

# NEUROTOXICIDAD EN NEONATOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA SEVERA. Análisis de los factores de riesgo para neurotoxicidad en neonatos con ictericia severa

*Rasha Gamaleldin, Iman Iskander, Iman Seoud, Hanan Aboraya, Aleksandr Aravkin,  
Paul D. Sampson y Richard P. Wennberg*  
Pediatrics 2011;128:e925  
Publicado en Intramed. Resumen y comentario objetivo: *Dra. María Eugenia Noguero*

Las guías de manejo de la Academia Americana de Pediatría (AAP) para la prevención del kernicterus en neonatos de término y cercanos al término con ictericia se basan en la premisa de que la concentración de bilirrubina sérica total (BST), modificada por varios "factores de riesgo para neurotoxicidad," es el mejor indicador disponible de riesgo para kernicterus.

La exanguinotransfusión está indicada cuando la fototerapia falla en reducir el nivel de bilirrubina a  $<25$  mg/dl en recién nacidos a término sanos o en disminuir los umbrales en presencia de factores de riesgo para neurotoxicidad.

Estos factores de riesgo generados y consensuados son: prematuridad, anemia hemolítica isoimmune, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, letargo significativo, sepsis, acidosis, asfixia, inestabilidad de la temperatura, e hipoalbuminemia ( $<3$  g/dl). Existen datos limitados para clasificar estos factores de riesgo.

En neonatos de término sanos sin factores de riesgo, la admisión o el pico de BST entre 25 y 30 mg/dl ( $428-513$   $\mu\text{mol/l}$ ) se asocian con un bajo riesgo de desarrollar encefalopatía por bilirrubina (EB).

Este estudio reporta la relación predictiva de la BST obtenida al ingreso con varios factores de riesgo para:

- 1) encefalopatía aguda por bilirrubina (EAB) al momento de la admisión, y/o,
- 2) evidencia de EB después del tratamiento (es decir, al momento del alta o al fallecimiento) en 249

recién nacido de término y prematuros con niveles de BST  $\geq 25$  mg/dl.

## Métodos

Los autores examinaron los resultados tempranos en recién nacidos con hiperbilirrubinemia neonatal severa ingresados en la UCIN del Hospital de Niños de la Universidad de El Cairo, Egipto, durante un período de 12 meses, desde el 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2008. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del departamento de Pediatría de la Universidad de El Cairo.

Los criterios de inclusión fueron: niños con una edad gestacional estimada  $>34$  semanas o con un peso al ingreso de  $>2000$  g, edad postnatal de 14 días o menos, y un nivel de BST de  $\geq 25$  mg/dl. El nivel de BST al ingreso no se ajustó para dar cabida a los factores de riesgo. Todos los pacientes nacieron fuera de las instalaciones, y el alta temprana, la falla en la detección de incompatibilidad de grupo sanguíneo, y la falta de seguimiento programado después del alta contribuyeron al retraso del diagnóstico de hiperbilirrubinemia.

Después del ingreso, los pacientes fueron manejados de acuerdo con el protocolo de la unidad en base a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP9 para el tratamiento de ictericia neonatal severa.

Se realizó una evaluación neurológica dentro de las 12 h del ingreso mediante el uso de un proto-

colo de "disfunción neurológica inducida por bilirrubina" (puntaje DNIB) basado en signos clínicos característicos de EAB. El examinador estuvo ciego a los valores de BST al ingreso. La puntuación de DNIB se utilizó para evaluar cambios en el estado mental, el tono muscular, y el llanto; se le asignó una puntuación de 0 a 3 a cada categoría, dando una puntuación total que varió de 0 a 9. Una puntuación DNIB total de 1 a 3 sugiere efectos tóxicos sutiles, normalmente reversibles de la bilirrubina. Las puntuaciones de 4 a 6 se considera que reflejan una EAB moderada pero potencialmente reversible, mientras que las puntuaciones de 7 a 9 indican una EAB grave que probablemente resulte en una discapacidad a largo plazo por kernicterus.

Las variables evaluadas incluyeron: nivel de BST al ingreso, peso de ingreso, incompatibilidad Rh, incompatibilidad ABO, y presencia de sepsis. Se utilizó un peso de admisión de  $\leq 2700$  g como un sustituto para la edad gestacional  $< 38$  semanas (identificado como una transición de riesgo por la AAP). La documentación perinatal de la gestación y del peso al nacer rara vez estuvo disponible. La prueba de antiglobulina directa (Coombs) no fue fiable, entonces el análisis de la incompatibilidad Rh y ABO se estratificó por su asociación con anemia (hematócrito  $< 35\%$ ).

El diagnóstico de sepsis requirió signos clínicos de sepsis asociados con:

- 1) un resultado positivo en los hemocultivos, y/o,
- 2) un valor elevado de proteína C-reactiva, recuento total de leucocitos  $> 25000$  o  $< 5000$ , una proporción de neutrófilos inmaduros/totales  $> 0,2$  o un recuento de bandas  $> 10\%$ . En el análisis de los resultados, se definió como EAB a una puntuación DNIB de 4-9 al ingreso (antes del tratamiento), y a la EB como evidencia neurológica de encefalopatía por bilirrubina al momento del fallecimiento o del alta hospitalaria.

Se utilizó regresión logística múltiple para examinar los efectos de la BST y de las variables de riesgo para neurotoxicidad sobre los efectos adversos/ resultados (EAB, EB) en esta cohorte definida (BST  $\geq 25$  mg/dl). Los coeficientes de los predictores en los modelos de regresión logística pueden ser interpretados directamente como odds ratio (OR) de resultados específicos, con ajuste para los efectos de otros predictores. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP) de los niveles de BST de 25 mg/dl en subcohortes estratificadas por factores de riesgo para neurotoxicidad. La interacción de los factores de riesgo con el nivel de BST se examinó utilizando el valor de BST dicotomizada a  $\geq 30$

mg/dl y por las curvas de las características operador receptor (ROC). Utilizando el análisis ROC, se estimaron los umbrales de los valores de la BST que identifican al 90% de los pacientes con EAB o EB en cada categoría de riesgo y se determinó la tasa de falsos positivos (TFP) (especificidad 1). También se calcularon los correspondientes intervalos de confianza (IC) para los umbrales.

## Resultados

### Descripción de la cohorte

Un total de 121 pacientes tuvieron niveles de BST entre 25 y 29,9 mg/dl (mediana: 27 mg/dl), y 128 pacientes niveles de BST que oscilaron entre 30 y 76,4 mg/dl (mediana: 34 mg/dl). La edad gestacional y el peso de nacimiento no se documentaron, pero los pesos de ingreso variaron desde 1600 hasta 4200 g; 133 de 249 (53%) pesaron  $< 3000$  g. La edad posnatal al ingreso fue de 2 a 14 días (media [DE]: 5,3 [2,0] días).

Las etiologías sospechosas de hiperbilirrubinemia fueron: incompatibilidad Rh, incompatibilidad ABO, incompatibilidad combinada, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, cefalohematoma/hematomas, sepsis, policitemia (enfermedad cardíaca congénita, embarazo múltiple, etc.) entre otras causas. El 50% de los niños no tuvo ninguna causa identificable de ictericia.

Todos los pacientes fueron tratados con fototerapia, y 207 niños (83%) recibieron exanguinotransfusión. Al momento del ingreso, 44 lactantes (18%) tenían EAB moderada o severa (puntuación DNIB de 4-9), 55 niños tenían evidencia sutil de neurotoxicidad (DNIB 1-3), y 150 niños (60%) no tenían evidencia de EAB. Treinta y cinco pacientes (14%) tenían evidencia de EB al momento del alta (9 [3,6%]) o de la muerte (26 [10,4%]). Todas las muertes se relacionaron con signos de kernicterus.

### Relación del puntaje de DNIB al ingreso con el resultado hospitalario

La puntuación de DNIB codifica la progresión de los signos neurológicos observados en la neurotoxicidad por bilirrubina, y puede servir tanto para documentar los hallazgos físicos (resultados agudos) como para predecir resultados posteriores. En este estudio, ningún recién nacido con puntuaciones de DNIB de 0 a 1 al ingreso (n= 166) desarrolló signos tardíos de EB. Catorce de los 25 pacientes con EAB moderada (puntuación de DNIB 4-6) y 18 de 19 con EAB severa (puntuación

de DNIB 7-9) tuvieron evidencia de EB persistente al momento del fallecimiento o del alta.

Sin embargo, 3 de los 35 casos con EB tuvieron una puntuación de DNIB de tan sólo 3 al ingreso. De éstos, un paciente con un nivel de BST de 55,5 mg/dl y una fracción directa de 16 mg/dl, tenía signos mínimos de toxicidad al ingreso pero luego se deterioró rápidamente. Un niño desarrolló sepsis y EB, y otro con enfermedad hemolítica Rh progresó desde señales sutiles al ingreso a una franca EB al momento del alta. Los resultados adversos inesperados en estos niños podrían deberse en parte a la duración de la observación, debido a que los signos de EAB pueden ser intermitentes y provocarse a veces sólo por estimulación. En general, la puntuación de DNIB pretratamiento fue un muy buen predictor de resultados; las puntuaciones  $\geq 6$  anticiparon un resultado adverso en 22 de 25 pacientes (88%).

### **Relación entre el nivel de BST y la EAB y la EB**

El nivel de BST al ingreso guardó poca relación con la presencia o la gravedad de la EAB en la cohorte no estratificada. La mediana del nivel de BST en los pacientes sin signos clínicos de EAB al ingreso (28,3 mg/dl) fue inferior a la mediana del nivel de BST EN los pacientes con toxicidad sutil, EAB moderada, y EAB severa (33, 32, y 36,5 mg/dl, respectivamente), pero el rango de niveles de BST fue similar en todos los grupos. El rango y la mediana del nivel de BST en los pacientes que desarrollaron EB (mediana: 35 mg/dl) fue similar a los valores de los niños con EAB que tuvieron un resultado normal (mediana: 33 mg/dl).

De los 26 niños que murieron con evidencia de EB, 19 tenían un nivel de BST  $\geq 30$  mg/dl y 7 tenían niveles de BST  $< 30$  mg/dl. Los 7 pacientes con un menor nivel de BST tuvieron evidencia de hemólisis grave (mediana de hemoglobina: 8,8 mg/dl, mediana del recuento de reticulocitos: 14,9%), incluyendo seis con incompatibilidad Rh.

Entre los nueve lactantes que sobrevivieron con evidencia persistente de EB al momento del alta, 6 tenían niveles de BST  $> 30$  mg/dl y 3 tenían niveles de BST de  $< 30$  mg/dl (2 con sepsis y 1 con enfermedad hemolítica Rh).

### **Influencia de los factores de riesgo para neurotoxicidad en el resultado**

Las guías de la AAP, así como las observaciones antes mencionadas, sugieren que ciertos fac-

tores de riesgo pueden potenciar la toxicidad de la bilirrubina.

En primer lugar, los autores realizaron un análisis de regresión logística múltiple para evaluar los efectos de la BST y de otros factores de riesgo en la EAB moderada a severa (puntuación DNIB 4-9). A excepción del mayor peso al ingreso, que disminuyó el riesgo, todos los factores evaluados aumentaron las probabilidades de un resultado adverso. La presencia de sepsis y de enfermedad hemolítica Rh aumentó ampliamente el riesgo de EB (20,6 y 48,6 veces, respectivamente), en contraste con la enfermedad hemolítica ABO, para la cual se estimó un OR de sólo 1,8 ( $p = 0,17$ ). El nivel de BST (en una cohorte en la que todos los niveles de BST son  $\geq 25$  mg/dl) fue un predictor relativamente débil de los resultados en la regresión logística (OR: 1,54 por 5 mg/dl de aumento). Se hallaron conclusiones casi idénticas cuando el resultado se limitó a la EB.

### **Factores de riesgo y valor predictivo positivo de 25 mg/dl**

El valor predictivo positivo (VPP) varió mucho con los diferentes factores de riesgo. Veinticuatro de los 38 pacientes con enfermedad hemolítica Rh y/o sepsis (63%) desarrollaron EAB o EB. Por el contrario, menos del 5% de los 111 niños sin factores de riesgo desarrollaron signos de EAB. El VPP aumentó considerablemente cuando la enfermedad hemolítica se asoció con bajo peso al ingreso o sepsis y fue de 1,0 cuando coexistieron los 3 factores de riesgo.

### **Relación del nivel de BST y la EAB/EB en los grupos de riesgo estratificados**

Al igual que con los pacientes no estratificados, la presencia o ausencia de EAB y/o EB en niños con sepsis o incompatibilidad Rh no se relacionó con el valor de BST cuando se evaluó como una distribución binaria de niños con niveles de BST de 25 a 29,9 vs  $\geq 30$  mg/dl. Seis de los 11 recién nacidos (55%) con evidencia de sepsis desarrollaron signos de EB, y cuatro de estos seis tenían un nivel de BST  $< 30$  mg/dl. Dieciséis de los 28 recién nacidos con incompatibilidad Rh (o Rh/ABO) (57%) desarrollaron EB, y seis de estos niños tenían niveles de BST  $< 30$  mg/dl; 13 de 16 murieron.

Por el contrario, sólo 1 de 19 niños con enfermedad hemolítica ABO como único factor de riesgo y con un nivel de BST  $> 0$  mg/dl desarrollaron EB.

El juicio clínico, por otro lado, fue más cues-

tionado en recién nacidos a término sanos con hiperbilirrubinemia idiopática severa y sin signos de EAB. Los autores estratificaron a los sujetos para excluir todos los factores de riesgo evaluados anteriormente y para incluir sólo lactantes con un peso de ingreso mayor a 2700 g (como sustituto para una edad gestacional  $\geq 38$  semanas).

Un total de 111 niños que cumplieron con estos criterios de admisión tenían valores de BST que variaron desde 25 hasta 59 mg/dl. Tres de 47 niños con niveles de BST de  $>30$  mg/dl desarrollaron EAB moderada (BST: 31,8, 33 y 34,5 mg/dl) que resolvió con el tratamiento. Dos lactantes con ictericia de causa no diagnosticada (BST: 41 y 44 mg/dl) fallecieron por EB.

La sensibilidad y las TFPs de los niveles de BST para predecir los resultados en niños con y sin factores de riesgo se ilustraron en las curvas ROC. Por el contrario, para el VPP, los autores no asumieron a priori un umbral para la intervención, pero seleccionaron un valor de BST que identificó el 90% de los pacientes con enfermedad fuera de la población en estudio.

En presencia de factores de riesgo, un punto de corte de 25,4 mg/dl identificó al 90% de los niños afectados, pero el 93% de los 94 niños sin enfermedad también tenía un nivel mayor de BST que ese punto de corte (TFP: 93%). Un 10% de los niños con enfermedad tenía un nivel de BST  $\geq 43$  mg/dl. El área bajo la curva fue de sólo 0,595 y se redujo aún más a 0,533 cuando se eliminó a la incompatibilidad ABO, lo que indica una asociación no demostrable entre el valor de la BST y la enfermedad en todo el rango de 25 a 43 mg/dl.

En ausencia de factores de riesgo, el valor mínimo de BST utilizado para identificar a los cinco niños afectados fue de 31,5 mg/dl; de 106 niños que estaban libres de enfermedad, el 74% tenía niveles de BST que variaron de 25 a 31,5 mg/dl, y el 26% (la TFP) tuvo un nivel de BST  $>31,5$  mg/dl.

El nivel de BST a un 10% de sensibilidad fue casi idéntico en niños con y sin factores de riesgo presentes.

A pesar de las diferencias en los puntos de corte y la TFP, los intervalos de confianza no fueron concluyentes debido a que, en el primer caso, el umbral estaba cercano al criterio de entrada en el estudio de 25 mg/dl, lo que sugiere que el verdadero umbral para los resultados es probablemente menor y, en el último caso, el número de niños afectados fue pequeño (5 con EAB o EB). A pesar de estas limitaciones, la diferencia en las curvas ROC para los niños con y sin factores de riesgo con respecto a la BST es sorprendente.

## Discusión

En ausencia de factores de riesgo para neurotoxicidad, no se observó ningún caso de EAB por debajo de un nivel de BST de 31,8 mg/dl, ni evidencia de EB al momento del alta en 25 lactantes a pesar de los niveles de BST  $>30$  mg/dl.

Estudios de resultados a largo plazo de Newman y col., también indican que los recién nacidos de término sanos tienen una mayor tolerancia a la hiperbilirrubinemia severa. Los médicos que tratan a un niño asintomático sin factores de riesgo y con un nivel de BST en el rango de 25 a  $\geq 30$  mg/dl se enfrentan con el dilema de utilizar fototerapia intensiva o realizar una más riesgosa exanguinotransfusión, como se recomienda actualmente. En algunos entornos, el riesgo de la exanguinotransfusión puede superar al riesgo de EB en este grupo de pacientes.

Las guías de la AAP no clasifican el riesgo de enfermedad hemolítica según la etiología o la gravedad, pero la regresión logística indicó que la incompatibilidad ABO asociada con anemia (la prueba de Coombs no era fiable) tuvo una influencia mucho menor sobre el resultado que la incompatibilidad Rh. El umbral de la BST para enfermedad severa fue mayor en la incompatibilidad ABO (33,7 mg/dl) que en la incompatibilidad Rh (25,4 mg/dl), lo que indica nuevamente que la magnitud del riesgo de EB en la enfermedad hemolítica depende más de la etiología de la hemólisis que de la gravedad de la hiperbilirrubinemia.

En ocasiones, la enfermedad hemolítica ABO puede presentarse como eritroblastosis fetal con hemólisis severa. Esto no fue documentado en los pacientes de este estudio, pero podría reducir el umbral de la BST para producir neurotoxicidad.

Los niños con sepsis o enfermedad hemolítica Rh fueron un grupo con un bajo umbral para enfermedad, pero por encima de 25 mg/dl, y hasta 43 mg/dl, el valor de BST no tuvo una aparente relación con los resultados.

Esta sorprendente observación sugiere que el umbral de 25 mg/dl es permisivo para el desarrollo de neurotoxicidad, pero por encima de este umbral, los principales factores determinantes de neurotoxicidad incluyen variables no identificadas del plasma y/o de las defensas del huésped que son alteradas por los factores de riesgo para neurotoxicidad. El tamaño de la muestra permitió determinar los umbrales específicos para la intervención en niños con y sin factores de riesgo, y el nivel de BST  $\geq 25$  mg/dl para ingresar al estudio probablemente ocultó el verdadero umbral para los lactantes con sepsis y enfermedad hemolítica Rh.

La razón de la variación en la susceptibilidad de los niños a un determinado nivel de BST es desconocida. La eritroblastosis fetal produce una tasa más rápida de aumento de la BST con una mayor tasa de producción de bilirrubina, lo que podría alterar la distribución de la bilirrubina entre el plasma y los compartimentos corporales alternativos, incluyendo el cerebro. Una intolerancia similar a una rápida carga de bilirrubina se ha observado en las crisis hemolíticas de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los bajos niveles de albúmina sérica, la menor afinidad de unión plasmática para la bilirrubina, la inmadurez o alteración de la barrera hematoencefálica, y la disminución de los sistemas de defensa celular también pueden modificar el riesgo en la enfermedad hemolítica severa.

Aunque la unión plasmática de la bilirrubina no ha sido sistemáticamente evaluada en recién nacidos a término/cercanos al término o en pacientes con enfermedad Rh isoimmune, hay buena evidencia de que los recién nacidos enfermos con acidosis o sepsis, especialmente los prematuros, tienen tanto unión pobre como mayor riesgo de kernicterus. Igual de fascinante en este estudio es la observación de que varios niños con niveles muy altos de BST estaban libres de enfermedad. A pesar de que no se midieron los niveles de bilirrubina libre, el alto nivel de la BST en estos niños probablemente requeriría la unión de la bilirrubina a otros sitios distintos a la albúmina como sitio primario, implicando que la bilirrubina libre será alta y que la resistencia o susceptibilidad a la neurotoxicidad no es controlada solamente por factores plasmáticos.

Este estudio tiene varias limitaciones importantes. Las historias de nacimiento no estaban disponibles, y la documentación del peso de nacimiento y de la edad gestacional rara vez estuvo disponible para la población estudiada. Separar los efectos de la edad gestacional y del retraso del crecimiento fetal fue por lo general imposible.

El diagnóstico de enfermedad hemolítica se vio comprometido por las pruebas de Coombs poco fiables, y los autores no realizaron un *screening* rutinario para evaluar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los umbrales para neurotoxicidad en los pacientes con incompatibilidad Rh y con sospecha de sepsis fueron iguales o sólo ligeramente superiores que el del criterio de entrada al estudio de 25 mg/dl.

El retraso en la evaluación de los tipos de sangre y otros factores de riesgo luego de la admisión hospitalaria impidió la estratificación de los crite-

rios de entrada por la BST. No se midió la relación bilirrubina/albumina, y no se estudiaron los roles de la bilirrubina libre y con unión plasmática como mediadores de los factores de riesgo (por ejemplo, en la sepsis, o en la enfermedad hemolítica Rh) o como factores de riesgo independientes. Los autores no evaluaron la vía de toxicidad auditiva como un resultado adverso. Las alteraciones en los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral son frecuentes y pueden ser la única manifestación de lesiones cerebrales inducidas por la bilirrubina.

Estos cambios pueden resolver como expresiones transitorias de EAB leve o progresar a una hipoacusia neurosensorial severa o a neuropatía/disincronía auditiva. Un seguimiento a más largo plazo podría revelar expresiones más sutiles de la EB o la resolución de los signos neurológicos persistentes al alta.

Las fortalezas de este estudio incluyen un corto período de tiempo para lograr el objetivo del reclutamiento, la consistencia en el protocolo de tratamiento utilizado en una sola institución, una evaluación neurológica consistente ya que un solo investigador realizó las pruebas de DNIB en la mayoría de los pacientes, y la coherencia en las mediciones de la BST llevadas a cabo en un único laboratorio del hospital.

En contraste con los problemas encontrados en los estudios multicéntricos por los resultados requeridos en los países que tienen una baja incidencia de hiperbilirrubinemia severa, los autores fueron capaces de llevar a cabo una gran evaluación sistemática de la neurotoxicidad en pacientes con muy altos niveles de BST en una sola institución de referencia. Con más de 250 recién nacidos con hiperbilirrubinemia severa admitidos para su cuidado cada año, el Hospital de Niños de la Universidad del Cairo ofrece un lugar único para evaluar las variables que ponen en riesgo de EB a los neonatos con ictericia.

## Conclusiones

En ausencia de factores de riesgo para neurotoxicidad, los recién nacidos toleran niveles de bilirrubina de 25 a 30 mg/dl, con bajo riesgo de EAB/EB; el umbral de BST para EAB fue de 31,5 mg/dl en 111 niños que no tenían factores de riesgo identificados. El riesgo de EB aumentó marcadamente en los niños con enfermedad hemolítica Rh y sepsis, pero sólo un poco con la incompatibilidad ABO, lo que sugiere que la magnitud del riesgo de EB en la enfermedad hemolítica depende en gran medida de la etiología. Cuando los factores de riesgo estaban

presentes, la relación predictiva de la BST (más de 25 mg/dl) y la EAB/EB fue pobre en la población estudiada. Esta amplia variación en la respuesta a la BST indica que la patogénesis de la EB involucra variables críticas del plasma y/o de las defensas del huésped no medidas en este estudio.

### **Comentario**

La hiperbilirrubinemia en el recién nacido es frecuente, y ante valores elevados o ante la presencia de factores de riesgo puede derivar en kernicterus, provocando el deterioro neurológico del

paciente. Si bien el diagnóstico oportuno y los tratamientos actuales permiten el manejo adecuado de los pacientes con ictericia, no se conoce con certeza cuál es el umbral de bilirrubina sérica total que puede tolerar un paciente sano, ni que variables, además de los factores de riesgo ya conocidos, están involucradas en la patogénesis de la encefalopatía por bilirrubina.

Si bien este trabajo aporta una aproximación interesante a estas respuestas, serán necesarios nuevos estudios que avalen estos resultados y ayuden a mejorar el manejo de estos pacientes. •