

# ¿SIGUE SIENDO UN PROBLEMA LA HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL RECIEN NACIDO DE TERMINO SANO ALIMENTADO A PECHO CON LAS CIFRAS ACTUALES DE TRATAMIENTO?

Dr. J.C. Martínez

Dr. L.E. Otheguy

Dr. H.O. García

Dr. N. Aspres

Dr. J. Pomata

Dr. A.M. Larguía

Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina.

## Resumen

**Objetivo:** evaluar en la población de recién nacidos de término sanos alimentados a pecho:

- 1) Porcentaje de niños que alcanzan nivel de bilirrubina sérica de 15, 17 y 20 mg/dl.
- 2) Número de determinaciones de bilirrubina sérica hasta alcanzar nivel de bilirrubina - 13mg/dl.
- 3) Tiempo requerido hasta alcanzar bilirrubina sérica - 13mg/dl.

**Diseño:** prospectivo, observacional, descriptivo.

**Sujetos:** incluimos en forma consecutiva todos los recién nacidos de término sanos alimentados a pecho nacidos en el Hospital Materno Infantil R.Sardá.

**Material y métodos:** controlamos a los recién nacidos para valorar la presencia de ictericia en internación y mediante seguimiento por consultorio externo. De presentarla se realizó determinación de bilirrubina sérica. Al alta se los citó según estuviesen anictéricos o ictéricos. Anictéricos: a los 7-10 días. Ictéricos: según cifras de bilirrubina (BI) y días de vida: BI  $\geq$  15mg/dl y -5 días: cada 24 horas, > 5 días: cada 48 horas; BI < 15mg/dl y -5 días: cada 48 horas, > 5 días: cada 4 días. Se los controló hasta BI -13 mg/dl, con dos valores en descenso. Se indicó fototerapia con niveles de BI sérica total  $\geq$  20mg/dl.

**Resultados:** entre el 23/1 y el 18/2/95 nacieron 195 recién nacidos de término sanos alimentados a pecho. Desertaron 31 (15.9%). El promedio de horas de estadía en internación conjunta fue de  $55 \pm 14.2$  (mín: 34-máx: 107) mediana: 52. Del total de la población del estudio alcanzaron cifras de BI sérica  $\geq$  17mg/dl el 12% (20/164), y BI  $\geq$  20mg/dl 3% (5/164). De los que presentaron ictericia el promedio de determinaciones de BI fue  $3.48 \pm 2.05$  (mín: 1-máx: 10) mediana: 3. La cantidad de días hasta recuperar BI -13 mg/dl (2 valores en descenso) fue de:  $\bar{X} 12 \pm 6.2$  (3-33) mediana: 11.

**Conclusiones:** la ictericia neonatal, aún en el recién nacido de término sano, continúa siendo un problema para los médicos y para las madres: 1) por el alto porcentaje de la población que presenta hiperbilirrubinemias severas, 12% alcanza niveles de 17mg/dl y un 3% de 20mg/dl, 2) por el tiempo requerido y número de determinaciones hasta alcanzar bilirrubina -13mg/dl. Es fundamental establecer esquemas de seguimientos adecuados a la institución y a la población que se asiste, que aseguren el control de todos los recién nacidos hasta resolución del problema. Además creemos que es necesario profundizar la investigación de nuevas líneas terapéuticas con características preventivas (inhibidores de la hemoxigenasa).

## Introducción

En la República Argentina nacen aproximadamente 700.000 niños por año <sup>(1)</sup> y el 90% presenta hiperbilirrubinemia <sup>(2)</sup>, siendo el problema más frecuente durante el período neonatal. Esta situación produce alto costo económico y emocional, dado que implica la utilización de horas médicas, hospitalización y seguimiento por consultorio externo con numerosas visitas, elevado número de determinaciones de laboratorio, utilización de unidades de fototerapia, y la posibilidad de realizar un procedimiento invasivo como la exsanguinotransfusión para evitar el daño: kernicterus. Además su presencia

altera el momento en que los padres necesitan corroborar la normalidad de su recién nacido, perturbando el adecuado desarrollo vincular en la nueva familia con la posibilidad de generar un «niño vulnerable» <sup>(3)</sup>.

Newman y Maisels <sup>(4)</sup>, sin cuestionar el concepto de toxicidad de la bilirrubina, evaluaron el riesgo de kernicterus en el recién nacido de término sano con cifras de bilirrubina sérica -20mg/dl no encontrando datos en la literatura que justifiquen esta hipótesis. No se cuestiona la indicación de exsanguinotransfusión con cifras  $\geq$  25mg/dl para prevenir kernicterus <sup>(5)</sup>, pero sí surge la pregunta de ¿cuándo indicar fototerapia?

Nosotros realizamos un ensayo clínico controlado<sup>(6)</sup> para comparar el efecto de 4 diferentes intervenciones sobre la hiperbilirrubinemia del recién nacido de término sano alimentado a pecho que alcanza niveles de bilirrubina sérica de 17 mg/dl. Del grupo de niños que continuó alimentándose a pecho y sin intervención (control) el 76 % resolvió su hiperbilirrubinemia espontáneamente .

El uso liberal de la fototerapia ya no es más una propuesta totalmente aceptada, ya que se han introducido controversias acerca de su indicación<sup>(7-14)</sup>.

Las cifras actuales de tratamiento recomendadas por la Academia Americana de Pediatría dan una mayor flexibilidad para la indicación de fototerapia, que tendría como consecuencia la disminución del número de recién nacidos internados<sup>(15)</sup>. A lo antes dicho se suma la recomendación, dada en los últimos años, del alta precoz, con el objeto de reducir los costos en salud. Llegando a este punto nos preguntamos ¿se terminó el problema de la hiperbilirrubinemia en este grupo de niños? Para intentar dar una respuesta llevamos a cabo este estudio con los siguientes objetivos:

## Objetivos

Evaluar en la población de recién nacidos de término sanos alimentados a pecho:

- 1) Porcentaje de niños que alcanzan nivel de bilirrubina sérica de 15, 17 y 20 mg/dl.
- 2) Número de determinaciones de bilirrubina sérica hasta alcanzar nivel de bilirrubina -13mg/dl.
- 3) Tiempo requerido hasta alcanzar bilirrubina sérica -13mg/dl.

## Diseño

Para lograr los objetivos mencionados realizamos un estudio prospectivo, observacional y descriptivo.

## Sujetos

*Incluimos en forma consecutiva no probabilística a los niños nacidos en el Hospital Materno Infantil R. Sardá, de "término" edad gestacional  $\geq 38$  - < 42 semanas diagnosticada por FUM y por examen físico<sup>(16)</sup>; "sanos" examen físico normal; de "peso adecuado para edad gestacional"<sup>(17)</sup>; siguiendo a un "embarazo normal" único, sin amenaza de parto prematuro, toxemia, diabetes, ni infecciones intercurrentes, y*

sin retardo de crecimiento intrauterino; de "parto normal" espontáneo, no inducido, no instrumental, con líquido amniótico claro y sin ruptura de membranas  $\geq 24$  horas; y alimentados a pecho.

*Excluimos a todo niño con: "complicación neonatal" asfixia, dificultad respiratoria, alteraciones metabólicas y/o termorregulatorias y/o hemodinámicas al nacer; "poliglobulia" hematocrito venoso  $\geq 65\%$ ; cefalohematoma/hematoma encapsulado; "enfermedad hemolítica" incompatibilidad Rh o ABO y test de Coombs positivo o anticuerpos anti A o B positivos, o un nivel de bilirrubina sérica que haya incrementado más de 0.5mg/hora durante las primeras 48 horas de vida aún de causa indeterminada, o ante la presencia de incompatibilidad por subgrupo, la que se diagnosticó ante prueba de Coombs positiva y ausencia de incompatibilidad Rh o ABO y mediante el uso de panel de antígenos conocidos; cualquier "anomalía congénita" cardíaca, neurológica, gastrointestinal, renal, cromosomal; "evidencia o sospecha de infección" ante la presencia de signos clínicos presuntivos acompañados de signos químicos y radiológicos compatibles, "infección confirmada" cultivos de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, o punción pleural o articular positivos; "infecciones intrauterinas" ante el antecedente de enfermedad materna durante la gestación que pudo sugerir dichas infecciones, acompañado de un examen clínico anormal, o antecedentes de riesgo, en todas se confirmó mediante resultados bioquímicos específicos positivos. Infección por Lues se descartó por la prueba de VDRL a la madre como screening inicial.*

*Los criterios de inclusión-exclusión definen lo que entendimos como recién nacido de término sano para el objetivo de este estudio.*

Para un nivel de confianza del 95% (2 colas) y una W (amplitud total del intervalo de confianza de 0,10) esperando una proporción de niños que alcance los 17 mg/dl de alrededor del 7%<sup>(6)</sup> o el 12% estimamos una muestra necesaria de 100 ó 162 niños aproximadamente<sup>(18)</sup>.

## Material y métodos

En el Hospital Materno Infantil R. Sardá a todos los recién nacidos se les realiza, sobre muestras extraídas de sangre de cordón, determinaciones de Grupo, Rh y Coombs y screening de hipotiroidismo.

Dos investigadores diariamente visitaron las salas de internación conjunta para detectar a los recién nacidos que cumplieran con los criterios de selección del estudio en base a la lectura de la historia clínica y exámen físico del recién nacido. Luego,

mediante valoración clínica se detectó los recién nacidos con ictericia. Si presentaba ictericia, que justificaba ser estudiada, se solicitó hematocrito y bilirrubina sérica total con el objeto de descartar enfermedad hemolítica (hiperbilirrubinemia-anemia: hematocrito venoso < 40%) y poliglobulia (hematocrito venoso  $\geq$  65%). Ante Coombs positiva y una vez descartada incompatibilidad Rh, o ABO mediante anticuerpos anti A o B, se evaluó incompatibilidad por subgrupos mediante estudio a través de panel. Ante Coombs negativa pero hiperbilirrubinemia ABO potencial se realizó también anticuerpos anti A o B para confirmarla. A los recién nacidos con ictericia se los siguió con bilirrubina sérica cada 24 horas. Se determinó bilirrubina total en suero del recién nacido con el bilirrubinómetro BILITRON ELVI 444 (Elvi Electrónica, Milán, Italia) estandarizado según soluciones con concentraciones de bilirrubina de 325 a 342  $\mu\text{mol/L}$  (19 a 20 mg/dl). El error de medición del método, intraobservador, obtenido a través de coeficiente de variación (CV) fue del 5%.

Otros dos investigadores realizaron el seguimiento por consultorio externo. Al alta de internación conjunta se los citó de acuerdo a si estuviesen o no ictéricos. *Anictéricos*: a los 7-10 días. *Ictéricos*: según cifras de bilirrubina (BI) y días de vida: BI  $\geq$  15mg/dl y < 5 días: cada 24 horas, > 5 días: cada 48 horas; BI < 15mg/dl y < 5 días: cada 48 horas, > 5 días: cada 4 días. Se los controló hasta BI < 13 mg/dl, con dos valores en descenso (*Figura 1*).

En los recién nacidos que alcanzaron niveles de bilirrubina sérica  $\geq$  17 mg% se completó el plan de estudio con bilirrubina directa y hemograma completo. La determinación de bilirrubina directa se efectuó mediante método colorimétrico de Lathe y Ruthven, que utiliza diazo-reactivo; el error de medición del método intraobservador, obtenido mediante CV fue del 5%. Todas las determinaciones bioquímicas e inmunohematológicas se realizaron en el Laboratorio Central y el de Inmunohematología del Hospital Materno Infantil R. Sardá.

En los que alcanzaban niveles de bilirrubina de

**Figura 1:** Esquema de procedimientos

### Durante la internación

#### Grupo, Rh y Coombs

(en todos los recién nacidos de sangre de cordón)

#### R N T

#### Conforme a los criterios de inclusión-exclusión

(Historia Clínica y Examen Físico)

#### Ictericia

(Valoración Clínica)

#### Examen

-Grupo, Rh y Coombs  
-Hematocrito

-Antic. anti A o B  
-Antic. Subgrupo  
-Bilirrubina c/24hs

#### para Descartar

Incompatibilidad  
Anemia: Hto < 40%  
Poliglobulia: Hto  $\geq$  65%  
Inc. ABO  
Inc. por subgrupo  
Ritmo  $\geq$  0.5mg/dl/hora

### Durante el seguimiento por consultorio externo Citación y control de acuerdo a valoración de ictericia

#### Anictéricos

a los 7- 10 días

#### Ictéricos

según cifras de bilirrubina (BI) y días de vida

**BI  $\geq$  15mg/dl**

- 5 días: cada 24 horas

> 5 días: cada 48 horas

**BI < 15mg/dl**

- 5 días: cada 48 horas

> 5 días: cada 4 días

Se los controló hasta BI < 13 mg/dl, con dos valores en descenso.

20 mg% o más se indicó fototerapia. Se administró fototerapia continua, con una unidad de fototerapia (marca Spot MEDIX LU -4) la cual se colocó a 40 cm por encima de la cuna del recién nacido con el fin de alcanzar una irradiación de 10 microwats por cm<sup>2</sup> por nanómetro. Al recién nacido se lo dejó desnudo excepto unos parches oculares y un pañal pequeño para proteger genitales. La cantidad de irradiación se controló cada 24 horas. La fototerapia se discontinuó cuando los niveles de bilirrubina estuvieron por debajo de 15 mg/dl. La exsanguineotransfusión se indicó con niveles de bilirubina sérica de 25 mg/dl o mayor, respetando el criterio seguido en nuestro servicio <sup>(5)</sup>.

## Resultados

Entre el 23/1 y el 18/2/95 nacieron en el Hospital Materno Infantil R.Sardá 195 niños de término, sanos, y alimentados a pecho. En ellos se valoró la presencia de ictericia durante su internación y a través de seguimiento por consultorio externo. Desertaron 31 (15.9%), quedando un total de 164 recién nacidos con un promedio  $\pm$  desvío standard de peso de nacimiento de 3300g  $\pm$  320 (mín: 2600 - máx: 3900), un promedio de EG de 39 semanas  $\pm$  DS 0,97 (mín: 38 - máx: 41), y un porcentaje de varones del 52%. El promedio de horas de internación fue de 55  $\pm$  DS14,2 (mín:34-máx:107), mediana: 52.

El 54,87% (90/164) de la población estudiada presentó ictericia durante el período neonatal.

- 1) Del total de la población estudiada alcanzaron cifras de BI sérica  $\geq 15$  mg/dl el 21,9% (36/164), BI  $\geq 17$  mg/dl el 12% (20/164), y BI  $\geq 20$  mg/dl 3% (5/164).
- 2) De los que presentaron ictericia (90/164) el promedio de determinaciones de BI fue 3,48  $\pm$  DS 2.05 (mín:1- máx:10), mediana: 3,3.
- 3) La cantidad de días hasta recuperar BI -13 mg/dl (2 valores en descenso) tuvo un promedio de 12  $\pm$  DS 6.2 (mín: 3-máx: 33), mediana:11.

Si consideramos los recién nacidos que estuvieron anictéricos durante su estadía en internación conjunta (102/164), el 27,45% presentó ictericia durante su seguimiento por consultorio externo (28/102), y alcanzaron los 20mg/dl el 0,98% (1/102), los 17 mg/dl el 4.9% (5/102) y los 15 mg/dl el 7,8% (8/102). Ningún niño requirió exsanguinotransfusión (Tabla 1).

## Discusión y comentarios

Siguiendo la totalidad de la población de recién

Tabla 1: Resultados del estudio (n = 164)

BI máxima	n	(%)
$\geq 15$ mg/dl	36/164	(21,9%)
$\geq 17$ mg/dl	20/164	(12%)
$\geq 20$ mg/dl	5/164	(3%)

Nº de determinaciones de BI sérica	$\bar{X}$ 3,48 $\pm$ 2.05 (1-10)* mediana: 3,3
------------------------------------	---

días hasta/BI-13mg/dl	$\bar{X}$ 12 $\pm$ 6.2 (3-33)* mediana: 11
-----------------------	---

\*  $\bar{X} \pm DS$ , media  $\pm$  desvío standard; (máx.- mín.).

nacidos de término sanos alimentados a pecho observamos que una alta proporción de niños presenta ictericia, casi un 55%, el 12% llega a cifras de 17 mg/dl (en nuestro hospital con 7000 partos por año significa que 840 niños por año alcanzan ese valor, un promedio de 2 a 3 niños por día), y un 3% alcanza niveles de bilirrubina de 20 mg/dl (lo que equivale en nuestro hospital a 210 niños por año).

Si tomamos los recién nacidos anictéricos al alta de internación conjunta (102/164) situación que muchos consideran como representativa de una población que no va a desarrollar hiperbilirrubinemia severa, observamos que durante su seguimiento por consultorio externo alcanzaron cifras de bilirrubina sérica  $\geq 17$  mg/dl el 4.9% (5/102) en donde tenemos que empezar a considerar el tratamiento, y  $\geq 20$  mg/dl el 0,98% (1/102) donde hay que indicar con seguridad tratamiento, y donde empezamos a transitar zonas de mayor riesgo. Enfatiza la importancia de estos resultados el hecho de que estos niños no fueron dados de alta precozmente, ya que tuvieron un promedio de 55 horas de estadía en internación conjunta.

Además fue alto el número de determinaciones y el tiempo requerido hasta alcanzar nivel de bilirrubina -13 mg/dl, con 2 valores en descenso, lo que se consideró resolución del problema.

## Conclusión

La ictericia neonatal, aún en el recién nacido de término sano, continúa siendo un problema para los médicos y para las madres.

Entendemos que con las nuevas pautas de tratamiento el problema de la hiperbilirrubinemia del recién nacido se trasladó de las unidades de interna-

ción a los consultorios externos, sin anular el costo económico y emocional, y si consideramos el riesgo habitual de deserción, 15,9% a pesar de una atención personalizada, el peligro de no controlar a recién nacidos con cifras riesgosas de bilirrubina se incrementa.

Es fundamental establecer esquemas de seguimiento adecuados a la institución y a la población que se asiste, que aseguren el control de todos los recién nacidos hasta resolución del problema. A su vez creemos que es necesario profundizar la investigación de las nuevas líneas terapéuticas con características preventivas (inhibidores de la hemoxigenasa) <sup>(19)(20)(21)</sup> que prometen ser un método simple, seguro, efectivo, no costoso para prevenir la ictericia neonatal.

## Bibliografía

1. Estadísticas Vitales 1994. Información Básica. Buenos Aires. Ministerio de Salud y Acción Social 1995.
2. Maisels MJ. Ictericia Neonatal. En: NEONATOLOGIA. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ª edición. Ed. Panamericana. 1990. pág.544.
3. Kemper K, Forsyth B, McCarthy P. Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child. *Pediatrics* 1989;84:773.
4. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy newborn infants? *Clin Perinatol* 1990; 17: 331-358.
5. Bengtsson B and Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinemia in healthy, full-term infants without iso-immunization. *Acta Paediat Scand* 1974; 63:70-80.
6. Martínez JC, Maisels MJ, Otheguy LE, García HO et al. Hyperbilirubinemia in the breast-fed newborn: A controlled trial of four interventions. *Pediatrics* 1993; 91: 470.
7. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89:809-818.
8. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for perinatal care. Evanston, IL, 1983.
9. Valaes T. Bilirubin toxicity: The problem was solved a generation ago. *Pediatrics* 1992; 89: 819-821.
10. Wennberg RP. Bilirubin recommendations present problems: New guidelines simplistic and untested. *Pediatrics* 1992; 89: 821-822.
11. Merenstein GB. "New" bilirubin recommendations questioned. *Pediatrics* 1992; 89: 822-823.
12. Cashore W.J. Hyperbilirubinemia: Should we adopt a new standard of care? *Pediatrics* 1992; 89: 824-826.
13. Gartner LM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics* 1992; 89: 826-827.
14. Brown AK, Seidman DS, Stevenson DK. Jaundice in healthy, term neonates: Do we need new action levels or new approaches? *Pediatric* 1992; 89: 827-829.
15. American Academy Of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice Parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-565.
16. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, and Caldeyro-Barcia RA. Simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: 120.
17. Lejarraga H, Díaz Balbe C. Growth chart of 1401 healthy newborns in a maternity hospital of Buenos Aires. *Child Hospital J* 1976;15:19.
18. Hulley SB, Cummings SR. Sample size for a descriptive study of a dichotomous variable. Appendix 13 E. p.220. En *Designing clinical research. An epidemiological approach.* William and Wilkins ed. Baltimore, USA, 1988.
19. Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, Drummond GS, Kappas A: Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with tin-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1994; 93: 1-11.
20. Kappas A, Drummond GS, Manola T, Petmezaki S, Valaes T. Sn-protoporphyrin use in the management of hyperbilirubinemia in term newborns with direct Coombs-positive ABO incompatibility. *Pediatrics* 1988;81: 485-497.
21. Kappas A, Drummond GS, Henschke C, et al. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production, and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *Pediatrics* 1995; 95: 468-474.