for prevention of kernicterus.

KERNICTERUS/BILIRUBIN ENCEPHALOPATHY

Kernicterus ('jaundice of the basal ganglia') was described by German pathologists more than 100 years ago.⁷ The term has also been used as a diagnosis in surviving infants with the clinical picture described above. Recently, the term 'bilirubin encephalopathy' has been preferred by several authors. A distinction is then made between 'acute bilirubin encephalopathy' and 'chronic bilirubin encephalopathy'. The latter term corresponds to kernicterus.

In the 2004 American Academy of Pediatrics guidelines for management of hyperbilirubinemia in newborn infants,⁸ the three phases of acute bilirubin encephalopathy were defined. The early phase presents with lethargy, hypotonia, and poor suck. These changes are usually reversible with appropriate

treatment. In the intermediate phase, moderate stupor, irritability, and hypertonia are seen. Fever, high-pitched cry, drowsiness, and hypotonia may be present. Hypertonia is manifested by backward arching of the neck (retrocollis) and trunk (opisthotonos). Many believe that acute bilirubin encephalopathy that has advanced to this stage is irreversible, but recent evidence suggests that reversibility may be possible.^{2,3,9} In the advanced phase, pronounced retrocollis/opisthotonos, shrill cry, anorexia, apnea, fever, deep stupor to coma, and seizures may be seen, and the infants may die. The damage to the central nervous system in this stage is probably irreversible in most cases, although an apparently normal outcome has been described.⁴ A scoring system (bilirubin-induced neurological dysfunction: BIND) has been developed to follow the onset, severity, and progression of acute bilirubin encephalopathy.¹⁰ In this scoring system, characteristics of mental state, muscle tone, and cry are grouped into three levels of increasing abnormality: stage IA, minimal signs; stage IB, progressive but reversible with treatment; stage II, advanced and largely irreversible, but may be significantly decreased by treatment. Characteristics for each category are given a weight of 1, 2, or 3 according to their severity and then summed for an overall score. Greater risk is associated with higher numbers (0–9).¹⁰

Most infants who develop kernicterus have manifested some or all of the signs of acute bilirubin encephalopathy. However, infants may develop kernicterus without having exhibited signs of acute bilirubin encephalopathy. The estimates of the incidence of kernicterus vary from 1:30 000 to 1:100 000 births in

the industrialized world.⁹ However, in some developing countries kernicterus is a major cause of cerebral palsy.¹¹

CAN KERNICTERUS BE PREVENTED?

Because neonatal jaundice is extremely common whereas kernicterus is very rare, strategies are needed on two levels. First, we need to identify infants at risk of developing very high total serum bilirubin (TSB) levels or who are especially vulnerable to bilirubin neurotoxicity. Second, if this strategy fails and an infant develops extreme jaundice with or without signs of acute bilirubin encephalopathy, how can we reduce the risk that this infant develop kernicterus?

IDENTIFYING INFANTS AT RISK FOR EXTREME JAUNDICE AND BILIRUBIN ENCEPHALOPATHY

Historical data suggested that the risk for kernicterus was associated with TSB levels, as cases of kernicterus increased sharply with levels $>340 \mu\text{mol/L}$ (20mg/dL).¹² However, newer data showed that many healthy babies tolerated much higher TSB levels without damage, and a 'kinder, gentler approach' was advocated.¹³ Higher TSB levels ought to be accepted in healthy, term infants.¹³ Therefore, 1994 American Academy of Pediatrics guidelines recommended exchange transfusion at $>430 \mu\text{mol/L}$ (25mg/dL) in healthy infants older than 2 days if phototherapy failed to reduce TSB levels.¹⁴

From the mid-1990s, reports of kernicterus appeared to increase,⁵ as also reflected in data from the Kernicterus Registry.⁶ Although it was argued that this may reflect focus and reporting rather than a true increase in incidence, kernicterus continues to occur, whereas it ought to be avoidable.

It seems reasonable to ask whether there is a 'safe' TSB level below which we do not need to worry. In data from the Kernicterus Registry,² none of the infants with chronic sequelae had peak recorded TSB levels below 20 mg/dL ($340 \mu\text{mol/L}$). Further, among the infants with peak TSB levels between 20 and 30 mg/dL ($\approx 340\text{--}510 \mu\text{mol/L}$) and chronic sequelae, most had complicating conditions which may have increased vulnerability to neurotoxicity. These conditions included sepsis, haemolysis, and dehydration with hyperosmolality. However, assuming that the peak TSB values were correct, kernicterus may occur in infants with peak TSB levels down to 20 mg/dL ($340 \mu\text{mol/L}$) and no notable factors in their history other than breast feeding or family history of jaundice.

Conversely, infants may be unharmed despite much higher peak TSB levels. Harris et al.³ described five of six infants with signs of acute bilirubin encephalopathy with TSB levels up to 36 mg/dL ($615 \mu\text{mol/L}$) who did not develop kernicterus. We recently reported six infants with signs of acute intermediate to advanced phase bilirubin encephalopathy, all without evidence of kernicterus.⁴ One patient had a peak measured TSB of $872 \mu\text{mol/L}$ ($\approx 51\text{mg/dL}$), whereas two others had values in excess of $700 \mu\text{mol/L}$ ($\approx 41\text{mg/dL}$). All of these patients received emergency treatment, which may have contributed to their positive outcome.

While developing a strategy for assessing risk for bilirubin encephalopathy, we must therefore keep more than one thought in our minds. First, we must attempt to identify infants at risk for becoming excessively jaundiced. Second, before discharge from the maternity unit, we need to assess each infant carefully for factors suggesting low tolerance for bilirubin neurotoxicity. Such infants need to be followed closely and treated at lower TSB values. Table I lists factors that may constitute risk for developing high TSB levels, or for being more vulnerable to bilirubin toxicity.

For infants with risk factors, careful evaluation and planning is necessary. Written and oral education of the parents is essential, as is assessment of their ability to understand instructions and to cope. Ease of access to medical care should be ascertained. Uncertainty on any point could be an argument in favour of delaying discharge. This may be particularly true for infants who have risk factors both for developing high TSB values and with increased vulnerability to bilirubin neurotoxicity. Timing of follow-up should also take these factors into consideration. The recommendations for evaluation suggested by the American Academy of Pediatrics are listed in Table II.⁸

Table I: Risk factors for development of excessive neonatal jaundice and factors leading to increased vulnerability to bilirubin toxicity

May develop high TSB levels
Infants of mothers who are Rhesus negative, blood group O, or infants with other blood group antibodies
Family history or ethnicity suggesting haemolytic disease
East Asian ethnicity
Infants with fractures, significant bruising or other haematomas
Infants who are breast fed
Jaundice in older siblings
Particularly if they needed therapy
Remember Gilbert disease
Visibly jaundiced within 24 h of birth
High age-specific bilirubin values while in maternity unit
May have increased sensitivity to bilirubin toxicity
Prematurity
Lower serum albumin values and low albumin affinity for bilirubin
More exposed to bilirubin binding competitors in therapy
Both translating into higher unbound bilirubin levels
Immaturity of blood-brain barrier?
Compatible with data on membrane-localized transporters
Jaundice due to haemolysis
The mechanism for the apparently increased sensitivity to bilirubin toxicity in haemolysis is not clear, but such sensitivity seems supported by clinical data
Sick babies
Dehydration/hyperosmolality
Increased blood-brain barrier permeability
Decreased bilirubin binding
Lower albumin binding/hypoalbuminaemia
Binding competitors
Respiratory acidosis
Increased brain blood flow
Metabolic acidosis
Sepsis
Asphyxia

TSB, total serum bilirubin.

Table II: The American Academy of Pediatrics '10 commandments' for assessment of newborn infants with the goal of avoiding excessive hyperbilirubinemia and kernicterus⁸

1. Promote and support successful breastfeeding.
2. Establish nursery protocols for the identification and evaluation of hyperbilirubinemia.
3. Measure the total serum bilirubin (TSB) or transcutaneous bilirubin level on infants jaundiced in the first 24 h.
4. Recognize that visual estimation of the degree of jaundice can lead to errors, particularly in pigmented infants.
5. Interpret all bilirubin levels according to the infant's age in hours.
6. Recognize that infants <38 wks' gestation, particularly those who are breastfed, are at higher risk of developing hyperbilirubinemia and require closer surveillance and monitoring.
7. Perform a systematic assessment on all infants, before discharge, for the risk of severe hyperbilirubinemia.
8. Provide parents with written and oral information about newborn jaundice.
9. Provide appropriate follow-up based on the time of discharge and the risk assessment.
10. Treat newborns, when indicated, with phototherapy or exchange transfusion.

MANAGEMENT OF INFANTS WITH EXTREME JAUNDICE AND/OR NEUROLOGICAL SYMPTOMS COMPATIBLE WITH ACUTE BILIRUBIN ENCEPHALOPATHY

Most infants with acute as well as chronic bilirubin encephalopathy described in medical literature in the past two decades were discharged from the maternity unit and re-admitted with extreme jaundice.^{2-5,15} The emergency nature of this situation cannot be over-emphasized. Table III lists the elements of a rescue strategy for infants with extreme jaundice and/or symptoms of acute bilirubin encephalopathy. Recent case histories together with the data from the Kernicterus Registry suggest that avoidable delays were involved in many of the infants who developed kernicterus, whereas rapid and effective management was common in many of the infants who did not.^{2,4,16} Modern guidelines for treatment of neonatal jaundice are usually in the form of a graph. An example of such a graph is shown in Figure 1.

Rapid lowering of TSB values will create a flux of bilirubin out of the brain.¹⁷ Exchange transfusion, if performed at a normal rate, will lower TSB levels quickly. However, it will usually take 2 hours, and often more, from the time that blood is ordered and until the exchange is underway. This delay may

be crucial. Phototherapy can be extremely effective when TSB levels are very high, and rates of reduction of up to 170 $\mu\text{mol/L}$ (10mg/dL) have been documented during a 2 hours period,¹⁶ the minimum delay expected before an exchange transfusion could get started. The use of more than one phototherapy unit ('double' or 'triple' phototherapy) may provide added effect, although it must be admitted that the trials that showed such benefit were done with older, relatively low-irradiance units. We do not know whether a similar therapeutic benefit will result from the use of more than one modern, high-irradiance phototherapy unit. However, as harm seems unlikely, multiple phototherapy is probably worth attempting. Intravenous immunoglobulins have largely replaced exchange transfusions for infants with Rhesus or ABO isommunization,¹⁸ and have been used to apparent good effect in some infants with acute intermediate to advanced bilirubin encephalopathy.⁴ Enteral feeding with breast milk substitutes has been described with possible benefit in acute situations,¹⁶ but the randomized controlled trials of such supplements have not included emergency situations.¹⁹ Phenobarbital is an enzyme inducer which appears to have some benefit in infants with protracted jaundice;¹² however, although it has been described as part of the total management

Table III: Principles for emergency management of extreme neonatal jaundice with or without neurological symptoms

1. Treat every case of extreme neonatal jaundice as a medical emergency! ('Crash-cart approach')
2. Infants should not be kept waiting in an emergency room
 - Remove obstacles/delays in emergency room for infants with jaundice
 - Fast-track to a NICU, or bypass ER and go directly to neonatal unit
3. No need to wait for total serum bilirubin (TSB) results before initiating phototherapy
 - 'Phototherapy first – ask later'
 - There is no relevant contraindication to phototherapy in this situation
 - Make sure phototherapy is maximally efficient
 - Fresh lamps, clean filters
 - Fluorescent lamps placed 10–20 cm from infant
 - Naked infant (except for eye pads)
4. Obtain necessary laboratory tests to order blood for exchange transfusion
5. Ensure liberal enteral feeding to reduce enterohepatic circulation
 - Unless clearly contraindicated for medical reasons
 - Breast milk substitutes may be preferable
6. Give intravenous immune globulin 0.5–1 g/kg if history (mother known to be group O or Rhesus negative) or laboratory results are suggestive of blood-group incompatibility
7. Perform exchange transfusion in any infant with extreme jaundice and/or neurological symptoms suggestive of acute bilirubin encephalopathy (recommendation from Kernicterus Registry).
8. Always treat emergently and aggressively, even in the face of symptoms of acute bilirubin encephalopathy!

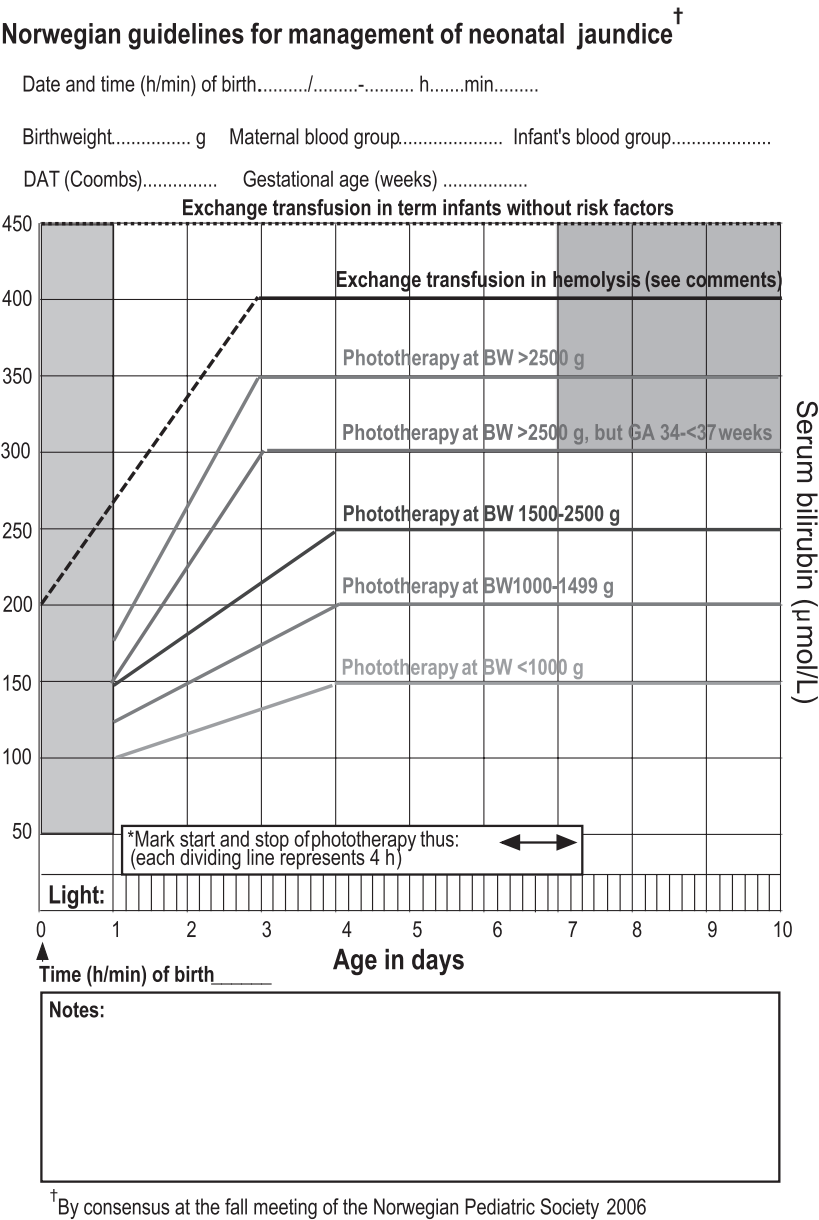


Figure 1: Norwegian national guidelines for management of neonatal jaundice. The reverse side of this graph (not shown) contains guidelines for interpretation and use. Reproduced by permission.

of infants with extreme jaundice,⁴ it is unlikely to have a discernible effect in the first hours after administration.

CONCLUSION

Kernicterus is very rare in industrialized countries. Most practitioners will never see a case in their lifetime. However, it will never become ‘extinct’ because the risk factors will continue to

be present. Nevertheless, kernicterus could potentially become close to a ‘never-event’ with a combination of risk-based assessment of all newborn infants before discharge from the maternity unit, parental education, targeted follow-up of all infants at risk, and aggressive management of the very few infants who are readmitted with extreme jaundice.

REFERENCES

1. Bhutani VK, Johnson L. A proposal to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *J Perinatol* 2009; **29**: S61–7.
2. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot USA kernicterus registry (1992–2004). *J Perinatol* 2009; **29**: S25–45.
3. Harris MC, Bernbaum JC, Polin JR, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; **107**: 1075–80.

4. Hansen TWR, Nietsch L, Norman E, et al. Apparent reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009; **98**: 1689–94.
5. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; **89**: 1213–7.
6. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; **24**: 650–62.
7. Hansen TWR. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2000; **106**: e15.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; **114**: 297–316.
9. Manning D, Todd P, Maxwell M, Platt MJ. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; **92**: F342–6.
10. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND – a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction. *Pediatrics* 1999; **104**: 746 [Abstract].
11. Arens LJ, Molteno CD, Marshall SR, Robertson WI, Rabkin J. Cerebral palsy in Cape Town: a comparative 12-year retrospective study. *S Afr Med J* 1978; **53**: 319–24.
12. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMK, editors. *Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn*. 6th edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 768–846.
13. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; **89**: 809–18.
14. Provisional committee on quality improvement subcommittee on hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; **94**: 558–65.
15. Katar S, Akay HO, Taskesen M, Devcioglu C. Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2008; **23**: 415–7.
16. Hansen TWR. Acute management of extreme neonatal jaundice – the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 1997; **86**: 843–6.
17. Hansen TWR. Bilirubin entry into and clearance from rat brain during hypercarbia and hyperosmolality. *Pediatr Res* 1996; **39**: 72–6.
18. Huizing KMN, Roislien J, Hansen TWR. Intravenous immunoglobulin reduces the need for exchange transfusions in Rhesus and ABO incompatibility. *Acta Paediatr* 2008; **97**: 1362–5.
19. Gourley GR, Kreamer B, Cohnen M, et al. Neonatal jaundice and diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; **153**: 184–8.

Jaundice in newborn babies under 28 days

Clinical guideline

Published: 19 May 2010

www.nice.org.uk/guidance/cg98

Your responsibility

The recommendations in this guideline represent the view of NICE, arrived at after careful consideration of the evidence available. When exercising their judgement, professionals and practitioners are expected to take this guideline fully into account, alongside the individual needs, preferences and values of their patients or the people using their service. It is not mandatory to apply the recommendations, and the guideline does not override the responsibility to make decisions appropriate to the circumstances of the individual, in consultation with them and their families and carers or guardian.

Local commissioners and providers of healthcare have a responsibility to enable the guideline to be applied when individual professionals and people using services wish to use it. They should do so in the context of local and national priorities for funding and developing services, and in light of their duties to have due regard to the need to eliminate unlawful discrimination, to advance equality of opportunity and to reduce health inequalities. Nothing in this guideline should be interpreted in a way that would be inconsistent with complying with those duties.

Commissioners and providers have a responsibility to promote an environmentally sustainable health and care system and should assess and reduce the environmental impact of implementing NICE recommendations wherever possible.

Contents

Overview	4
Who is it for?	4
Recommendations	5
Threshold table	5
1.1 Information for parents or carers	6
1.2 Care for all babies	6
1.3 Management and treatment of hyperbilirubinaemia.....	9
1.4 Measuring and monitoring bilirubin thresholds before and during phototherapy	10
1.5 Factors that influence the risk of kernicterus	13
1.6 Formal assessment for underlying disease	14
1.7 Care of babies with prolonged jaundice	14
1.8 Intravenous immunoglobulin	15
1.9 Exchange transfusion	15
1.10 Other therapies	16
Putting this guideline into practice	18
Context.....	20
More information.....	21
Recommendations for research	22
1 Breastfeeding and hyperbilirubinaemia.....	22
2 Transcutaneous bilirubin screening and risk factors	22
3 Transcutaneous bilirubinometers.....	23
4 Interruptions during phototherapy	23
5 National registries	24
6 Parent and healthcare professional experience of phototherapy	24
Update information	25

This guideline is the basis of QS57.

Overview

This guideline covers diagnosing and treating jaundice, which is caused by increased levels of bilirubin in the blood, in newborn babies (neonates). It aims to help detect or prevent very high levels of bilirubin, which can be harmful if not treated.

In May 2016, new recommendations were added on [measuring and monitoring bilirubin levels](#) and the [type of phototherapy to use](#).

Who is it for?

- Healthcare professionals
- Parents of newborn babies and their families and carers

Recommendations

People have the right to be involved in discussions and make informed decisions about their care, as described in [your care](#).

[Making decisions using NICE guidelines](#) explains how we use words to show the strength (or certainty) of our recommendations, and has information about prescribing medicines (including 'off-label' use), professional guidelines, standards and laws (including on consent and mental capacity), and safeguarding.

Threshold table

Consensus-based bilirubin thresholds for management of babies 38 weeks or more gestational age with hyperbilirubinaemia

Age (hours)	Bilirubin measurement (micromol/litre)	
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
Action	Start phototherapy	Perform an exchange transfusion unless the bilirubin level falls below threshold while the treatment is being prepared

1.1 Information for parents or carers

1.1.1 Offer parents or carers information about neonatal jaundice that is tailored to their needs and expressed concerns. This information should be provided through verbal discussion backed up by written information. Care should be taken to avoid causing unnecessary anxiety to parents or carers. Information should include:

- factors that influence the development of significant hyperbilirubinaemia
- how to check the baby for jaundice
- what to do if they suspect jaundice
- the importance of recognising jaundice in the first 24 hours and of seeking urgent medical advice
- the importance of checking the baby's nappies for dark urine or pale chalky stools
- the fact that neonatal jaundice is common, and reassurance that it is usually transient and harmless
- reassurance that breastfeeding can usually continue. [2010]

1.2 Care for all babies

1.2.1 Identify babies as being more likely to develop significant hyperbilirubinaemia if they have any of the following factors:

- gestational age under 38 weeks
- a previous sibling with neonatal jaundice requiring phototherapy

- mother's intention to breastfeed exclusively
- visible jaundice in the first 24 hours of life. [2010]

1.2.2 Ensure that adequate support is offered to all women who intend to breastfeed exclusively. See the NICE guideline on [postnatal care](#) for information on breastfeeding support. [2010]

1.2.3 In all babies:

- check whether there are factors associated with an increased likelihood of developing significant hyperbilirubinaemia soon after birth
- examine the baby for jaundice at every opportunity especially in the first 72 hours. [2010]

1.2.4 Parents, carers and healthcare professionals should all look for jaundice (visual inspection) in babies. [2016]

1.2.5 When looking for jaundice (visual inspection):

- check the naked baby in bright and preferably natural light
- examine the sclerae and gums, and press lightly on the skin to check for signs of jaundice in 'blanched' skin. [2016]

1.2.6 Do not rely on visual inspection alone to estimate the bilirubin level in a baby with suspected jaundice. [2016]

1.2.7 Do not measure bilirubin levels routinely in babies who are not visibly jaundiced. [2010]

1.2.8 Do not use any of the following to predict significant hyperbilirubinaemia:

- umbilical cord blood bilirubin level
- end-tidal carbon monoxide (ETCOc) measurement
- umbilical cord blood direct antiglobulin test (DAT) (Coombs' test). [2010]

Additional care

- 1.2.9 Ensure babies with factors associated with an increased likelihood of developing significant hyperbilirubinaemia receive an additional visual inspection by a healthcare professional during the first 48 hours of life. [2010]

Urgent additional care for babies with visible jaundice in the first 24 hours

- 1.2.10 In all babies with suspected or obvious jaundice in the first 24 hours of life, measure and record the serum bilirubin level urgently (within 2 hours). [2010]
- 1.2.11 In all babies with suspected or obvious jaundice in the first 24 hours of life, continue to measure the serum bilirubin level every 6 hours until the level is both:
- below the treatment threshold
 - stable and/or falling. [2010]
- 1.2.12 Arrange a referral to ensure that an urgent medical review is conducted (as soon as possible and within 6 hours) for babies with suspected or obvious jaundice in the first 24 hours of life to exclude pathological causes of jaundice. [2010]
- 1.2.13 Interpret bilirubin levels according to the baby's postnatal age in hours and manage hyperbilirubinaemia according to the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#). [2010]

Care for babies more than 24 hours old

- 1.2.14 Measure and record the bilirubin level urgently (within 6 hours) in all babies more than 24 hours old with suspected or obvious jaundice. [2010]

How to measure the bilirubin level

- 1.2.15 Use serum bilirubin measurement for babies:
- in the first 24 hours of life or
 - who have a gestational age of less than 35 weeks. [2016]

1.2.16 In babies who have a gestational age of 35 weeks or more and who are over 24 hours old:

- use a transcutaneous bilirubinometer to measure the bilirubin level
- if a transcutaneous bilirubinometer is not available, measure the serum bilirubin
- if a transcutaneous bilirubinometer measurement indicates a bilirubin level greater than 250 micromol/litre, measure the serum bilirubin to check the result
- use serum bilirubin measurement if bilirubin levels are at or above the relevant treatment thresholds for their age, and for all subsequent measurements. [2016]

1.2.17 Do not use an icterometer to measure bilirubin levels in babies. [2016]

1.3 Management and treatment of hyperbilirubinaemia

Information for parents or carers on treatment

1.3.1 Offer parents or carers information about treatment for hyperbilirubinaemia, including:

- anticipated duration of treatment
- reassurance that breastfeeding, nappy-changing and cuddles can usually continue. [2010]

1.3.2 Encourage mothers of breastfed babies with jaundice to breastfeed frequently, and to wake the baby for feeds if necessary. [2010]

1.3.3 Provide lactation/feeding support to breastfeeding mothers whose baby is visibly jaundiced. [2010]

How to manage hyperbilirubinaemia

1.3.4 Use the bilirubin level to determine the management of hyperbilirubinaemia in all babies (see the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)). [2010]

1.3.5 Do not use the albumin/bilirubin ratio when making decisions about the management of hyperbilirubinaemia. [2010]

- 1.3.6 Do not subtract conjugated bilirubin from total serum bilirubin when making decisions about the management of hyperbilirubinaemia (see management thresholds in the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)). [2010]

1.4 Measuring and monitoring bilirubin thresholds before and during phototherapy

Before starting phototherapy

- 1.4.1 In babies who are clinically well, have a gestational age of 38 weeks or more and are more than 24 hours old, and who have a bilirubin level that is below the phototherapy threshold but within 50 micromol/litre of the threshold (see the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)), repeat bilirubin measurement as follows:
- within 18 hours for babies with risk factors for neonatal jaundice (those with a sibling who had neonatal jaundice that needed phototherapy or a mother who intends to exclusively breastfeed)
 - within 24 hours for babies without risk factors. [new 2016]
- 1.4.2 In babies who are clinically well, have a gestational age of 38 weeks or more and are more than 24 hours old, and who have a bilirubin level that is below the phototherapy threshold by more than 50 micromol/litre (see the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)), do not routinely repeat bilirubin measurement. [new 2016]
- 1.4.3 Do not use phototherapy in babies whose bilirubin does not exceed the phototherapy threshold levels in the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#). [2010]

During phototherapy

- 1.4.4 During phototherapy:
- repeat serum bilirubin measurement 4–6 hours after initiating phototherapy
 - repeat serum bilirubin measurement every 6–12 hours when the serum bilirubin level is stable or falling. [2010]

Stopping phototherapy

- 1.4.5 Stop phototherapy once serum bilirubin has fallen to a level at least 50 micromol/litre below the phototherapy threshold (see [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)). [2010]
- 1.4.6 Check for rebound of significant hyperbilirubinaemia with a repeat serum bilirubin measurement 12–18 hours after stopping phototherapy. Babies do not necessarily have to remain in hospital for this to be done. [2010]

Type of phototherapy to use

- 1.4.7 Do not use sunlight as treatment for hyperbilirubinaemia. [2010]
- 1.4.8 Use phototherapy^[1] to treat significant hyperbilirubinaemia (see the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)) in babies. [new 2016]
- 1.4.9 Consider intensified phototherapy^[2] to treat significant hyperbilirubinaemia in babies if any of the following apply [new 2016]:
- the serum bilirubin level is rising rapidly (more than 8.5 micromol/litre per hour)
 - the serum bilirubin is at a level within 50 micromol/litre below the threshold for which exchange transfusion is indicated after 72 hours or more since birth (see [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#))
 - the bilirubin level fails to respond to initial phototherapy (that is, the level of serum bilirubin continues to rise, or does not fall, within 6 hours of starting phototherapy). [2010]
- 1.4.10 If the serum bilirubin level falls during intensified phototherapy to a level 50 micromol/litre below the threshold for which exchange transfusion is indicated reduce the intensity of phototherapy. [2010]

Information for parents or carers on phototherapy

- 1.4.11 Offer parents or carers verbal and written information on phototherapy including all of the following:
- why phototherapy is being considered

- why phototherapy may be needed to treat significant hyperbilirubinaemia
- the possible adverse effects of phototherapy
- the need for eye protection and routine eye care
- reassurance that short breaks for feeding, nappy changing and cuddles will be encouraged
- what might happen if phototherapy fails
- rebound jaundice
- potential long-term adverse effects of phototherapy
- potential impact on breastfeeding and how to minimise this. [2010]

General care of the baby during phototherapy

1.4.12 During phototherapy:

- place the baby in a supine position unless other clinical conditions prevent this
- ensure treatment is applied to the maximum area of skin
- monitor the baby's temperature and ensure the baby is kept in an environment that will minimise energy expenditure (thermoneutral environment)
- monitor hydration by daily weighing of the baby and assessing wet nappies
- support parents and carers and encourage them to interact with the baby. [2010]

1.4.13 Give the baby eye protection and routine eye care during phototherapy. [2010]

1.4.14 Use tinted headboxes as an alternative to eye protection in babies with a gestational age of 37 weeks or more undergoing phototherapy. [2010]

Monitoring the baby during phototherapy

1.4.15 During phototherapy:

- using clinical judgement, encourage short breaks (of up to 30 minutes) for breastfeeding, nappy changing and cuddles

- continue lactation/feeding support
- do not give additional fluids to babies who are breastfed.

Maternal expressed milk is the additional feed of choice if available, and when additional feeds are indicated. [2016]

1.4.16 During intensified phototherapy:

- do not interrupt phototherapy for feeding but continue administering intravenous/ enteral feeds
- continue lactation/feeding support so that breastfeeding can start again when treatment stops.

Maternal expressed milk is the additional feed of choice if available, and when additional feeds are indicated. [2016]

Phototherapy equipment

- 1.4.17 Ensure all phototherapy equipment is maintained and used according to the manufacturers' guidelines. [2010]
- 1.4.18 Use incubators or bassinets according to clinical need and availability. [2010]
- 1.4.19 Do not use white curtains routinely with phototherapy as they may impair observation of the baby. [2010]

1.5 Factors that influence the risk of kernicterus

- 1.5.1 Identify babies with hyperbilirubinaemia as being at increased risk of developing kernicterus if they have any of the following:
- a serum bilirubin level greater than 340 micromol/litre in babies with a gestational age of 37 weeks or more
 - a rapidly rising bilirubin level of greater than 8.5 micromol/litre per hour
 - clinical features of acute bilirubin encephalopathy. [2010]

1.6 Formal assessment for underlying disease

1.6.1 In addition to a full clinical examination by a suitably trained healthcare professional, carry out all of the following tests in babies with significant hyperbilirubinaemia as part of an assessment for underlying disease (see [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)):

- serum bilirubin (for baseline level to assess response to treatment)
- blood packed cell volume
- blood group (mother and baby)
- DAT (Coombs' test). Interpret the result taking account of the strength of reaction, and whether mother received prophylactic anti-D immunoglobulin during pregnancy. [2010]

1.6.2 When assessing the baby for underlying disease, consider whether the following tests are clinically indicated:

- full blood count and examination of blood film
- blood glucose-6-phosphate dehydrogenase levels, taking account of ethnic origin
- microbiological cultures of blood, urine and/or cerebrospinal fluid (if infection is suspected). [2010]

1.7 Care of babies with prolonged jaundice

1.7.1 In babies with a gestational age of 37 weeks or more with jaundice lasting more than 14 days, and in babies with a gestational age of less than 37 weeks and jaundice lasting more than 21 days:

- look for pale chalky stools and/or dark urine that stains the nappy
- measure the conjugated bilirubin
- carry out a full blood count

- carry out a blood group determination (mother and baby) and DAT (Coombs' test). Interpret the result taking account of the strength of reaction, and whether mother received prophylactic anti-D immunoglobulin during pregnancy
- carry out a urine culture
- ensure that routine metabolic screening (including screening for congenital hypothyroidism) has been performed. [2010]

1.7.2 Follow expert advice about care for babies with a conjugated bilirubin level greater than 25 micromol/litre because this may indicate serious liver disease. [2010]

1.8 Intravenous immunoglobulin

1.8.1 Use intravenous immunoglobulin (IVIG) (500 mg/kg over 4 hours) as an adjunct to continuous intensified phototherapy in cases of rhesus haemolytic disease or ABO haemolytic disease when the serum bilirubin continues to rise by more than 8.5 micromol/litre per hour. [2010]

1.8.2 Offer parents or carers information on IVIG including:

- why IVIG is being considered
- why IVIG may be needed to treat significant hyperbilirubinaemia
- the possible adverse effects of IVIG
- when it will be possible for parents or carers to see and hold the baby. [2010]

1.9 Exchange transfusion

1.9.1 Offer parents or carers information on exchange transfusion including:

- the fact that exchange transfusion requires that the baby be admitted to an intensive care bed
- why an exchange transfusion is being considered
- why an exchange transfusion may be needed to treat significant hyperbilirubinaemia

- the possible adverse effects of exchange transfusions
- when it will be possible for parents or carers to see and hold the baby after the exchange transfusion. [2010]

1.9.2 Use a double-volume exchange transfusion to treat babies:

- whose serum bilirubin level indicates its necessity (see [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#)) and/or
- with clinical features and signs of acute bilirubin encephalopathy. [2010]

1.9.3 During exchange transfusion do not:

- stop continuous intensified phototherapy
- perform a single-volume exchange
- use albumin priming
- routinely administer intravenous calcium. [2010]

1.9.4 Following exchange transfusion:

- maintain continuous intensified phototherapy
- measure serum bilirubin level within 2 hours and manage according to the [threshold table](#) and the [treatment threshold graphs](#). [2010]

1.10 Other therapies

1.10.1 Do not use any of the following to treat hyperbilirubinaemia:

- agar
- albumin
- barbiturates
- charcoal
- cholestyramine

- clofibrate
- D-penicillamine
- glycerin
- manna
- metalloporphyrins
- riboflavin
- traditional Chinese medicine
- acupuncture
- homeopathy. [2010]

^[1] Phototherapy given using an artificial light source with an appropriate spectrum and irradiance. This can be delivered using light-emitting diode (LED), fibreoptic or fluorescent lamps, tubes or bulbs.

^[2] Phototherapy that is given with an increased level of irradiance with an appropriate spectrum. Phototherapy can be intensified by adding another light source or increasing the irradiance of the initial light source used.

Putting this guideline into practice

NICE has produced [tools and resources](#) to help you put this guideline into practice.

Putting recommendations into practice can take time. How long may vary from guideline to guideline, and depends on how much change in practice or services is needed. Implementing change is most effective when aligned with local priorities.

Changes recommended for clinical practice that can be done quickly – like changes in prescribing practice – should be shared quickly. This is because healthcare professionals should use guidelines to guide their work – as is required by professional regulating bodies such as the General Medical and Nursing and Midwifery Councils.

Changes should be implemented as soon as possible, unless there is a good reason for not doing so (for example, if it would be better value for money if a package of recommendations were all implemented at once).

Different organisations may need different approaches to implementation, depending on their size and function. Sometimes individual practitioners may be able to respond to recommendations to improve their practice more quickly than large organisations.

Here are some pointers to help organisations put NICE guidelines into practice:

- 1. Raise awareness** through routine communication channels, such as email or newsletters, regular meetings, internal staff briefings and other communications with all relevant partner organisations. Identify things staff can include in their own practice straight away.
- 2. Identify a lead** with an interest in the topic to champion the guideline and motivate others to support its use and make service changes, and to find out any significant issues locally.
- 3. Carry out a baseline assessment** against the recommendations to find out whether there are gaps in current service provision.
- 4. Think about what data you need to measure improvement** and plan how you will collect it. You may want to work with other health and social care organisations and specialist groups to compare current practice with the recommendations. This may also help identify local issues that will slow or prevent implementation.

5. **Develop an action plan**, with the steps needed to put the guideline into practice, and make sure it is ready as soon as possible. Big, complex changes may take longer to implement, but some may be quick and easy to do. An action plan will help in both cases.

6. For **very big changes** include milestones and a business case, which will set out additional costs, savings and possible areas for disinvestment. A small project group could develop the action plan. The group might include the guideline champion, a senior organisational sponsor, staff involved in the associated services, finance and information professionals.

7. **Implement the action plan** with oversight from the lead and the project group. Big projects may also need project management support.

8. **Review and monitor** how well the guideline is being implemented through the project group. Share progress with those involved in making improvements, as well as relevant boards and local partners.

NICE provides a comprehensive programme of support and resources to maximise uptake and use of evidence and guidance. See our [into practice](#) pages for more information.

Also see Leng G, Moore V, Abraham S, editors (2014) *Achieving high quality care – practical experience from NICE*. Chichester: Wiley.

Context

Jaundice is one of the most common conditions needing medical attention in newborn babies. Jaundice refers to the yellow colouration of the skin and the sclerae (whites of the eyes) caused by the accumulation of bilirubin in the skin and mucous membranes. It is caused by a raised level of bilirubin in the body, a condition known as hyperbilirubinaemia.

Approximately 60% of term and 80% of preterm babies develop jaundice in the first week of life, and about 10% of breastfed babies are still jaundiced at 1 month. For most babies, jaundice is not an indication of an underlying disease, and this early jaundice (termed 'physiological jaundice') is usually harmless.

Breastfed babies are more likely than bottle-fed babies to develop physiological jaundice within the first week of life. Prolonged jaundice – that is, jaundice persisting beyond the first 14 days – is also seen more commonly in breastfed babies. Prolonged jaundice is usually harmless, but can sometimes be an indication of serious liver disease.

Jaundice has many possible causes, including blood group incompatibility (most commonly rhesus or ABO incompatibility), other causes of haemolysis (breaking down of red blood cells), sepsis (infection), liver disease, bruising and metabolic disorders. Deficiency of a particular enzyme, glucose-6-phosphate-dehydrogenase, can cause severe neonatal jaundice.

Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency is more common in certain ethnic groups and runs in families.

Bilirubin is mainly produced from the breakdown of red blood cells. Red cell breakdown produces unconjugated (or 'indirect') bilirubin, which circulates mostly bound to albumin although some is 'free' and hence able to enter the brain. Unconjugated bilirubin is metabolised in the liver to produce conjugated (or 'direct') bilirubin which then passes into the gut and is largely excreted in stool. The terms direct and indirect refer to the way the laboratory tests measure the different forms. Some tests measure total bilirubin and do not distinguish between the two forms.

In young babies, unconjugated bilirubin can penetrate the membrane that lies between the brain and the blood (the blood–brain barrier). Unconjugated bilirubin is potentially toxic to neural tissue (brain and spinal cord). Entry of unconjugated bilirubin into the brain can cause both short-term and long-term neurological dysfunction (bilirubin encephalopathy). The term kernicterus is used to denote the clinical features of acute or chronic bilirubin encephalopathy, as well as the yellow staining in the brain associated with the former. The risk of kernicterus is increased in babies with

extremely high bilirubin levels. Kernicterus is also known to occur at lower levels of bilirubin in term babies who have risk factors, and in preterm babies.

Clinical recognition and assessment of jaundice can be difficult, particularly in babies with darker skin tones. Once jaundice is recognised, there is uncertainty about when to treat, and there is widespread variation in the use of phototherapy and exchange transfusion. There is a need for more uniform, evidence-based practice and for consensus-based practice where such evidence is lacking. This guideline provides guidance regarding the recognition, assessment and treatment of neonatal jaundice. The advice is based on evidence where this is available and on consensus-based practice where it is not.

In 2016, we reviewed the evidence on tests for recognising neonatal jaundice, bilirubin thresholds for retesting, and the type and procedure for phototherapy. New and updated recommendations have been added on bilirubin thresholds for retesting and the type of phototherapy to use.

More information

You can also see this guideline in the NICE pathway on [neonatal jaundice](#).

To find out what NICE has said on topics related to this guideline, see our web page on [infants and neonates](#) and [blood and immune system conditions: general and other](#).

See also the guideline committee's discussion and the evidence reviews (in the [addendum and full guideline](#)), and information about [how the guideline was developed](#), including details of the committee.

Recommendations for research

In 2010, the guideline committee made the 5 recommendations for research. As part of the 2016 update, the standing committee made an additional research recommendation on parent and healthcare professional experience of phototherapy.

1 Breastfeeding and hyperbilirubinaemia

What are the factors that underlie the association between breastfeeding and jaundice?

Why this is important

Breastfeeding has been shown to be a factor in significant hyperbilirubinaemia. The reasons for this association have not yet been fully elucidated.

This question should be answered by studying infants in the first 28 days of life receiving different feeding types (breast milk, formula feeds or mixed feeds). Infants who do not develop significant hyperbilirubinaemia should be compared with infants with significant hyperbilirubinaemia. The outcomes chosen should include maternal factors, neonatal factors and blood analyses.

2 Transcutaneous bilirubin screening and risk factors

What is the comparative effectiveness and cost-effectiveness of universal pre-discharge transcutaneous bilirubin screening alone or combined with a risk assessment in reducing jaundice-related neonatal morbidity and hospital readmission?

Why this is important

There is good evidence that a risk assessment that combines the result of a timed transcutaneous bilirubin level with risk factors for significant hyperbilirubinaemia is effective at preventing later significant hyperbilirubinaemia.

This question should be answered by studying the effects of timed pre-discharge transcutaneous bilirubin levels and timed pre-discharge transcutaneous bilirubin levels combined with risk assessment. The study population should consist of babies in the first 28 days of life, with subgroups including near-term babies and babies with dark skin tones. The interventions should be compared with standard care (discharge without timed transcutaneous bilirubin level), and the

outcomes chosen should include significant hyperbilirubinaemia, cost-effectiveness and parental anxiety.

3 Transcutaneous bilirubinometers

What is the comparative accuracy of the Minolta JM-103 and the BiliChek when compared to serum bilirubin levels in all babies?

Why this is important

The accuracy of transcutaneous bilirubinometers (Minolta JM-103 and BiliChek) has been adequately demonstrated in term babies below treatment levels (bilirubin less than 250 micromol/litre). New research is needed to evaluate the accuracy of different transcutaneous bilirubinometers in comparison to serum bilirubin levels in all babies.

This question should be answered by comparing bilirubin levels taken using different transcutaneous bilirubinometers with bilirubin levels assessed using serum (blood) tests. The study population should comprise babies in the first 28 days of life, with subgroups including preterm babies, babies with dark skin tones, babies with high levels of bilirubin and babies after phototherapy. The outcomes chosen should include diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value), parental anxiety, staff and parental satisfaction with test and cost effectiveness.

4 Interruptions during phototherapy

How frequently and for how long can phototherapy be interrupted without adversely effecting clinical outcomes?

Why this is important

The effectiveness and tolerability of intermittent phototherapy has been adequately demonstrated in term babies at low treatment levels (bilirubin less than 250 micromol/litre). New research is needed to evaluate the effectiveness and tolerability of different frequencies of interruptions of different durations.

The study population should comprise babies in the first 28 days of life in phototherapy. Interruptions of 45 or 60 minutes would be made either on demand, every hour or every 2 hours, and compared with interruptions of up to 30 minutes every 3 hours. The outcomes chosen should include effectiveness in terms of the mean decrease in bilirubin levels and the mean duration of

phototherapy. Extra outcomes could include adverse effects, parental bonding and parental anxiety, staff and parental satisfaction with treatment and cost effectiveness.

5 National registries

National registries are needed of cases of significant hyperbilirubinaemia, kernicterus and exchange transfusions.

Why this is important

There is good evidence that prospective surveys in the UK and data from a national kernicterus register in the US can help to identify root causes of kernicterus and acute bilirubin encephalopathy.

The study population should comprise all children with a peak bilirubin level greater than 450 micromol/litre, which is the threshold for an exchange transfusion recommended by NICE. The intervention would be maternal, prenatal, perinatal and neonatal factors. The outcomes chosen should be shortcomings in clinical and service provision to prevent recurring themes in kernicterus cases.

6 Parent and healthcare professional experience of phototherapy

What is the experience and acceptability of phototherapy from the perspective of parents and healthcare professionals?

Why this is important

There is a gap in the evidence about parental and healthcare professional experience and acceptability of phototherapy. The committee agreed that the need for this research should be supported, especially given the greater awareness of the crucial importance of close and early skin contact between babies and their carers. The study should be a qualitative study of newborn babies (term and preterm) with a diagnosis of jaundice but who are otherwise well. Outcomes should include both parental and staff experience, including access for bonding and breastfeeding.

Update information

October 2016: Recommendation 1.4.9 was amended to clarify when intensified phototherapy should be used in relation to time since birth.

May 2016: The evidence was reviewed on tests for recognising neonatal jaundice, bilirubin thresholds for retesting, and the type and procedure for phototherapy. Some new recommendations were added and some recommendations were updated.

Recommendations are marked as:

- **[new 2016]** if the evidence was reviewed and the recommendation added or updated
- **[2016]** if the evidence was reviewed but no change was made to the recommended action.

Recommendations are marked **[2010]** if this was the year when the evidence for the recommendation was last reviewed.

ISBN: 978-1-4731-1854-6

Accreditation

