


Portada Externa de Tesis

| | |
|--------------------|---|
| Autor |  <p>Universidad Autónoma de Querétaro Facultad de Medicina</p> |
| | <p>PREVALENCIA DE HIPOACUSIA ASOCIADA A HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN EL HENM EN LOS AÑOS 2016 Y 2017</p> <p>Tesis Que como parte de los requisitos para obtener el grado de la Especialidad en _____PEDIATRIA_____</p> |
| | <p>Presenta _____Paula Denisse Reséndiz Melgoza_____ Nombre del aspirante</p> |
| Nombre de la tesis | Año |

- Escudo y letras doradas
- Pastas duras color negro, tamaño carta



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



PREVALENCIA DE HIPOACUSIA ASOCIADA A
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN EL HENM EN
LOS AÑOS 2016 Y 2017

por

PAULA DENISSE RESENDIZ MELGOZA

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional](#).

Clave RI: MEESC-159659



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad en Pediatría

PREVALENCIA DE HIPOACUSIA ASOCIADA A HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL EN EL
HENM EN LOS AÑOS 2016 Y 2017

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de la
Especialidad Médica en Pediatría

Presenta:

Med. Gral. Paula Denisse Reséndiz Melgoza

Dirigido por:

Med. Esp. Ma. de Lourdes Ramírez Balderas

Co-Director:

Med. Esp. Pilar Mejía Valdez

SINODALES

Med. Ma. de Lourdes Ramírez Balderas
Presidente

Med. Esp. Pilar Mejía Valdez
Secretario

Med. Esp. Nicolás Camacho Calderón
Vocal

Med. Esp. José Luis Rivera Coronel
Suplente

Med. Esp. Mónica del Llano Feregrino
Suplente

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Fecha Mayo 2023
México

RESUMEN

La hiperbilirrubinemia neonatal es la 2º causa de hipoacusia, provocando 20% de hipoacusia neurosensorial. Para realizar el cribado auditivo neonatal existen dos pruebas: las emisiones otoacústicas (EOA) y los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC). Se realizó un estudio Transversal Descriptivo, con el objetivo de determinar la prevalencia de hipoacusia en pacientes con hiperbilirrubinemia neonatal en el periodo de 2016 a 2017 egresados del HENM Querétaro, en donde se incluyeron expedientes de recién nacidos con diagnóstico de hiperbilirrubinemia sérica en mayores a 32 semanas de gestación (sdg), peso mayor a 1500gramos sin uso de ototóxicos, sin malformaciones craneofaciales, ventilación mecánica avanzada y/o estancia en UCIN por más de 5 días.

De acuerdo a nuestros resultados el total de pacientes que acudieron a valoración con criterios para el estudio fueron 227; El 71.8% equivalente a 163 pacientes reportaron valores de bilirrubinas de 12-19mg/dl, 5 de ellos salieron (3.06%) con EOAs alteradas. El 28.1% restante de pacientes (64) reportaron valores iguales o mayores de 20mgdl, 3 de ellos con alteración en EOAs (4.6%) y 6 (9.3%) con PEATC alterados; catalogándolos de acuerdo a la clasificación: 3 con sordera superficial o leve, 3 moderada y ninguno con severa. De los 3 pacientes con sordera superficial o leve; 2 fueron sensoriales y 1 conductivo; en la moderada los 3 fueron sensoriales. Dándonos un total de 5 pacientes con disincronía. Concluyendo que la definición de esta patología no tiene que ver con la severidad de la hipoacusia sino con EOAs presentes y PEATC alterados; es decir el problema no está en la cóclea está en la vía auditiva independientemente de su estadificación con decibeles. En cuanto a la timpanometría 5 de los pacientes con PEATC alterados, resultaron con timpanometría curva A y 1 con timpanometría AB.

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia, Hipoacusia, PEATC, EOA

SUMMARY

Neonatal hyperbilirubinemia is the 2nd cause of hearing loss, causing 20% of sensorineural hearing loss. There are two tests to perform neonatal hearing screening: otoacoustic emissions (AOEs) and auditory brainstem evoked potentials (ABEP). A Descriptive Cross-Sectional study was conducted with the objective of determining the prevalence of hearing loss in patients with neonatal hyperbilirubinemia in the period from 2016 to 2017 at the Public Hospital for woman and children (HENM for its name in spanish), in the state of Querétaro. Clinical records of newborns with a diagnosis of serum hyperbilirubinemia older than 32 weeks of advanced gestation and / or a stay in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) for more than 5 days were included. According to the results, the total number of patients who fulfilled the assessment with criteria for the study were 227 (100%); 163 (71.8%) with bilirubin values 12-19mg / dl, of these 5 resulted with altered AOS (3.06%) and 64 (28.1%) with values equal to or greater than 20mg / dl. With alteration in EOAs 3 (4.6) and 6 (9.3%) with altered PEATC; 3 with superficial or mild deafness, 3 moderate and none with severe, according to the classification; 2 were sensory and 1 conductive; in moderate, all 3 were sensory. There were 5 patients with desynchrony. It is concluded that the definition of this pathology does not have to do with the severity of the hearing loss but rather with present EOAs and altered PEATC; which implies that the problem is previous and not in the cochlea, it is in the auditory pathway regardless of its decibel staging. Regarding tympanometry, 5 of the patients with altered PEATC, were with curve A tympanometry and 1 with AB tympanometry.

Key words: Hyperbilirubinemia, Hearing loss, PEATC, EOA

A mis padres y hermanos

AGRADECIMIENTOS

A mis papás y hermanos por su apoyo para lograr mis objetivos.

INDICE

INDICE

| | Página |
|--|---------------|
| Resumen | 3 |
| Summary | 4 |
| Dedicatorias | 5 |
| Agradecimientos | 6 |
| Indice | 7 |
| Índice de cuadros | 8 |
| Índice de figuras | 9 |
| Índice de tablas | 10 |
| Índice de gráficos | 11 |
| I. INTRODUCCIÓN | 12 |
| II. REVISIÓN DE LA LITERATURA | 16 |
| 1. Hiperbilirrubinemia | 16 |
| 1.1 Definición | 16 |
| 1.2 Fisiopatología | 17 |
| 1.3 Clasificación de hiperbilirrubinemia | 18 |
| 1.4 Manifestaciones clínicas | 20 |
| 1.5 Factores de riesgo | 20 |
| 1.6 Diagnóstico | 20 |
| 1.7 Tratamiento | 21 |
| 1.8 Complicaciones | 24 |
| 2. Hipoacusia por Hiperbilirrubinemia | 26 |
| 2.1 Definición | 26 |
| 2.2 Fisiopatología | 26 |
| 2.3 Pruebas diagnósticas | 27 |
| 2.4 Clasificación | 29 |
| III. METODOLOGÍA | 30 |
| 1. Descripción General del Estudio | 30 |
| 2. Población de Estudio | 30 |
| 3. Procedimiento Clínico | 30 |
| 4. Procedimiento Estadístico | 32 |
| IV. RESULTADOS | 33 |
| V. DISCUSIÓN | 38 |
| VI. CONCLUSIÓN | 39 |

| | |
|---------------------------------|----|
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 40 |
| VIII. ANEXOS | 46 |

INDICE DE CUADROS

| Cuadro | | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1.1 | Factores de riesgo maternos y fetales predisponentes a hiperbilirrubinemia | 11 |
| 1.2 | Clasificación de acuerdo a hiperbilirrubinemia Indirecta y Directa | 17 |
| 1.3 | Clasificación de acuerdo al mecanismo causante | 18 |
| 2.1 | Clasificación de Jerger | 27 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura | | Página |
|---------------|--|---------------|
| 1.1 | Metabolismo de la Bilirrubina | 16 |
| 1.2 | Percentilas para guías de tratamiento en hiperbilirrubinemia fototerapia (A) y exanguineotransfusión (B) | 20 |
| 1.3 | Resonancia Magnética | 23 |

INDICE DE TABLAS

| Tabla | | Página |
|-------|--|--------|
| 1.1 | Niveles de bilirrubina y EOAS emisiones otoacústicas | 31 |
| 1.2 | Cálculo de Chi – cuadrada de PEATC | 33 |
| 1.3 | Cálculo de Chi – cuadrada Timpanometría | 34 |

INDICE DE GRÁFICOS

| Gráfico | | Página |
|---------|--|--------|
| 1. | Probabilidades estimadas. Relación de nivel de bilirrubinas e hipoacusia | 35 |
| 1.2 | Regresión logística | 37 |

I. INTRODUCCION

Uno de los principales diagnósticos de ingreso hospitalario en recién nacidos es la ictericia neonatal. Aproximadamente el 60% de los recién nacidos de término y el 80% de los prematuros desarrollan ictericia en la primera semana de vida. La mayoría de los recién nacidos presentan una condición conocida como ictericia fisiológica la cual generalmente es inofensiva, se resuelve entre el tercero y quinto día de vida y no presenta complicaciones significativas en ausencia de comorbilidades. La principal causa de hiperbilirrubinemia en México es la incompatibilidad al sistema ABO (15-20% de los casos), de estos solo 3-5% desarrollan hemólisis significativa, requiriendo exanguinotransfusión menos del 0.1%. (GPC, 2019; Olusanya, 2018)

La hiperbilirrubinemia neonatal es la segunda causa de hipoacusia, provocando en el 20% de los pacientes hipoacusia neurosensorial. (Villanueva, 2017). Razón por la que se ha dedicado este estudio.

Existen factores maternos y del recién nacido, que incrementan el riesgo de presentar ictericia patológica.

Cuadro 1.1 Factores de riesgo maternos y neonatales predisponentes a hiperbilirrubinemia

| Factores maternos | Factores neonatales |
|--|--|
| Preeclampsia | Sufrimiento fetal agudo |
| Hipotiroidismo | Bajo peso al nacer ≤ 1500 grs |
| Diabetes gestacional | ≤ 32 semanas de gestación (sdg) |
| Consumo de alcohol | Asfixia |
| Consumo de drogas (cocaína) | Uso de ototóxicos |
| Antecedentes familiares de hipoacusia | Uso de ventilación mecánica |
| Infecciones perinatales por Toxoplasma Rubéola, Citomegalovirus y Herpes (TORCH) | Estancia en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por más de 5 días. |
| | Enfermedades infecciosas. (sepsis, meningitis) |
| | Malformaciones craneofaciales. |

Fuente: American Academy of Pediatrics,2007; Rodriguez Blancas 2014; Peñaloza-López, 2012; Cañete, 2011; Early Detection and Intervention Programs, 2019.

En la literatura se ha reportado que los pacientes más sensibles al daño secundario a hiperbilirrubinemia, son los de bajo peso para la edad gestacional y los recién nacido pretérmino. Causando daño incluso sin llegar a los niveles tóxicos registrados en los pacientes de término y de peso adecuado para la edad gestacional, ≥ 20 mgdl.

A nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta una prevalencia de hipoacusia de 1-3/1000 RN sanos y se incrementa hasta 4/1000 RN sanos con factores de riesgo (entre ellos hiperbilirrubinemia), es decir 10 veces superior a la población general.

En México, la OMS reporta una prevalencia de hipoacusia de 3-5/1000 RN sanos y hasta 60/1000 RN con factores de riesgo, lo que es 20 veces más frecuente. (Villanueva, 2017).

Es importante realizar el diagnóstico e iniciar el tratamiento antes de los 6 meses de edad ya que esto permite alcanzar un desarrollo emocional y social aceptable en estos pacientes, considerando que en los primeros 3 a 4 años de vida es cuando la plasticidad cerebral es mayor y tienen lugar la adquisición de determinadas habilidades cognitivas y lingüísticas como el desarrollo comunicativo, la adquisición del lenguaje oral, la maduración de la percepción auditiva, las capacidades y habilidades que de ella se derivan y que inciden en los procesos de maduración neurológica y que son difícilmente recuperables si se pierde la oportunidad de actuar en este periodo (Nuñez-Batallaa, 2014).

La Ley General de Salud, en su Capítulo V, y el Consejo Nacional para las Personas con Discapacidad de la Secretaria de Salud, iniciaron el Programa de Atención Integral a la Salud de las Personas con Discapacidad en el periodo 2007 al 2012, que incluyó el programa de Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana 2007-2012 (TANIT), para la atención integral de los neonatos con

diagnóstico de hipoacusia y sordera, con y sin factores de riesgo. (Ley General de Salud, capítulo V, 2007)

En el 2019 se publicó la guía de detección temprana e intervención (Early Detection and Intervention Programs), donde se especifican los objetivos universales de acceso al tamiz auditivo, para evaluación e intervención de los recién nacidos, donde se recomienda:

a) Expandir las definiciones de hipoacusia congénita bilateral permanente, y unilateral sensorial. Se incluye la neuropatía auditiva o disincronía en pacientes ingresados en la UCIN.

b) Realizar potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) como parte del tamiz auditivo a pacientes con estancia de más de 5 días en UCIN.

c) Pacientes de la UCIN que salgan alterados en PEATC referirlos directamente con un audiólogo para realizar de nuevo el tamiz incluyendo PEATC por segunda ocasión.

d) En revaloración, evaluar los dos oídos, aunque sólo uno salga alterado.

e) Tanto en pacientes sanos o egresados de UCIN que tuvieron algún factor de riesgo tales como hiperbilirrubinemia que requirió exanguinotransfusión, sepsis etc, se recomienda una segunda valoración antes de ser descartado algún grado de hipoacusia.

f) Se recomienda al menos una valoración con PEATC en pacientes menores de tres años para confirmar la sordera.

g) El tiempo y número de revaloraciones en pacientes con factores de riesgo se personalizará e individualizará en la posibilidad de retrasar la pérdida auditiva

h) En pacientes con factores de riesgo que pasen la primera valoración se deberá hacer al menos una revaloración a los 24 o 30 meses de edad. Más frecuente y con mayor premura a pacientes con enfermedades perinatales como citomegalovirus, síndromes asociados a pérdida progresiva de la audición,

desórdenes neurodegenerativos, trauma, pacientes tratados con membrana extracorpórea, quimioterapia; o historia familiar de hipoacusia. (Early Detection and Intervention Programs, 2019)

Esto con el fin de establecer un diagnóstico previo a los 3 meses de edad, y con el propósito de iniciar tratamiento con auxiliares auditivos antes de los 6 meses y, en caso de ser necesario, se realice implante coclear con terapias de rehabilitación, terapia de lenguaje y terapia auditivo-verbal para una rehabilitación integral.

Para realizar el cribado auditivo neonatal existen dos pruebas: las emisiones otacústicas (EOA) y los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC). Las EOA corresponden a la medición de la actividad de las células ciliadas externas de la cóclea, permitiendo evaluar la función coclear preneural. Los PEATC examinan la vía auditiva de forma rutinaria y son útiles para el diagnóstico de la neuropatía auditiva. (Villanueva, 2017)

El objetivo general de este estudio fue determinar la prevalencia de hipoacusia en pacientes egresados del Hospital de Especialidades del niño y la Mujer en el estado de Querétaro que cursaron con hiperbilirrubinemia en el año 2016 al 2017. Excluyendo aquellos pacientes con antecedente de sepsis, malformaciones craneofaciales, estancia en UCIN por más de 5 días, ventilación mecánica, asfixia perinatal, uso de ototóxicos, peso menor a 1.500 gramos y menores a 32 semanas de gestación.

II. REVISION DE LITERATURA

1. ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA

1.1 Definición

Ictericia se le conoce a la coloración amarilla de piel y mucosas, que se presenta por la elevación de la bilirrubina en sangre, condición conocida como hiperbilirrubinemia. (Galíndez, 2017; Madrigal, 2014; Villanueva, 2017)

Puede ser o no patológica, ya que durante los primeros días de vida existen diversos factores fisiológicos que predisponen al aumento de la misma, como el mayor volumen de glóbulos rojos y disminución de la supervivencia de los mismos, eritropoyesis ineficaz; aumento de la circulación enterohepática, inmadurez enzimática por disminución de la actividad de la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UDPGT), captación defectuosa de la bilirrubina provocado por la menor cantidad de ligandinas y reducción de la excreción hepática de bilirrubinas. (Galíndez, 2017, Hernández, 2013)

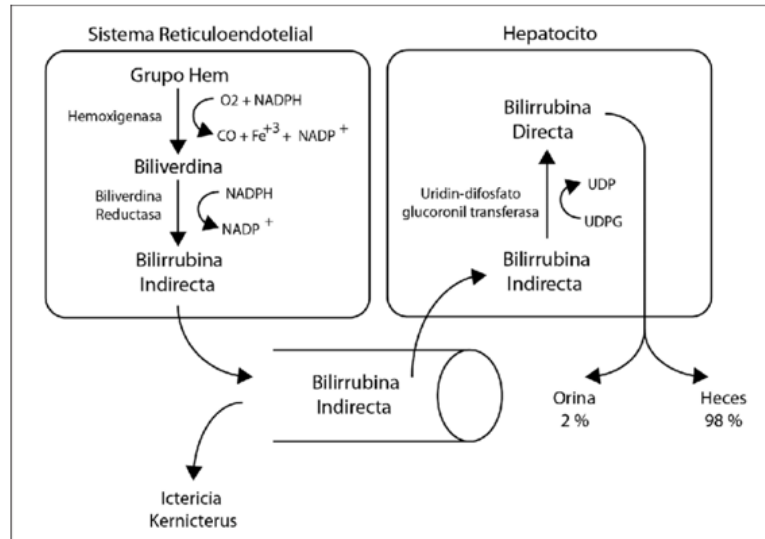
La ictericia fisiológica es el tipo más frecuente, presentándose de 24 a 72 horas posteriores al nacimiento, en aproximadamente el 60% de los recién nacidos a término y 80% de los recién nacidos prematuros. (Galíndez, 2017; Madrigal, 2014; Mesquita, 2017; Rebollar, 2017)

1.2 Fisiopatología

La bilirrubina es producida por la degradación del grupo hem, la cual es una molécula compleja que a pequeñas concentraciones ejerce efecto protector como antioxidante al interactuar con los radicales libres, especialmente el peroxinitrito que a grandes cantidades tiene la capacidad de producir daño tisular, así como tener funciones inmunomoduladoras, actuando tanto sobre los linfocitos T como los B (Madrigal, 2014; Mesquita, 2017)

La bilirrubina no conjugada es un pigmento hidrófobo y tóxico que circula en la sangre unida a la albúmina. En el hígado, la bilirrubina se capta por el hepatocito, y es conjugada por la uridinadifosfato glucuroniltransferasa 1A1 (UGT-1A1). (Madrigal, 2014; Panahi, 2013).

Figura II.1 Metabolismo de la bilirrubina



Fuente: Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia, López-Velázquez; 2012.

1.3 Clasificación de Hiperbilirrubinemia.

Existen varias clasificaciones de la hiperbilirrubinemia. Se ha clasificado en fisiológica o patológica (de acuerdo a factores de riesgo, tiempo de evolución, niveles etc.); indirecta y directa, según estén elevados los valores de la bilirrubina no conjugada o de la conjugada; y según el mecanismo o los mecanismos de su producción. (Galíndez, 2017; Madrigal, 2014; Panahi, 2013).

Cuadro 1.2. Clasificación de la hiperbilirrubinemia De acuerdo a su forma indirecta y directa

| Indirecta | Directa |
|---|---|
| Fisiológica del recién nacido | Fibrosis quística |
| Asociada a la lactancia materna | Galactosemia |
| Ictericia por incompatibilidad de factor RH | Deficiencia de alfa 1 antitripsina. |
| Ictericia por incompatibilidad ABO | Tirosinemia. |
| Síndrome de Crigler-Najjar | Síndrome de Dubin-Johnson. |
| Síndrome de Gilbert | Síndrome de Rotor. |
| Hipotiroidismo | Colestasis asociada a nutrición parenteral total. |
| | Enfermedades infecciosas. |
| | Atresia de vías biliares |

Fuente: Madrigal; 2014, Galíndez, 2017, Panahi; 2013

Cuadro 1.3 Clasificación de acuerdo al mecanismo causante

| No patológicas | Patológicas |
|--|--|
| <p>a) Ictericia Fisiológica: es una hiperbilirrubinemia no conjugada que ocurre después del primer día postnatal y puede durar una semana. La bilirrubina total sérica hace su pico entre el tercer al quinto día. Los recién nacidos tienen aumento de producción de bilirrubina como resultado del aumento del hematocrito y del volumen del glóbulo rojo, además de una vida de los eritrocitos más corta 90 días, y la inmadurez hepática para excretarla por medio de la UGT-1A1.</p> | <p>Es la ictericia que ocurre en las primeras 24 horas, se acompaña de otros síntomas, la bilirrubina aumenta más 5mg/dl/día, la bilirrubina directa es superior a los 2mg/dl o dura más de una semana en el recién nacido de termino o más de dos semanas en el pretérmino. Las condiciones patológicas que pueden aumentar la producción de bilirrubina incluyen la isoimmunización, trastornos hemolíticos hereditarios y la sangre extravasada ejemplo, los cefalohematomas; entre las que disminuyen la excreción de la bilirrubina como prematuridad, el hipotiroidismo, los trastornos genéticos de conjugación de bilirrubina como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert.</p> |
| <p>b) Ictericia asociada a la lactancia materna: es de inicio temprano, es la mayor causa de hiperbilirrubinemia indirecta, se da en la primera semana por deprivación calórica y aumento de la circulación enterohepática. Se puede asociar con deshidratación leve y con retraso en el paso del meconio.</p> | |
| <p>c) Ictericia por leche materna: es de inicio tardío, ocurre entre el 6-14 día, puede persistir de uno a tres meses, la causa no es clara, pero se cree que la leche materna contiene beta-glucuronidasa y ácidos grasos no esteroideos que inhiben la bilirrubina directa del hígado.</p> | |

Fuente: Rebollar; 2017

1.4 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas en pacientes con hiperbilirrubinemia pueden ser en su inicio inofensivas, sin embargo, algunos bebés desarrollan niveles muy altos de bilirrubina que si no se tratan adecuadamente pueden llegar a ser perjudiciales; las principales afecciones relacionadas son a nivel neurológico, encefalopatía, alteraciones del neurodesarrollo, cognitivas, del lenguaje, desordenes conductuales, visuales y de la audición. (Mesquita, 2017)

1.5 Factores de Riesgo

Según las Guías de la Academia Americana de Pediatría, los factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia severa en niños son, los niveles de bilirrubina sérica total (BST) o bilirrubina transcutánea (BTc) >12mgdl, ictericia en las primeras 24 horas, incompatibilidad sanguínea u otra enfermedad hemolítica por ejemplo deficiencia de Glucosa 6 Fosfato deshidrogenasa, edad gestacional <32 semanas, hermano anterior con ictericia, cefalohematoma o contusión significativa, lactancia materna exclusiva con pérdida de peso y raza asiática. Los factores de riesgo de neurotoxicidad incluyen enfermedad hemolítica isoimmune, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, asfixia, letargo, temperatura inestable, sepsis, acidosis e hipoalbuminemia menor a 3mg/dl. Otros autores mencionan: sexo masculino, íleo meconial, TORCH, policitemia e hipotiroidismo. (Galíndez, 2017; Madrigal, 2014; Mesquita, 2017; Panahi, 2013; Wickremasinghe, 2015)

1.6 Diagnóstico

Se basa en una adecuada anamnesis, exploración física y estudios de laboratorio o gabinete, en caso de búsqueda subyacente de ictericia, tales como hemograma completo con conteo de reticulocitos, grupo sanguíneo y Rh tanto de la madre como del recién nacido, prueba de coombs directo e indirecto y niveles de bilirrubina.

Se recomienda solicitar las siguientes pruebas sólo si existe sospecha clínica de alguna patología específica. frotis de sangre, niveles de glucosa-6-fosfato,

deshidrogenasa en sangre (considerar origen étnico), cultivos microbiológicos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, sí, se sospecha infección.

1.7 Tratamiento

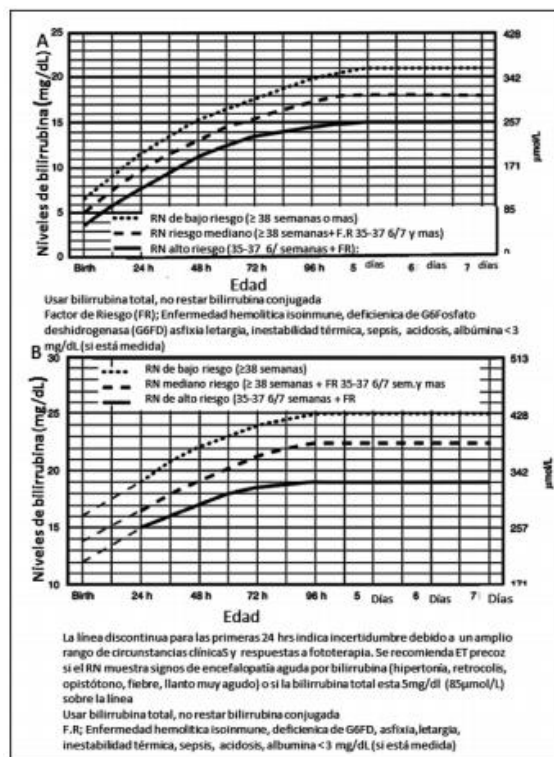
El objetivo de cualquier intervención en este padecimiento es prevenir su progresión y el desarrollo de complicaciones.

Las recomendaciones generales en el recién nacido que presentan ictericia visible dentro de las primeras 24 horas de vida, es continuar con el protocolo de medición y registro de bilirrubinas séricas, dentro de las dos horas siguientes, así como cada 6 horas hasta que el nivel se encuentre por debajo del umbral de tratamiento (2.9mgdl/50 µmol/l) y se encuentre en reducción continua. (12-18hrs)

El tratamiento es individualizado y se basa principalmente en los niveles de bilirrubina en sangre; asociados a la edad gestacional, días de vida extrauterina, peso al nacer y/o comorbilidades asociadas (incompatibilidad a grupo, enfermedades materno/fetales, etc.) Utilizando tablas, gráficas o nomogramas a fin de determinar si es necesaria una acción terapéutica y cuál es la más apropiada (Villanueva; 2017, Rebollar, 2017, Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal. Guía de Práctica Clínica, IMSS; 2019.)

Una de las tablas más utilizadas en la actualidad es la de Buthani. (Rebollar, 2017)

Figura II. Guías para fototerapia (A) y exanguinotransfusión (B)



Fuente: Madrigal; 2014, Hernández; 2013, Rebollar, 2017

Las principales terapéuticas y sus indicaciones se enuncian a continuación

Fototerapia: Indicada según las tablas basadas en niveles de bilirrubina sérica, edad gestacional, peso y comorbilidades. Consiste en la exposición del neonato a una fuente de luz (fluorescente, LED, halógeno, fibra óptica). En donde la bilirrubina indirecta absorbe la luz y se convierte en isómeros hidrosolubles (lumirrubina) que se excretan por las heces y la orina, sin necesidad de su conjugación en el hígado. Las lámparas con salida de 460 a 490-nm son las más efectivas. Es una terapia no invasiva y accesible. Los efectos secundarios son poco frecuentes y no graves, que cuando se presentan son fáciles de solucionar.

Fototerapia múltiple: Indicada en hiperbilirrubinemia que no responde al tratamiento convencional (es decir, cuando no hay reducción de las bilirrubinas en suero después de 6 horas del inicio del tratamiento o que la bilirrubina sérica sigue en aumento) o en los casos que se requiera una rápida reducción de los niveles séricos de bilirrubina, como en la isoimmunización a Rh. Esta es más eficaz y debe ser siempre continua.

Exanguinotransfusión: Indicada en el fracaso del tratamiento conservador, (dos tomas consecutivas con aumento en los controles del hematocrito $\geq 0.34\%$ kg/h o incremento de BT ≥ 0.3 mg/h en RN pretérmino y BT ≥ 0.5 mg/h en RN de término), así como en base a las tablas de acuerdo a los niveles de BT en relación a las horas de vida, peso al nacimiento y edad gestacional, o en pacientes con datos de encefalopatía hiperbilirrubinémica.

Consiste en remover la bilirrubina circulante y /o los anticuerpos, a fin de frenar la hemólisis y complicaciones secundarias. El procedimiento consiste en tomar pequeñas alícuotas de la sangre del recién nacido y sustituirlas por la misma cantidad de sangre de un donador (generalmente la madre) a través de uno o dos

catéteres centrales hasta que el volumen de sangre del recién nacido se ha sustituido dos veces. La tasa de complicaciones es del 12%.

Inmunoglobulina intravenosa: Indicada en enfermedad hemolítica aloinmune del recién nacido, en casos con hemólisis significativa evidenciada por bilirrubina sérica que aumenta más de $8.5 \mu\text{m/l/h}$ - 0.5mg/dl/h , a pesar de que el recién nacido se encuentre expuesto a fototerapia múltiple. La dosis recomendada de la IgIV (inmunoglobulina intravenosa) actualmente es de 0.5 a 1g/kg en infusión continua durante 4 a 6 horas. Siempre junto con la fototerapia. (Madrigal; 2014, Hernández; 2013, Rebollar, 2017, Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal. Guía de Práctica Clínica,IMSS; 2019, Clinical Guideline, London, May 2010.)

1.8 Complicaciones

La ictericia es un síntoma muy común que afecta aproximadamente al 60% de los neonatos a término y hasta en el 80% de recién nacidos pretérmino; que no requiere tratamiento alguno. Sin embargo, entre el 8 al 11% de los neonatos icterícos, preferentemente aquellos con edad gestacional $\leq 32\text{sdg}$, pueden desarrollar hiperbilirrubinemia severa, con el consecuente riesgo de afectación neurológica, debido al potencial de neurotoxicidad. (Khalid, 2015)

La neurotoxicidad inducida por ésta, depende de una compleja interacción entre el nivel y el tiempo de exposición del sistema nervioso central (SNC) a la bilirrubina libre, por un lado, y de las características de la inmunidad innata del SNC inmaduro del neonato por el otro. La fracción libre de la bilirrubina es la que ejerce el efecto tóxico. Por tanto, la concentración de albúmina en el neonato, así como los desplazamientos de su sitio de unión a la bilirrubina juegan un papel muy importante en la fisiopatología de la lesión neurológica. La afinidad y la capacidad de unión de la bilirrubina a la albúmina es inestable en los recién nacidos sobre todo en pretérminos y en situaciones de acidosis. La bilirrubina se adhiere a la membrana celular neuronal, produciendo cambios a nivel de las mitocondrias, estrés oxidativo,

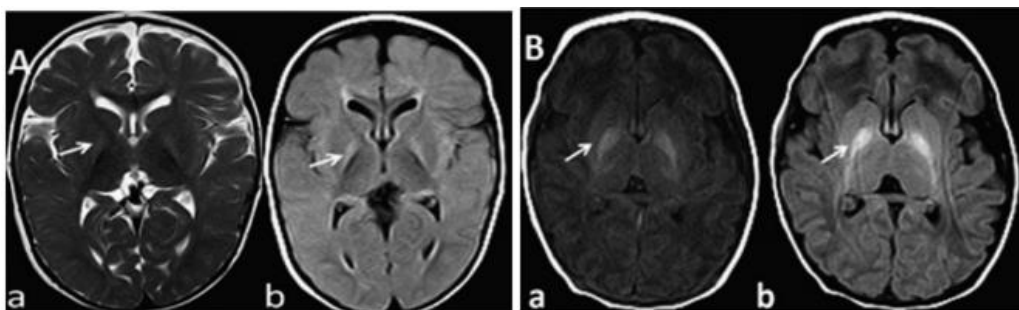
falla energética y apoptosis celular. Sin embargo, las células de la glía, incluyendo las células del endotelio vascular cerebral también pueden afectarse por la activación de las citoquinas inflamatorias (Hernández, 2013; Orejas, 2017)

Cuando los niveles de bilirrubina se incrementan de manera progresiva y alcanzan valores muy altos existe el riesgo de que atraviesen la barrera hematoencefálica y provoquen daño cerebral, sobre todo en ganglios basales, con las consiguientes secuelas en el desarrollo neurológico, lo que se denomina encefalopatía por bilirrubina. (Rebollar, 2017)

La encefalopatía hiperbilirrubinémica es la manifestación aguda de la toxicidad hiperbilirrubinémica durante las primeras semanas de vida, la cual ocurre en tres fases: primera fase ocurre entre 1°- 2° día, presenta pobre succión, llanto agudo, irritabilidad, letargo, hipotonía y convulsiones, fase probablemente reversible según algunos autores. La segunda fase transcurre en la mitad de la primera semana postnatal, se caracteriza por hipertonía de los músculos extensores, opistótonos, retrocollis y fiebre, y la tercera fase ocurre después de la primera semana, presenta de estupor a coma, hiporexia, llanto agudo, hipertonía, apnea, fiebre y convulsiones. (Khalid, 2015; Madrigal, 2014; Mesquita, 2017; Villanueva, 2017)

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. (Mesquita, 2017)

Figura II. Imágenes de ganglios basales con depósitos de pigmento



Fuente: Encefalopatía por Kernicterus. Serie clínica. Hernández; 2013

2. HIPOACUSIA POR HIPERBILIRRUBINEMIA

2.1 Definición

La hipoacusia es la disminución o ausencia de la capacidad de percibir e interpretar las ondas sonoras y, por tanto, las sensaciones auditivas. (González, 2017)

2.2 Fisiopatología

En la hiperbilirrubinemia se generan depósitos de bilirrubinas en sitios de la vía auditiva, tales como; el núcleo coclear, los colículos: inferior, superior, el núcleo auditivo cerebral y el complejo olivar, evitando la transmisión de la onda sonora, y dejando daño neurosensorial.

La neurotoxicidad que genera puede ser a través de diferentes mecanismos, por excitotoxicidad activando la síntesis de óxido nítrico, o atravesando la barrera hematoencefálica dañando el sistema auditivo periférico incluyendo las células ciliadas y neuronas de los núcleos basales de la vía auditiva central e inducir directamente daño coclear y específicamente en ambas células auditivas internas y externas al órgano de Cortí.

De todas las estructuras, el nervio auditivo es el más sensible a los efectos tóxicos de la bilirrubina, este tipo de daño se le ha denominado trastorno de disincronía del nervio auditivo o ANSD (por sus siglas en inglés Auditory neuropathy Spectrum Disorders), cuyo diagnóstico debe realizarse precozmente en neonatos con hiperbilirrubinemia severa; caracterizado con resultados en las Emisiones Otoacústicas Normales (OAE Otoacoustic Emission Test), pero con alteración de los potenciales evocados de tallo cerebral (ABR Auditory Brainstem Evoked Response) (Martínez, 2014; Mesquita, 2017)

El daño auditivo se ha reportado en la literatura en el 20% de los pacientes con hiperbilirrubinemia, se relaciona con el nivel de bilirrubina y la duración de su elevación. Algunos estudios han descrito niveles de bilirrubinas séricas >20 mg/dl,

relacionados con daño auditivo, sin embargo, no se ha podido correlacionar con exactitud el nivel de bilirrubinas con el nivel de daño secundario, y en un 10% de los niños se ha reportado crónico y permanente. (Panahi, 2013, Martínez, 2014)

2.3 Pruebas Diagnósticas

2.3.1 Emisiones Otacústicas (EOA). Su sensibilidad se ha estimado entre 80-90%, y su costo es menor; sin embargo, en población con factores de riesgo ésta disminuye hasta < del 60%.

Existen cuatro tipos de EOA:

- 1) Espontáneas (EOAE): son tonos puros que pueden registrarse en el conducto auditivo externo en ausencia de estímulos auditivos.
- 2) EOA transientes provocadas: (EOAT), generadas por estímulos de corta duración como el «clic», tonos breves o ruidos.
- 3) EOA por productos de distorsión (EOAPD), son respuestas tonales a dos tonos puros, presentados simultáneamente con frecuencias y a intensidades diferentes.
- 4) EOA por estímulos frecuencia específicos (EOAF), son los sonidos emitidos en respuesta a un simple tono de estimulación. (Galíndez, 2017; Villanueva, 2017)

2.3.1 Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC)

Los potenciales evocados auditivos son un estudio neurofisiológico que mide el impulso nervioso a través del VIII par craneal hasta el tallo cerebral. (Villanueva, 2017)

Se realizan en un cuarto aislado, en una cama regular y el paciente en sueño fisiológico. Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral representan la actividad eléctrica generada por alguna parte de la vía auditiva ascendente (desde el nervio coclear hasta corteza auditiva) en respuesta a un estímulo acústico generado.

Este se realiza con la piel previamente limpia, con alcohol-acetona y se aplica gel conductor, usando el Sistema internacional 10-20. Con el siguiente Código A1-Cz, A2-Cz. El estudio es para registrar el umbral y ver que la vía auditiva este integra; la impedancia del electrodo es <4 Kilo-ohms. El filtro paso banda es de 300-3,000Hertz. Y el tiempo de estimulación es de 10 milisegundos. (Panahi, 2014).

2.3.2 Potenciales de estado estable

Son la respuesta cerebral obtenida por estímulo acústico repetitivo. Se denominan estables porque esta respuesta se mantiene durante todo el tiempo que esté presente el estímulo. Esta técnica se diferencia de los ampliamente utilizados Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral (PEATC) por la posibilidad de determinar el umbral auditivo en un más amplio espectro y de manera específica por frecuencias. (Panahi, 2014)

2.3.3 Timpanometria

Mide de manera no invasiva las variaciones de impedancia del oído medio a través de cambios de presión aplicados en el conducto auditivo externo. Contribuye a la exploración del oído medio permitiendo evaluar la integridad del sistema de transmisión y la presión del oído medio. Esto se valora mediante el registro en forma curva del grado de movilidad (compliance) del sistema tímpano-osicular en función de los cambios de presión aérea generados en el conducto auditivo externo, donde los resultados se pueden usando la clasificación de Jerger.

Cuadro 2.1 Clasificación de Jerger

| | |
|---------|------------------------------------|
| CURVA A | MORFOLOGÍA Y COMPLIANCE NORMAL |
| CURVA B | PRESENCIA DE LÍQUIDO EN OÍDO MEDIO |
| CURVA C | MAL FUNCIONAMIENTO TUBÁRICO |

Fuente: Benito, 2016; Mesquita, 2017; Rebollar, 2017

2.4 Clasificación

La hipoacusia se puede clasificar de acuerdo a etiología: hereditaria, adquirida y de origen desconocido; por su localización, se clasifica en hipoacusia conductiva e hipoacusia de percepción o neurosensorial. De acuerdo a la etapa de la vida en la que se presenta el déficit auditivo se clasifica en prelocutivas (de 0 a 2 años), perilocutivas (de 3 a 5 años) y poslocutivas (posterior a la adquisición del habla). Y por su intensidad de la pérdida auditiva de acuerdo a la clasificación de Martínez Cruz 2003, se establecen cuatro grupos: (Hernández, 2013)

- a) Superficial: pérdida tonal está comprendida entre 20 y 40 dB. El habla con voz normal es percibida, sin embargo, se percibe difícilmente con voz baja o lejana. La mayoría de los ruidos familiares son percibidos. (Hernández, 2013; Rebollar, 2017; Wickremasinghe, 2015)
- b) Moderada: La pérdida tonal está entre 41 y 60 dB. El habla es percibida si se eleva un poco la voz. El sujeto entiende mejor si mira cuando le hablan. Se perciben aún algunos ruidos familiares. (Hernández, 2013; Rebollar, 2017; Wickremasinghe, 2015)
- c) Severa: La pérdida tonal está entre 61 y 80 dB. El habla es percibida con voz fuerte cerca del oído. Los ruidos fuertes son percibidos, requiere prótesis auditivas, utiliza la lectura labial y lengua de signos. (Hernández, 2013; Rebollar, 2017; Wickremasinghe, 2015)
- d) Profunda: La pérdida tonal está entre 81 y 100 dB. Ninguna percepción de la palabra. Solo los ruidos muy potentes son percibidos, se “sienten” las vibraciones sonoras. Las entradas visuales son preferentes en la comunicación. Se prefiere estar con niños que presenten una afectación auditiva similar. Suelen requerir implante coclear. (Hernández, 2013; Rebollar, 2017; Wickremasinghe, 2015)

III. METODOLOGIA

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Estudio Transversal Descriptivo, en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer en el estado de Querétaro.

Hipótesis nula: No existe correlación entre el nivel de hiperbilirrubinemia y el grado de hipoacusia neurosensorial.

Hipótesis alterna: Existe correlación entre el nivel de hiperbilirrubinemia y el grado de hipoacusia neurosensorial.

Objetivo general: Prevalencia de hipoacusia en pacientes egresados de hospitalización con hiperbilirrubinemia total a expensas de indirecta >12mg/dl en el periodo de 2016 al 2017; valorados por el servicio de audiología.

Objetivos específicos: Determinar la presencia o no de hipoacusia, el grado de la misma y su relación con los valores de bilirrubina indirecta.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión: recién nacidos de ≥ 32 sdg con niveles séricos de bilirrubinas ≥ 12 mg/dl a expensas de indirecta, que acudieron al servicio de audiología del HENM, a realizarse el tamiz auditivo una vez dados de alta del servicio de ingreso.

Criterios de exclusión: pacientes con síndrome dismórfico, malformaciones craneofaciales, de pabellón auricular y/o de línea media, pacientes con comorbilidades tales como asfixia, uso de ventilación mecánica y/o estancia en UCIN >5 días, peso <1500 grs, así como aquellos que recibieron tratamiento con ototóxicos. (aminoglucósidos, diuréticos de ASA, etc.)

Criterios de eliminación: aquellos que no continuaron su seguimiento en el HENM y por ende no contamos con sus resultados.

3. PROCEDIMIENTO CLÍNICO

1° Valoración: dentro de los primeros 15 días a 30 días de vida. Se les realizó emisiones otacústicas por productos de distorsión (con el equipo Otoread de la marca Interacoustics). Valorando 4 frecuencias, 2,3,4,5 KHz. Si la respuesta de intermodulación con respecto a ruido de fondo era adecuada, se agendaron dentro de los primeros 6 meses de vida para continuar seguimiento y realizar potenciales evocados de tallo cerebral. (PEATC)

2° Valoración: a los pacientes con emisiones otacústicas con inadecuada respuesta de intermodulación con respecto a ruido de fondo, o que no se encontraban en condiciones óptimas para el estudio (irritables, con infección de vías respiratorias, etc.). Se les dio cita 15 días posteriores a la 1° valoración para repetir el estudio, cuando nuevamente la respuesta era inadecuada, se les programó lo más pronto posible para la realización de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEACT), así como timpanometría para descartar patologías de oído medio.

Los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral se realizaron mediante el equipo de Interacoustics Eclipse, con electrodos de superficie con gel conductor tipo broche colocados según sistema 10/20, previa limpieza de la piel con gel exfoliante. Mediante audífonos de inserción y enmascaramiento contralateral con ruido blanco. El estudio se realizó con estímulos tipo clic de polaridad alterna, a 31.1 estímulos por segundo, con impedancia menor a 3 kilo ohm , los filtros que se utilizaron fueron de paso alto 1500 Hz y paso alto de 150 Hz, con 2000 promediaciones. En caso de detectarse una inadecuada correlación entre emisiones otoacústicas y potenciales auditivos, se le realizó el estudio a 11 estímulos por segundo, con el resto de parámetros igual a lo ya mencionado.

En caso de alteración en el umbral detectado en el estudio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral así como en la detección de discrepancia entre

el resultado de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y la respuesta de las emisiones otacústicas, se realizaron potenciales de estado estable en donde se valoraron las frecuencias de .5, 1, 2 y 4 KHz.

4. PROCEDIMIENTO ESTADÍSTICO

La definición operacional del paciente con hiperbilirrubinemia fue la de aquel individuo que al graficar la concentración de bilirrubina sérica total se pudiera describir según su valor de riesgo como peligrosa ≥ 30 mg/dl, extrema de 25-29.9 mg/dl, severa de 20-24.9 mg/dl, importante de 17-19.9 mg/dl y sin riesgo ≤ 16.9 mg/dl y la definición operacional del paciente con hipoacusia fue la de aquel individuo que presentó pérdida tonal superficial comprendida entre 20 y 40 dB, pérdida tonal moderada entre 41 y 60 dB, pérdida tonal severa entre 61 y 80 dB, pérdida tonal profunda entre 81 y 100 dB. (Villanueva, T. 2017, Hernández, 2013; Rebolgar, 2017; Wickremasinghe, 2015)

El análisis de datos fue realizado en el programa Microsoft Excel 2019, por medio de la herramienta estadística de Chi cuadrada (χ^2) ya que se buscaba hacer la comparación cualitativa en la presente población, dicha herramienta funge como una prueba de hipótesis que compara la distribución que arroja nuestra base de datos recolectada y nos indica la probabilidad de que los hallazgos sean o no al azar.

IV. RESULTADOS

El total de pacientes que acudieron a valoración con criterios para el estudio fueron 227; El 71.8% equivalente a 163 pacientes reportaron valores de bilirrubinas de 12-19mg/dl, 5 de ellos salieron (3.06%) con EOAs alteradas. El 28.1% restante de pacientes (64) reportaron valores iguales o mayores de 20mgdl, 3 de ellos con alteración en EOAs (4.6%) y 6 (9.3%) con PEATC alterados; catalogándolos de acuerdo a la clasificación: 3 con sordera superficial o leve, 3 moderada y ninguno con severa. De los 3 pacientes con sordera superficial o leve; 2 fueron sensoriales y 1 conductivo; en la moderada los 3 fueron sensoriales. Dándonos un total de 5 pacientes con disincronía.

En relación a la presencia de hiperbilirrubinemia e hipoacusia obtuvimos con la prueba estadística de chi-cuadrada un resultado estadísticamente significativo al nivel .001 (p-value:0.00001939), respaldando la hipótesis de relación estadísticamente significativa entre las variables del nivel de bilirrubina y la presencia de hipoacusia.

Tabla 1. Nivel de hiperbilirrubinemia y presencia de hipoacusia

| Nivel de bilirrubina y presencia de hipoacusia | | |
|---|--------------------|----------------------|
| Nivel de bilirrubina | Con Hipoacusia | Sin Hipoacusia |
| Peligrosa | 33.33% (2) | 2.26% (5) |
| Extrema | 16.67% (1) | 4.98% (11) |
| Severa | 50.00% (3) | 19.00% (42) |
| Importante | 0.00% (0) | 21.72% (48) |
| Sin riesgo | 0.00% (0) | 52.04% (115) |
| Total | 100.00% (6) | 100.00% (221) |

De los 227 pacientes en total que se incluyeron en el estudio, se muestra en la tabla la distribución de los pacientes con hipoacusia y su relación con los niveles de bilirrubina, predominando las categorías de bilirrubina severa (20-24.9) 3 pacientes , peligrosa (>30) 2 pacientes y extrema 1 paciente (25-29.9) en orden de

importancia. Con un total de 6 pacientes con resultados alterados dando un total de 6 casos es decir 2.6% del total de los pacientes evaluados (227=100%).

La siguiente tabla expone la categorización de hipoacusia según los resultados arrojados en la prueba de emisiones otacústicas empleada.

Tabla 1.1 Nivel de bilirrubina y emisiones otacústicas

| Niveles de bilirrubina y EOAS | | | | | | |
|-------------------------------|-----------|------------|-------------|-------------|--------------|----------------------|
| EOAS | Peligrosa | Extrema | Severa | Importante | Sin riesgo | Total |
| AUSENTES | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 100.00% (1) | 0.00% (0) | 100.00% (1) |
| NORMAL | 3.20% (7) | 5.02% (11) | 19.63% (43) | 21.00% (46) | 51.14% (112) | 100.00% (219) |
| OD NORMAL OI AUSENTES | 0.00% (0) | 14.29% (1) | 28.57% (2) | 14.29% (1) | 42.86% (3) | 100.00% (7) |
| OD AUSENTE OI NORMAL | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 0.00% (0) |

De los 8 pacientes que presentaron EOAs ausentes, 7 fueron exclusivamente en oído izquierdo se distribuyen principalmente en niveles de bilirrubina sin riesgo 42.8% (3 pacientes), en severa 28.57% (2 pacientes) y los restantes distribuidos entre importante y extrema con 1 paciente y representando el 14.29% en cada categoría.

Tabla 1.2 Nivel de bilirrubina y potenciales evocados auditivos de tallo cerebral

| Nivel de bilirrubina y PEATC | | | | | | |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| PEATC | Peligrosa | Extrema | Severa | Importante | Sin riesgo | Total |
| Severa | 50.00% (1) | 0.00% (0) | 50.00% (1) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 100.00% (2) |
| Moderada | 0.00% (0) | 50.00% (1) | 50.00% (1) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 100.00% (2) |
| superficial | 50.00% (1) | 0.00% (0) | 50.00% (1) | 0.00% (0) | 0.00% (0) | 100.00% (2) |

| | | | | | | |
|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|--------------|----------------------|
| Sin datos | 2.26% (5) | 4.98% (11) | 19.00% (42) | 21.72% (48) | 52.04% (115) | 100.00% (221) |
|-----------|-----------|------------|-------------|-------------|--------------|----------------------|

De los 6 pacientes con alteración en los PEATC, se reporto 2 pacientes con hipoacusia severa, con reporte de bilirrubinas en grado de peligrosa y severa, 2 pacientes con hipoacusia moderada y reporte de bilirrubinas en grado extrema y severa, e hipoacusia superficial con bilirrubinas en grado peligrosa y severa. El restante 221 pacientes se reporta sin resultados.

Tabla 1.3 Timapanometría e hipoacusia

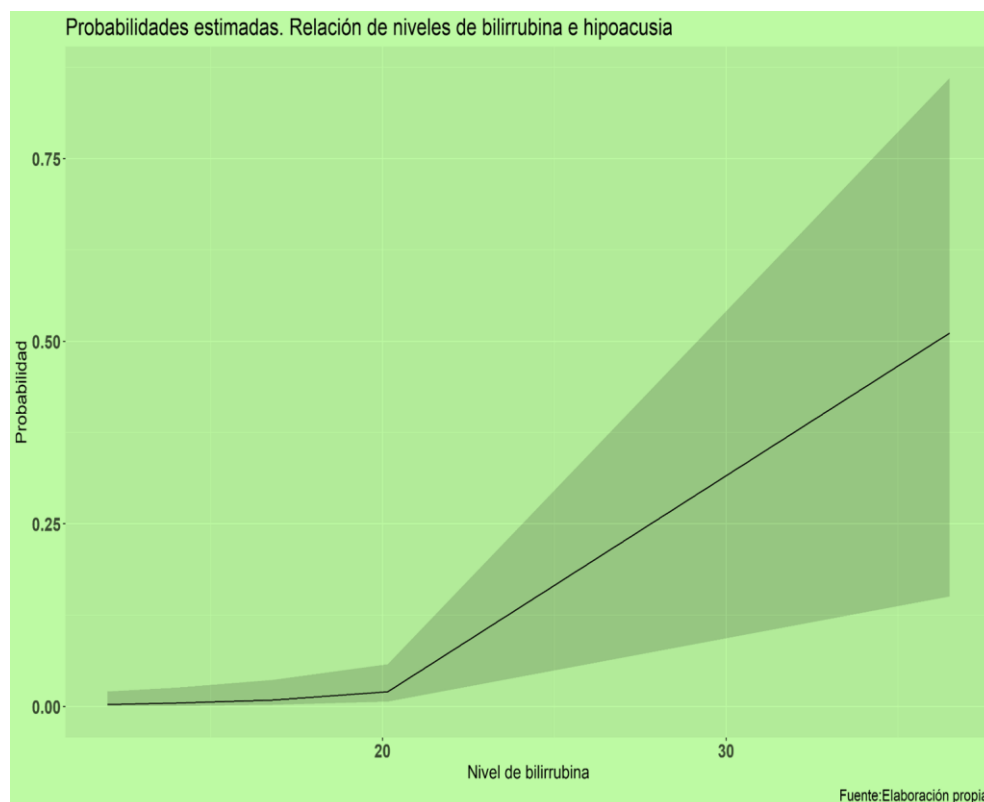
| TIMPANOMETRIA E HIPOACUSIA | |
|----------------------------|-------------|
| CURVAS | HIPOACUSIA |
| CURVA A/B | 16.67% (1) |
| CURVA BILATERAL A | 83.33% (5) |
| Total | 100.00% (6) |

De los pacientes con hipoacusia el 83.33% mostró una timpanometría con Curva bilateral A, mientras que el 16.67% restante mostró Curva A/B.

Se agrego un modelo de regresión logística como método complementario a la Chi cuadrada; donde se utiliza variables dependientes (eje y) y variables independientes (eje x) para observar el efecto de las variables independientes en la variable dependiente.

A fin de determinar cual es la probabilidad de padecer hipoacusia (variable dependiente, eje Y) dependiendo del nivel de bilirrubina (variable independiente, eje x). En el siguiente modelo de regresión logística, donde la variable dependiente es la posibilidad de padecer hipoacusia, y la variable independiente o predictiva es el nivel de bilirrubina, se muestra que a mayor nivel de bilirrubina mayor es la probabilidad de padecer hipoacusia (gráfico 1).

Gráfico 1. Probabilidades estimadas. Relación de niveles de bilirrubina e hipoacusia



La robustez del modelo, es decir el porcentaje de explicación de la varianza del resultado por medio del mismo, es de 23.38 por ciento según la Pseudo R² de McFadden. El coeficiente de la variable bilirrubinas es estadísticamente significativo al nivel .001.

Tabla 2. Coeficientes convertidos

| Coefficiente | Estimate | Std. Error | z value | Pr(> z) |
|--------------|----------|------------|---------|-------------------|
| (Intercept) | -8.7387 | 1.79756 | -4.861 | 0.00000117 *** |

| | | | | |
|-------|---------|---------|-------|--------------|
| Bilis | 0.24062 | 0.06933 | 3.471 | 0.000519 *** |
|-------|---------|---------|-------|--------------|

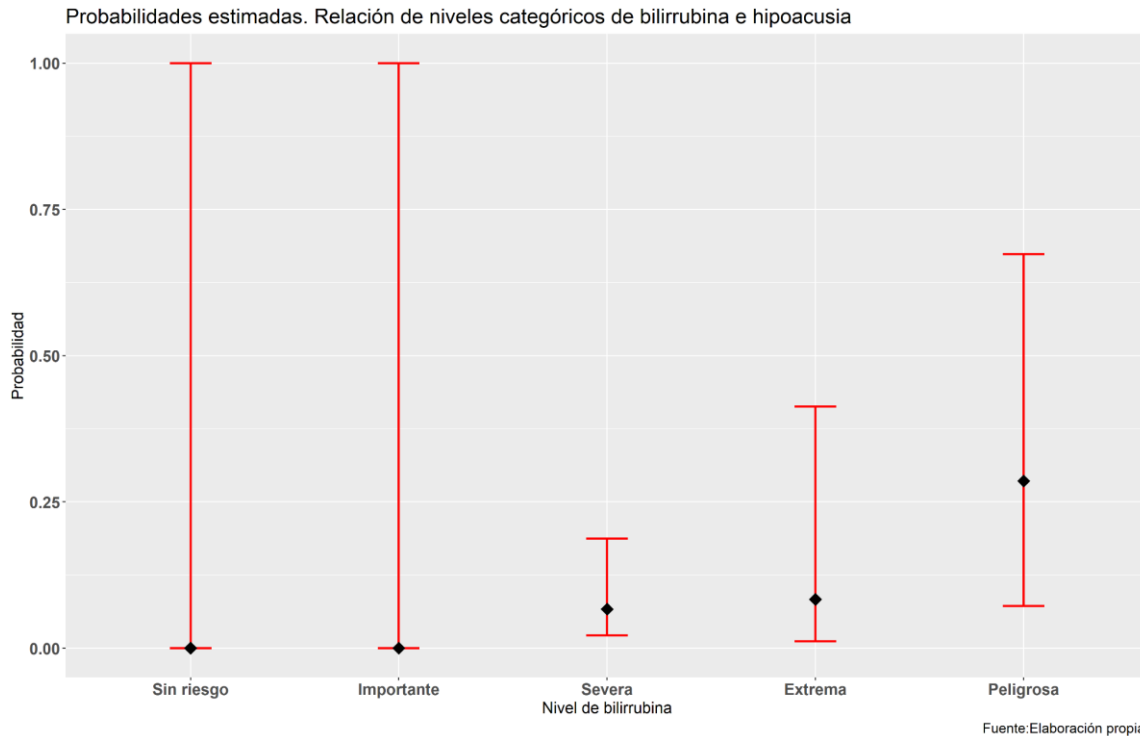
Los coeficientes convertidos se pueden transformar en probabilidades predichas para facilitar su comprensión. Tomando los datos de bilirrubina recolectados y distribuyendo estos en quintiles (es decir, 5 cohortes, dada la distribución máxima y mínima de bilirrubina entre los pacientes atendidos), muestra una clara evolución en la probabilidad de padecer hipoacusia conforme se va incrementando el nivel de bilirrubina. Al presentar un nivel de 36.5 de bilirrubina, se tiene una probabilidad de 51% de presentar hipoacusia, en contraste con los quintiles más bajos, donde al presentar niveles de 12 o 14 de bilirrubina, la probabilidad se encuentra por debajo del 1%.

Tabla 2.1 Quintiles y probabilidades predecidas

| Quintiles | Valores de bilirrubina | Probabilidades predecidas |
|-----------|------------------------|---------------------------|
| 0 | 12 | 0.002868164 |
| 25 | 14 | 0.004632743 |
| 50 | 16.8 | 0.009047167 |
| 75 | 20.15 | 0.020033265 |
| 100 | 36.5 | 0.511018098 |

Aquí se hace uso de un tercer modelo estadístico de regresión logística con valores categóricos en la variable predictiva o independiente. Donde según la categorización de niveles de bilirrubina, corrobora que la probabilidad de padecer hipoacusia por el aumento en los niveles de bilirrubina es positivo; como ya se había comparado en el previo sin embargo en este también se tradujo en una de las categorías establecidas (Peligrosa, Extrema, Severa, Importante o Sin riesgo) y se calculó la probabilidad de padecer hipoacusia según esta categorización. La gráfica muestra como el aumento en los niveles de bilirrubina aumentan la probabilidad de padecer hipoacusia (puntos negros).

Gráfico 1.2 Regresión logística



Las probabilidades estimadas o predichas, sugieren que estar dentro de la categoría de peligrosa en los niveles de bilirrubina, tiene una probabilidad de 28% de padecer hipoacusia.

Aquí se hace uso de un tercer modelo estadístico de regresión logística con valores categóricos en la variable predictiva o independiente. Donde según la categorización de niveles de bilirrubina, corrobora que la probabilidad de padecer hipoacusia por el aumento en los niveles de bilirrubina es positivo; como ya se había comparado en el previo sin embargo en este también se tradujo en una de las categorías establecidas (Peligrosa, Extrema, Severa, Importante o Sin riesgo) y se calculó la probabilidad de padecer hipoacusia según esta categorización. La gráfica muestra como el aumento en los niveles de bilirrubina aumentan la probabilidad de padecer hipoacusia (puntos negros).

V. DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que, si bien el riesgo de hipoacusia en paciente con hiperbilirrubinemia es mayor que en los pacientes con niveles de bilirrubinas inferiores a 12, el nivel de hiperbilirrubinemia no está 100% relacionado con la severidad de la hipoacusia. Ya que encontramos pacientes con daño desde niveles tales como extremos y severos, atribuyendo el daño a otros factores de riesgo tales como el tiempo de evolución y comorbilidades.

En este estudio se observó que el mayor daño está en la vía auditiva y no en la cóclea; independientemente de su estadificación en decibeles ya que los pacientes con bilirrubinas >20mg/dl mostraron un espectro de disincronía del nervio auditivo con EOAs presentes y PEATC alterados en un 9.3%.

Estadísticamente la correlación de las mismas se considera baja por el número de casos detectados de hipoacusia que obtuvimos del total de casos registrados. Esto debido a que el 83% de nuestra población no complementó el tamizaje; impidiendo su diagnóstico, seguimiento e intervención temprana.

Según la OMS reporta un riesgo 20 veces mayor de presentar hipoacusia en pacientes con hiperbilirrubinemia en este estudio nuestra población reporta un 2.7%.

Esta diferencia tan significativa se puede atribuir a que el 83.3% de nuestra población no complementó el protocolo de estudio, perdiendo la oportunidad de diagnóstico, detección e intervención de los mismos.

De acuerdo a nuestros resultados se observa un predominio en el sexo masculino, siendo del 100% de los 6 pacientes con PAETC alterados, corroborando lo descrito en estudios previos. (INPER 2010, Wickremasinghe, 2015)

En la bibliografía no se ha podido correlacionar niveles de bilirrubinas contundentes como corte para daño auditivo sin embargo se ha hablado de niveles iguales o superiores a 20mg/dl. Este estudio reveló que en nuestra población el daño en pacientes con estas cifras de bilirrubinas es 1.6% mayor que los pacientes

con bilirrubinas menores a 20mg/dl. Y que a partir de este nivel moderado de bilirrubinas fue donde se reportó el mayor número de casos, confirmando la teoría de mayor daño a partir de 20mg/dl. Sin embargo y apoyando lo descrito en la literatura no hay correlación en entre el nivel de hiperbilirrubinemia y el grado de hipoacusia. (Panahi, 2014, Panahi 2013, Martínez, C. 2014).

VI. CONCLUSIÓN

Concluimos que la definición de esta patología no tiene que ver con la severidad de la hipoacusia sino con EOAs presentes y PEATC alterados; es decir el problema no está en la cóclea está en la vía auditiva independientemente de su estadificación con decibeles.

En cuanto a la timpanometría 5 de los pacientes con PEATC alterados, resultaron con timpanometría curva A y 1 con timpanometría AB.

Por lo que en base a lo anterior se sugiere un nuevo estudio, para determinar las causas de porque los pacientes no terminan su protocolo de estudio así como una relación entre hipoacusia y los factores de riesgo identificados.

Es importante que el proceso de detección de hipoacusia y tratamiento sea realizado por un equipo multidisciplinario, en beneficio de los niños, para tener una intervención temprana que disminuya sus complicaciones y secuelas, que puedan mermer su calidad de vida.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Amin, S., Saluja, S., Saili, A., Orlando, M., Wang, H., Laroia, N., & Agarwal, A. (2017). Chronic auditory toxicity in late preterm and term infants with significant hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 140(4).

Homa, B., Sohaila, P., & Mohammadi, L. (August 2018). Risk Factors of Severe Hyperbilirubinemia in Neonates Undergoing Exchange Transfusion in Imam Reza Hospital Kermanshah- Iran, during 2012 to 2016. *Int J Pediatr*, 6, 8061-8072.

Benito, J., Bachiller, R., Garrido, M., Velasco, J., Mata, & M., Ramirez, B. (Marzo 2016). Uso de la timpanometría en atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*, 18, 37-46.

Boskabadi, H., Zakerihamidi, M., Moradi, A., & Bakhshae, M. (2018). Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Iranian journal of otorhinolaryngology*, 30(99), 195.

Borkoski, S., Falcón, J. C., Corujo, C., Osorio, Á., & Ramos, Á. (2017). Detección temprana de la hipoacusia con emisiones acústicas. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 77(2), 135-143.

Corujo, C., Falcón, J., Borkoski, S., Pérez, D., & Ramos, A. (2015). Relación entre hiperbilirrubinemia neonatal e hipoacusia neurosensorial. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 66 (6), 226-231.

Galíndez, A., Raquel, S., Díaz, A., & Martínez, M. (2017). Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. *Universidad y Salud*, 19 (3), 252-258.

González, J, Corujo, C., Borkoski, S., & Ramos, Á. (2017). Neonatal hyperbilirubinemia as a risk factor for hearing loss. *Current Pediatric Research*, 21(3), 460-464.

González, C. Validez de las emisiones otoacústicas para detectar hipoacusia en neonatos de alto riesgo. *Pediatr Mex* 2013; 15 (3): 80-83.

González, B., Delgado, E., Rojano, R., Valdez, F., Gutiérrez, P., Márquez, F., & González, M. (2017). Factores asociados a hipoacusia basados en el programa Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* , 55 (1), 6-40.

Hulzebos, V., Van-Dommelen, P., Verkerk, H., Dijk, H., Van-Straaten, L. (Mayo 2013). Evaluation of Treatment Thresholds for Unconjugated Hyperbilirubinemia in Preterm Infants: Effects On Serum Bilirubin And On Hearing Loss. *Plos One*, 8, E62858.

Hernández, M., Schmidt, I., & Huete, I. (2013). Encefalopatía por Kernicterus. Serie clínica. *Rev Chil Pediatr*, 84 (6), 659-666.

Khalid, S., Qadir, M., & Sohail, M. (September 2015). Spontaneous improvement in sensorineural hearing loss developed as a complication of neonatal hyperbilirubinemia. *J Pak Med Assoc*, 65, 1018-1021

Lino, A., Castañeda, M. V., Mercado, I., & Arch, E. (2015). La educación para la salud auditiva en México. ¿Problema de salud pública? Tamiz Auditivo Neonatal Universal. *Revista Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría*, 4(2), 65-70.

Madrigal, C. (2014). Ictericia Neonatal. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 51 (613), 759-763.

Martínez, C., García, T., Cedillo, A., & Lleana, A. (2014). Hearing and Neurological Impairment in Children with History of Exchange Transfusion for Neonatal Hyperbilirubinemia. *International Journal of Pediatrics*, 2014, 7.

Mesquita, M., & Casartelli, M. (2017). Hiperbilirrubinemia neonatal, encefalopatía bilirrubínica aguda y Kernicterus: La secuencia sigue vigente en el siglo XXI. *Pediatr. (Asunción)*, 44 (2), 53-58.

Orejas, J., Ramírez, B., Girón, M., Martínez, A., Navas, A., & Pérez, D. (2017). Etiología de la hipoacusia infantil. *Revista ORL*, 8(2), 69-83.

Panahi, R., Jafari, Z., Sheibanizade, A., Salehi, M., Esteghamati, A., & Hasani, S. (June 2013). The Relationship between the Behavioral Hearing Thresholds and Maximum Bilirubin Levels at Birth in Children with a History of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 25, 127-134.

Panahi, R., Jafari, Z., & Hasani, S. (2014). Relationship between behavioral hearing thresholds and estimated auditory steady-state response thresholds in children with a history of neonatal hyperbilirubinemia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271, 2385–2392.

Rebollar, J., Escobedo, P., & Flores, G. (2017). Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia. *Revista Mexicana de Pediatría*, 84, 88-91.

Ribeiro, G., Da-Silva, D., & Montovani, J. (2017). Neonatal Hearing Screening: The Importance of the Study of Risk Indicators for Hearing Loss. *J Otolaryngol ENT Res*, 8(3), 00244.

Schiavon, E., Smalley, J., Newton, S., Greig, N., Forsythe, I. (August 2018). Neuroinflammation and ER-stress are key mechanisms of acute bilirubin toxicity and hearing loss in a mouse model. *Plos one*, 13, 1-22

Villanueva, T. (2017). Correlación y asociación de hiperbilirrubinemia e hipoacusia neurosensorial neonatal en el hospital general Tlalnepantla "Valle Ceylan" (tesis de pregrado). Hospital General Tlalnepantla "Valle Ceylan". Toluca Edo. De México.

Wickremasinghe, A., MDa, B., Risley, R., Aud, D., Kuzniewicz, M., Wu, Y., Walsh, E., Wi, S., McCulloch, C., & PhDbNewman, T. (September 2015). Risk of Sensorineural Hearing Loss and Bilirubin Exchange Transfusion Thresholds. *PEDIATRICS*, 136, 505-512.

Zavala, G., & García, H. (2018). Hipoacusia neonatal. La magnitud de un problema que aún no es escuchado. *Revista Mexicana de Pediatría*, 85(4), 117-118.

Instituto Mexicano del Seguro Social., Dirección de Prestaciones Médicas. (2019). Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal. Evidencias y Recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica–GPC-IMSS-262-19.

Olusanya, B., Teeple, S., & Kassebaum, N. (2018 Feb). The Contribution of Neonatal Jaundice to Global Child Mortality: Findings From the GBD 2016 Study. *Pediatrics*. 141(2). pii: e20171471. doi: 10.1542/peds.2017-1471. Epub 2018 Jan 5.

Faustino Núñez-Batallaa, Carmen Jáudenes-Casabónb, José Miguel Sequí-Canetc, Ana Vivanco-Allended, y José Zubicaray-Ugartechee. (2016). Recomendaciones CODEPEH 2014 para la detección precoz de la hipoacusia diferida. *anales de pediatría*, 85(4), 215e1-215e6.

Dr. Esteban Espínola Duarte*, Prof. Dr. Jorge Roig**, Dra. Mirtha Báez Recalde. (2013). Detección precoz de la hipoacusia. *Tendencias en medicina* , 8, 8-18.

Joint Committee on Infant Hearing. (2007). Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *American Academy of Pediatrics*, 120, 898-921.

Rodríguez Blancas y Herrero María Cristina. (2014). Hipoacusia y factores de alarma en neonatos de alto riesgo Hipoacusia y factores de alarma en neonatos de alto riesgo evaluados mediante potenciales evocados auditivos evaluados mediante potenciales evocados auditivos. *Rev Mex Neuroci*, 15(3), 152-156.

Yolanda Rebeca Peñaloza-López,* Felipe García-Pedroza,**** Guillermina Castillo-Maya,** Jaime Abraham Jiménez-Pérez. (2012). Hipoacusia-sordera congénita y su relación con el peso bajo al nacimiento en México y en algunos otros países. *Revista Mexicana de Comunicación, Audiología, Otoneurología y Foniatría*, 1(2), 82-89.

Oscar Cañete S1, Mariela Torrente A2. (2011). Evaluación del programa de detección precoz de hipoacusia en recién nacidos prematuros extremos (RNPE),

experiencia Hospital Padre Hurtado. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello, 71, 117-122

Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. (2019). Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. The Journal of Early Hearing Detection and Intervention, 4(2), 1-44.

Jorge Alan López-Velázquez*. (Octubre-Diciembre 2012). Bilirrubina, una vieja amiga con una nueva historia. Rev Invest Med Sur Mex , 19 (4), 228-234.

Ley General de Salud, Diario Oficial de la República Mexicana , México,19 de junio 2007.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Diagnóstico y Tratamiento de la Ictericia Neonatal. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, IMSS; 2019.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, Neonatal Jaundice, Clinical Guideline, London, May 2010.

ANEXOS

Anexo 1.- Oficio de aprobación del Comité de Investigación

Anexo 2. Cedula de recolección de datos.