

FACTORES ASOCIADOS A LA HIPERBILIRRUBINEMIA PROLONGADA EN NIÑOS NACIDOS A TÉRMINO EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL RAMÓN SARDÁ.

Dra Carolina Saenz*, Dra Sandra Tejero, Dra Viviana Piombo, Dra Tamara Limanski, Dra Lucrecia Cuneo Libarona, Dra Leticia Bernal, Dra Susana Garcia, Dra Silvia Spinelli, Dra Monica Brundi

Resumen

La medición transcutánea de bilirrubina ha sido recomendada por la Asociación Americana de Pediatría como una alternativa válida en lugar al dosaje en sangre para screening de ictericia.

Nuestro objetivo fue evaluar la existencia de correlación entre la medición de bilirrubina transcutánea (BTC) y la bilirrubina sérica (BS) en pacientes nacidos a término, sanos, que presentan valor de BTC mayor o igual a 8 a los 14 días de vida (ddv).

Estudio retrospectivo, descriptivo con 145 pacientes a los 15 ddv: EG: 39.00 (38-41) semanas, peso nacimiento: 3494.89 +/- 412.09 gramos. Un 97,2% recibía lactancia materna exclusiva.

La correlación entre la BTC y la BS a los 15 ddv fue de 0.46 (rho de Spearman $p < 0.01$) y al mes de 0.36 (rho de Spearman $p < 0.05$). A los 15 ddv se describieron tres subgrupos de pacientes en relación a BTC y BS. En la curva ROC se evidencia un ABC de 0.733 y un índice de youden pobre de 39%.

Se puede observar en la población una diferencia importante entre los valores de BTC 8.9 mg/dl (8.0 -13.0) y los de BS 12.38 mg/dl (10.0-16.0) a los 15 ddv, situación que se repite al mes. A valores más altos (BTC mayor 10) observamos mayor coincidencia entre los valores analizados.

Existe una pobre correlación entre la medición transcutánea y la sérica en los dos momentos evaluados.

*Médica pediatra consultorios externos de pediatría. Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá"
carosaenz1981@gmail.com

Ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina. Hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad. La ictericia fisiológica es una situación muy frecuente (60% de recién nacidos) en el neonato a término, y se caracteriza por ser mono-sintomática, fugaz (2° a 7° día), leve (bilirrubinemia inferior a 12,9 mg/dL si recibe lactancia artificial o a 15 mg/dL si recibe lactancia materna), y de predominio indirecto¹.

Alrededor del 60-70% de los recién nacidos presenta algún grado de ictericia, constituyéndose en uno de los problemas más frecuentes del período neonatal. Esta situación produce alto costo económico, tanto a las familias como a las instituciones que asisten a estos niños: elevado número de determinaciones transcutáneas de bilirrubina (BTC) y de laboratorio, numerosas visitas por consultorios externos, utilización de horas médicas y de enfermería².

Se define como hiperbilirrubinemia prolongada a aquellos pacientes con ictericia clínica o bilirrubina mayor o igual a 8 a los 15 días o más de vida². Sin embargo, el valor de bilirrubina considerado fisiológico no está bien definido; depende principalmente de la distribución racial de la población y del tipo de alimentación predominante en la misma, junto con otros factores epidemiológicos³.

EL 20 al 30% de los neonatos alimentados a leche materna presentan ictericia al mes de vida⁴, la misma es usualmente transitoria y benigna.⁵⁻⁶

Si bien la ictericia fisiológica representa la principal causa, es importante descartar la posibilidad de un proceso patológico asociado, como hemólisis, sepsis, hipotiroidismo, fibrosis quística, enfermedad metabólica o hepática⁷. Sobre todo, la pesquisa temprana de la atresia de vías biliares, si bien poco frecuente, es crucial para su tratamiento temprano. La misma se caracteriza por un aumento de la bilirrubina directa (BD), a diferencia de la hiperbilirrubinemia fisiológica en donde la fracción indirecta es predominante³. La incidencia de atresia de vías biliares es de 1:18000 en la población general⁷⁻⁸.

La medición transcutánea de bilirrubina ha sido recomendada por la Asociación Americana de Pediatría como una alternativa válida en lugar al dosaje en sangre para *screening* de ictericia¹⁰⁻¹¹. No existen publicado en la actualidad nomogramas de bilirrubina transcutánea que representen nuestra población con hiperbilirrubinemia prolongada.

Nuestro objetivo fue evaluar la existencia de correlación entre la medición de bilirrubina transcutánea y la bilirrubina sérica (BS) en pacientes nacidos a término, sanos, que presentan valor de BTC mayor o igual a 8 a los 15 días de vida. A la semana de dicho control se realizará, de persistir la medición transcutánea en valores mayores o iguales a 8, hemograma, recuento de reticulocitos, hepatograma, urocultivo. A sí mismo, buscaremos determinar la relación que existe entre esta entidad, la lactancia materna exclusiva (LME) y el progreso de peso.

OBJETIVO

Analizar la relación entre la BTC mayor o igual a 8 y la BS a en niños nacidos en Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS) a término mayores de 14 días que concurren a su control habitual de salud del 1/6/2017 al 21/8/2018.

Analizar el punto de corte para realización de BS.

Determinar el porcentaje de niños con lactancia materna exclusiva.

Describir el progreso de peso.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico.

B. POBLACION Y MUESTRA

SUJETO: Bebé nacido a término (38 a 40 semanas de gestación) en el HMIRS, sano.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Bebé mayor de 14 días y menor a 30 días de vida con BT mayor o igual a 8 entre el 01/07/17 al 31/08/18

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Requerimiento de Luminoterapia antes de los 14 días de vida
- Paciente que por examen físico o interrogatorio presente patología asociada
- Hiperbilirrubinemia con incompatibilidad de grupo y factor.

C. INSTRUMENTOS

Todos los niños que cumplan con los criterios de inclusión que concurren a su control habitual de salud a los Consultorios Externos a los 15 días de vida realizan determinación transcutánea de bilirrubina con bilirrubinómetro Drager JM-A30 *jaundice* meter en dos oportunidades a nivel esternal, tomando el valor mayor. El mismo fue realizado por el personal de enfermería que se encuentra entrenado en la utilización del aparato. Si la BT es mayor o igual a 8 fue dosada bilirrubina total y bilirrubina directa, se citaron a la semana y aquellos que presentaron BTC mayor a 8 se realizó dosaje en sangre de bilirrubina total, directa, hemograma con recuento de reticulocitos, hepatograma, orina completa y urocultivo.

Se registraron de la Historia Clínicas las variables dependientes descritas en análisis de datos.

D. ANALISIS DE DATOS

- Variables independientes: Bebé nacido a término (38 a 40 semanas de gestación) en el HMIRS, sano, mayor de 14 días y menor a 30 días de vida con BT mayor o igual a 8 entre el 01/07/17 al 31/08/18. Se realizará en el primer control, segundo y tercer control si cumple con los criterios. LME y progreso de peso.
- Variables dependientes: BTC, BS (variables numéricas continuas), tipo de alimentación (lactancia materna exclusiva, lactancia materna complementada, lactancia artificial exclusiva) , progreso de peso (variables categóricas).

Se describieron las variables utilizando proporciones o números absolutos para variables categóricas y ordinales, y promedio con desvío estándar o mediana con rango intercuartílico para variables continuas según ajuste o no a la normalidad.

Para evaluar si existe asociación entre las variables de predicción y la variable de resultado se utilizó la prueba de Chi cuadrado o Fisher. Se analizó la correlación entre LME y nivel de BT y BS (Pearson o Spearman) y la asociación entre progreso de peso y nivel de BT y BS (Test de t o Mann-Whitney).

En todos los casos se consideró un valor p menor 0,05 como significativo. El análisis se realizara con el software estadístico SPSS 20.0.

ANÁLISIS

En la Maternidad Sardá en el periodo comprendido entre 01/07/17 al 31/08/18 se registraron x recién nacidos en la consulta de primera vez. Durante este periodo se controlaron 150 recién nacidos que presentaron hiperbilirrubinemia prolongada y cumplieron los criterios de inclusión y exclusión expuestos previamente. La media de edad gestacional fue de 39,1 semanas (38-41 semanas), de peso de nacimiento fue de 3491,4 gramos (2210-4880 gramos).

A los 15 días de vida se realizó determinación sérica por presentar BTC mayor a 8 a 145 (96,7%) pacientes. 115 (79,3%) presentaron buen progreso de peso, mientras que 30 (20,6%) presentaron descenso o mala progresión. El 97,2% (140) presentaron lactancia materna exclusiva, solo el 2,8% (5) alimentación complementaria. La media de BT fue de 9,92 (8,0-17,4), de BS 12,68 (+-2,25) y de BD 0,8 (0,4-1,3).

Tabla 1. BTC, BS, BD a los 15 días de vida.

	Media o mediana	Medidas de dispersión
BTC	9,92	8,0-17,4
BS (mg/dl)	12,68	+/- 2,25
BD (mg/dl)	0,8	0,4-1,3

BTC: bilirrubina transcutánea, BS: bilirrubina sérica total, BD: bilirrubina directa.
Fuente: elaboración propia

A los 30 días de vida 31 (20%) recién nacidos requirieron laboratorio por persistencia de BTC mayor a 8. La media de BTC fue de 8,95 (8,0-13,0), de BS 12,29 (1,69) y de BD 0,68 (0,31). A 17 de dichos pacientes se realizó laboratorio completo, sin encontrarse anomalías en los mismos. EL 95,5% (21) presentaba lactancia materna exclusiva y el 4,5% (1) alimentación complementaria.

Tabla 2. BTC, BS, BD al mes de vida.

	Media o mediana	Medidas de dispersión
BTC	8,95	8,0-13,0
BS (mg/dl)	12,29	+/- 1,69
BD (mg/dl)	0,68	+/- 0,31

BTC: bilirrubina transcutánea, BS: bilirrubina sérica total, BD: bilirrubina directa.
Fuente: elaboración propia

Con el objetivo de evaluar aquellos pacientes que presentaran una BS mayor a 12 mg/dl y requieran mayor valoración, la población se dividió en tres grupos según valor de BTC a los 15 días de vida: de 8 a 9,9 de 10 a 11,9 y mayor a 12.

Tabla 3. Subgrupos de BTC según BS mayor a 12 mg/dl

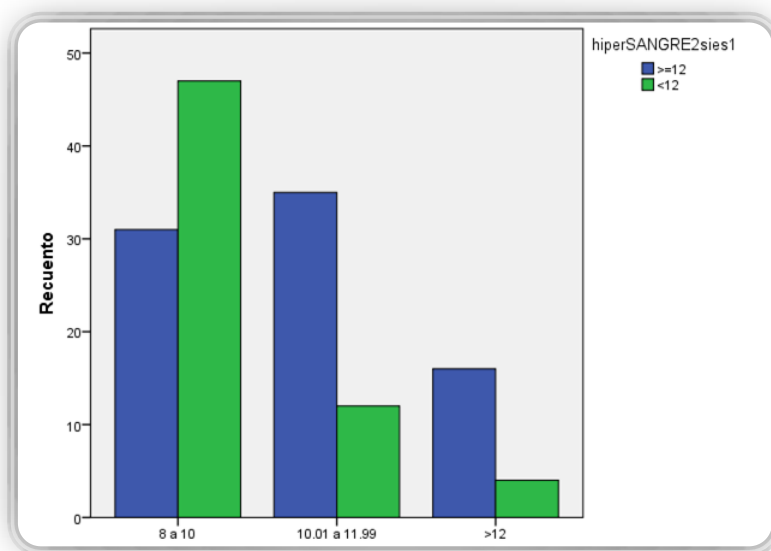
	BS \geq 12 mg/dl	BS $<$ 12 mg/dl	MEDIA BS	Total
\leq 9.9 BTC	31 (39,7%)	47	11,84	78
10 a 11.9 BTC	35 (74,5%)	12	13,36	47
\geq 12 BTC	16 (80,0%)	4	14,35	20
TOTAL	82	63		145

BTC: bilirrubina transcutánea, BS: bilirrubina sérica total, BD: bilirrubina directa.
Fuente: elaboración propia

Del total, 31 pacientes (39,7%) de aquellos que presentaron BTC menor a 9,9 presentaron BS mayor o igual a 12 mg/dl, la media de BS fue de 11,84, y la media de

BS que presentaron aquellos pacientes BS mayor a 12 fue de 13,68 mg/dl. Aquellos que presentaron BTC 10 a 11,9 el 74,5% presento BS mayor a 12 mg/dl y el 80% con BTC mayor 12.

Gráfico 1. Distribución de la población según grupo de BTC y BS (hiperSANGRE2sies1)



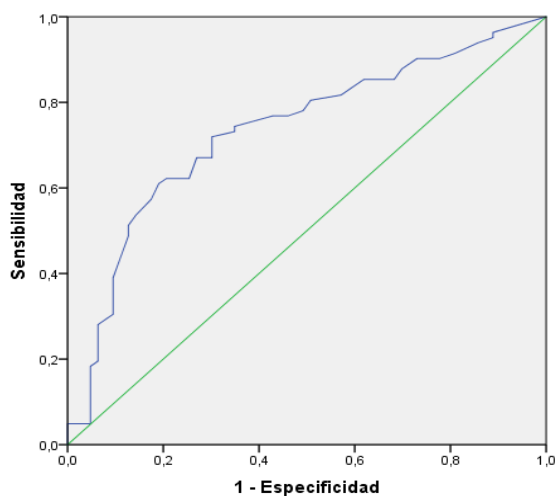
BTC: bilirrubina transcutánea, BS: bilirrubina sérica total, BD: bilirrubina directa.

Fuente: elaboración propia

La correlación entre la BTC y la BS a los 15 días de vida (ddv) fue de 0,46 (rho de Spearman $p < 0.01$) y al mes de 0,36 (rho de Spearman $p < 0.05$). Existe una correlación significativa pero pobre entre los valores.

La curva ROC (Característica Operativa del Receptor) describe un área bajo la curva de 0,73.

Gráfico 2. Curva ROC entre BTC y BS.



BTC: bilirrubina transcutánea, BS: bilirrubina sérica total, BD: bilirrubina directa.

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN:

La hiperbilirrubinemia prolongada es una entidad presente en nuestra población de seguimiento en los consultorios externos. Actualmente no existen nomogramas de bilirrubina transcutánea que representen a nuestra población y el valor sérico de bilirrubina considerado como normal no está bien establecido, siendo influido por factores étnicos, alimenticios y medio ambientales. Puede estar presente hasta en el 15% de los neonatos siendo la gran mayoría a expensas de la porción no conjugada.¹³ Usualmente se inicia el estudio en aquellos pacientes con un valor sérico mayor de 12 mg/dl, asumiendo que aquella producida por lactancia materna no superará dicho valor. Sin embargo, la incidencia, duración y severidad de la misma no es igual en todos los grupos étnicos y poblacionales. Se ha demostrado la variabilidad genética dentro de las diferentes etnias en lo relacionado a la hiperbilirrubinemia prolongada.^{14,15} Así mismo, existe escasa bibliografía que represente esta población con hiperbilirrubinemia más allá de los 14 días de vida. Actualmente no existen nomogramas que representen a nuestra población.

Sarici et al configuraron el nomograma de bilirrubina transcutánea para la población nacida en Turquía sana de recién nacido menores de un mes a término y pretérminos tardíos¹². En dicho estudio el percentilo 90 de bilirrubina transcutáneo al día 15 fue de 10 mg/dl, con valores mayores o iguales a cinco en 41,98% y 25,9% en pacientes de 15,0/2,1 días de vida y 30,9/2,6 días de vida respectivamente. En este estudio, los valores de corte para el percentilo 97 de BTC fueron para los días 3, 7, 15, y 30 de

vida 13,0, 13,5, 11,4 and 10,0 mg/dl, respectivamente. Ninguno de los pacientes estudiados presentó patología asociada a sus valores de bilirrubina.

En nuestra población a los 15 ddv el 97,2% (140) presentaron lactancia materna exclusiva, solo el 2,8% (5) alimentación complementaria. La media de BT fue de 9,92 (8,0-17,4), de BS 12,68 (+-2,25) y de BD 0,8 (0,4-1,3). A los 30 ddv media de BT fue de 8,95 (8,0-13,0), de BS 12,29 (1,69) y de BD 0,68 (0,31). A 17 de dichos pacientes se realizó laboratorio completo, sin encontrarse anomalías en los mismos. EL 95,5% (21) presentaba lactancia materna exclusiva y el 4,5% (1) alimentación complementaria.

Cuando se analizaron los grupos según BTC y BS mayor a 12 mg/dl, solo 31 pacientes (39,7%) de aquellos con BTC menor a 9,9 presentaron BS mayor o igual a 12 mg/dl, la media de BS fue de 11,84, y la media de BS que presentaron aquellos paciente BS mayor a 12 fue de 13,68 mg/dl. Aquellos que presentaron BTC 10 a 11,9 el 74,5% presento BS mayor a 12 mg/dl y el 80% con BTC mayor 12.

CONCLUSIÓN

Se puede observar en la población una relación estadísticamente significativa entre los valores de BTC y los de BS; existe una correlación significativa pero débil entre la medición transcutánea y la sérica en los dos momentos evaluados.

Es importante señalar que en este grupo de pacientes no se presentaron valores patológicos de BD, ni alteraciones en el hemograma o en hepatograma al mes de vida en aquellos que persistieron con valores de $BTC \geq 8$.

El porcentaje de niños con lactancia materna exclusiva fue del 97,2% a los 15 ddv.

Un 79,3% presentó un buen progreso de peso a los 15 ddv.

Nos planteamos la posibilidad de elevar el punto de corte para la realización de BS en nuestra población y la necesidad de realizar un nomograma de BTC que represente nuestra población con bilirubinemia prolongada. Para ello se recomiendan realizar mayores estudios.

BIBLIOGRAFIA

1. Rodriguez Miguelez J, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Neonatología. 2008. 372-383.
2. Spinelli S, Garcia H, Aspres N, Boccaccio C. Prevalencia de ictericia en el periodo neonatal en un Hospital público de la ciudad de Buenos Aires. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramon Sardá*. 2011;30:10-14.
3. Hodgson M, van Someren V. Direct bilirubin levels observed in prolonged neonatal jaundice: a retrospective cohort study. *BMJ Pediatrics Open* 2018;2:e00020.
4. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000;89:694-7.
5. Preer G., Philipp B. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F461-F466.
6. Maisels J, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, MD, McManus S, Smyth M, The Natural History of Jaundice in Predominantly Breastfed Infants. *Pediatrics* 2014;134:e340.
7. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2016;64:1.
8. Baumann U, Ure B. Biliary atresia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:257-9.
9. Benchimol E, Walsh C, Ling S. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Can Fam Physician* 2009;55:1184-92.
10. 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.
11. Miguélez Rodroquez J, Figueras Aloy J. Ictericia neonatal. Protocolos Diagnósticos Terapeúticos de la AEP; 2018, 38: 372-383.
12. Sarici S, Gunes O, Koklu E. Transcutaneous Bilirubin levels during the first month of life in term and late-preterm newborns. *J Trop Pediatr*; 2017, 63 (1):4-9.
13. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol* 2002;7:153-65.
14. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breastmilk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:461-6,
15. Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine di-phosphate glucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. *J Pediatr* 2014;165:371-89.