

Valores transcutáneos de bilirrubina durante las primeras 96 horas en una población neonatal normal de ≥ 35 semanas de gestación

M. Jeffrey Maisels, MB, BCh, y Elizabeth Kring, RN

OBJETIVO: Obtener los valores transcutáneos de bilirrubina (BTc) a intervalos de 6 horas durante las 96 primeras horas tras el parto de una población neonatal normal de ≥ 35 semanas de gestación.

MÉTODOS: Realizamos 9.397 mediciones de BTc en 3.984 neonatos sanos de ≥ 35 semanas de gestación, de 6 a 96 horas de edad. Todas las mediciones fueron realizadas en la unidad de neonatos sanos con el Minolta/Hill-Rom Air-Shields Transcutaneous Jaundice Meter, modelo JM-103, a menos de 2 horas de distancia del momento designado.

RESULTADOS: Hubo un patrón diferente de la velocidad de aumento de la BTc en los distintos períodos de tiempo. La BTc aumentó de forma lineal y muy rápidamente durante las primeras 6-18 horas, luego con menor rapidez entre las 18 y 24 horas y más tarde con una velocidad mucho menor hasta alcanzar los valores máximos. La disminución de la edad gestacional se asoció significativamente con los mayores valores de BTc.

CONCLUSIONES: Ofrecemos datos de la bilirrubinemia neonatal basados en los valores de BTc obtenidos en una gran población estadounidense, predominantemente de raza blanca y con lactancia materna. Los recién nacidos que inicialmente necesitaron una evaluación y observación más estrechas son los que mostraron unos valores de bilirrubina iguales o superiores al 95 percentil, es decir, los que aumentaron más de 0,22 mg/dl durante las primeras 24 horas, 0,15 mg/dl entre las 24 y 48 horas y 0,06 mg/dl/h después de las 48 horas. Se debe utilizar estos datos para detectar las tendencias aberrantes, identificar a los recién nacidos que necesitan una evaluación más detenida y planear el adecuado seguimiento de los neonatos ictericos.

Aunque se han realizado muchos estudios de los valores de bilirrubina en las poblaciones neonatales normales, la definición de lo que significa "un valor normal de bilirrubina" ha sido esquiva. Ello se debe a que la concentración sérica total de bilirrubina (BST) cambian con rapidez durante las primeras 48-72 horas y varían considerablemente según la edad gestacional, la composición racial de la población, la proporción de recién nacidos con lactancia materna, otros factores genéticos y epidemiológicos y los métodos de laboratorio utilizados para medir los valores de bilirrubina¹. La estancia hospitalaria actual es más breve, y las mediciones prealta de la BTc o la BST, aplicando el nomograma de Bhutani et al², se utilizan con frecuencia creciente para identificar la necesidad de una evaluación más detenida y la predicción del riesgo de hiperbilirrubinemia posterior³. Pero este nomograma no representa la historia natural de la bilirrubinemia del neonato por las razones apuntadas más adelante (véase la discusión).

Por ello, tratamos de definir los valores de bilirrubina en una población neonatal normal de ≥ 35 semanas de embarazo durante las primeras 96 horas de vida, y la disponibilidad de las mediciones de BTc posibilitó la obtención de estos datos. Previamente hemos demostrado la exactitud de JM-103 en una población multiétnica⁴.

MÉTODOS

Entre el 1 de noviembre de 2002 y el 31 de julio de 2004 realizamos 9.397 mediciones de BTc en 3.984 neonatos de ≥ 35 semanas de gestación y de 6-96 horas de edad. Fue una muestra de conveniencia, obtenida de forma horizontal de una población total de 11.796 neonatos ingresados en la unidad de neonatos sanos del William Beaumont Hospital. Enfermeras de investigación realizaron las mediciones de la BTc sobre el tercio medio del esternón utilizando el Minolta/Hill-Rom Air-Shields Transcutaneous Jaundice Meter, modelo JM-103, con una técnica de medición descrita previamente^{4,5}. Mediante una lista diaria de los partos, las enfermeras tomaron las mediciones de BTc entre las 6 y media de la mañana y las 5 de la tarde, de lunes a viernes, de todos los neonatos elegibles cuya edad estuviera a menos de 2 horas de distancia de los intervalos de 6 horas determinados. Todos los recién nacidos de la unidad de neonatos sanos fueron elegibles para el estudio, aunque se excluyó a los que necesitaron fototerapia antes del alta ($n = 139$). El médico asistencial tomó la decisión de utilizar la fototerapia. En nuestro hospital no se determina rutinariamente el grupo sanguíneo y la

Department of Pediatrics, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, Estados Unidos.

Correspondencia: M. Jeffrey Maisels, MB, BCh. Department of Pediatrics, William Beaumont Hospital, 3601 W. 13 Mile Road, Royal Oak, Michigan 48073. Estados Unidos.

Correo electrónico: jmaisels@beaumont.edu

prueba de Coombs, de forma que se incluyó a los recién nacidos con prueba de Coombs positiva que no necesitaron fototerapia.

Los percentiles de cada intervalo de tiempo se calcularon empíricamente a partir de los datos mediante Microsoft Excel®.

El comité de investigación humana del hospital aprobó el estudio. Dado que se trata de una medición estándar, absolutamente incruenta, realizada en la evaluación clínica de rutina de nuestra unidad, el comité aprobó la dispensa del consentimiento de los padres. Los datos demográficos sobre la raza (descrita por la madre), el tipo de parto, la edad gestacional (por estimación obstétrica) y la alimentación se tomaron del registro hospitalario en el momento de la medición de la BTc. Más del 90% de las madres de nuestro hospital gozan de asistencia prenatal con evaluación ecográfica en el primer trimestre para evaluar la edad gestacional.

RESULTADOS

Se presentan en las tablas y figuras. A partir de los datos brutos se dibujaron las curvas atenuadas de percentiles (figs. 1 y 2). La página web de *Pediatrics* dispone, en la versión electrónica de este artículo, de los datos completos del estudio. La tabla 1 muestra los datos demográficos de la población, y la tabla 2, el aumento de BTc en diferentes edades. Dado que las mediciones de BTc obtenidas son más del doble del número de recién nacidos estudiados, podría haberse producido un sesgo si alguno de los grupos demográficos hubiera sido sometido a muchas más mediciones. La tabla 1 demuestra que no fue así. La figura 3 muestra la distribución normal de los valores de BTc a distintas edades. La figura 2 ofrece el efecto de la gestación sobre los valores de BTc y sobre el curso temporal de la bilirrubinemia. La menor edad gestacional y la lactancia materna se asociaron con unos valores de BTc significativamente mayores (fig. 2 y tabla 3).

Las breves estancias hospitalarias tras el parto vaginal pueden dificultar la toma de datos de recién nacidos sanos pasadas las 48 horas. Por ello fue necesario incluir,

pasadas las 48 horas, a neonatos nacidos principalmente mediante cesárea. Así, el 40% de los recién nacidos del estudio nació por cesárea, aunque la tasa de cesáreas de este hospital en 2004 fue del 33,3%. Entre las 60 y las 96 horas, el 86,1% de la población de estudio había nacido por cesárea.

DISCUSIÓN

Ofrecemos los primeros datos actuales de la bilirrubinemia neonatal, incluyendo la velocidad de aumento de los valores de la BTc, en una gran población estadounidense, predominantemente con lactancia materna. Los únicos datos similares publicados son los de Bhutani et al², aunque existen diferencias sorprendentes entre sus datos y los nuestros. Bhutani et al desarrollaron un nomograma basado en los valores de BST específicos de hora obtenidos durante los 6 primeros días tras el parto y utilizaron estos datos para predecir la probabilidad de hiperbilirrubinemia posterior. La validez de este abordaje como ayuda de predicción ha sido ampliamente confirmada^{2,6-11} y su nomograma está incluido en la pauta de hiperbilirrubinemia de la American Academy of Pediatrics⁵. Sin embargo, este nomograma no representa la historia natural de la bilirrubinemia neonatal.

Los valores de YSB utilizados en la creación del nomograma de Bhutani et al incluyeron las mediciones realizadas en recién nacidos antes y después del alta, hasta los 6 días de edad². Resultaron excluidos los recién nacidos con prueba directa de Coombs positiva y los que necesitaron fototerapia antes de las 60 horas de edad². Pero menos del 25% de los recién nacidos con valores de BST antes del alta regresaron a seguimiento en los días siguientes. Carecemos de información clínica de los recién nacidos no seguidos, pero es probable que muchos de los que tuvieron valores bajos de BST antes del alta o no presentaron ictericia clínica no fueran

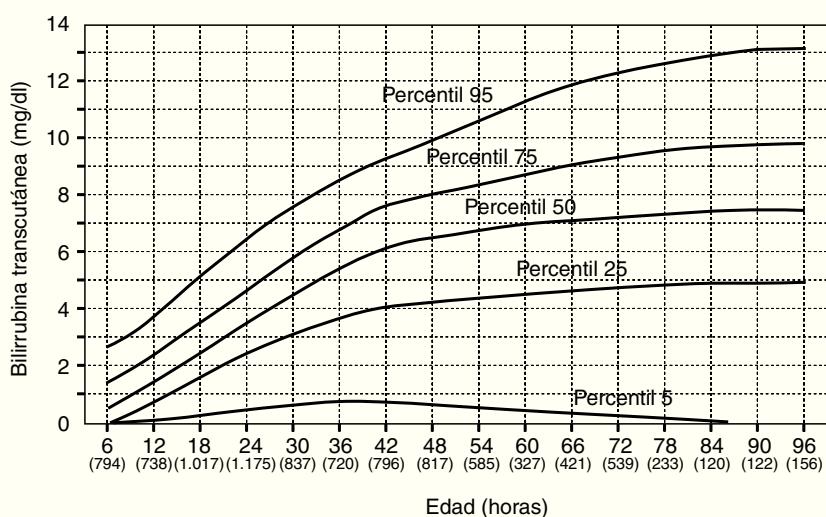


Fig. 1. Nomograma que muestra las curvas amortiguadas de los percentiles 5, 25, 50, 75 y 95 de las mediciones transcutáneas de bilirrubina en neonatos sanos de ≥ 35 semanas de gestación. Se tomaron 9.397 mediciones en 3.984 neonatos. Entre paréntesis se indica el número de recién nacidos estudiados en cada intervalo.

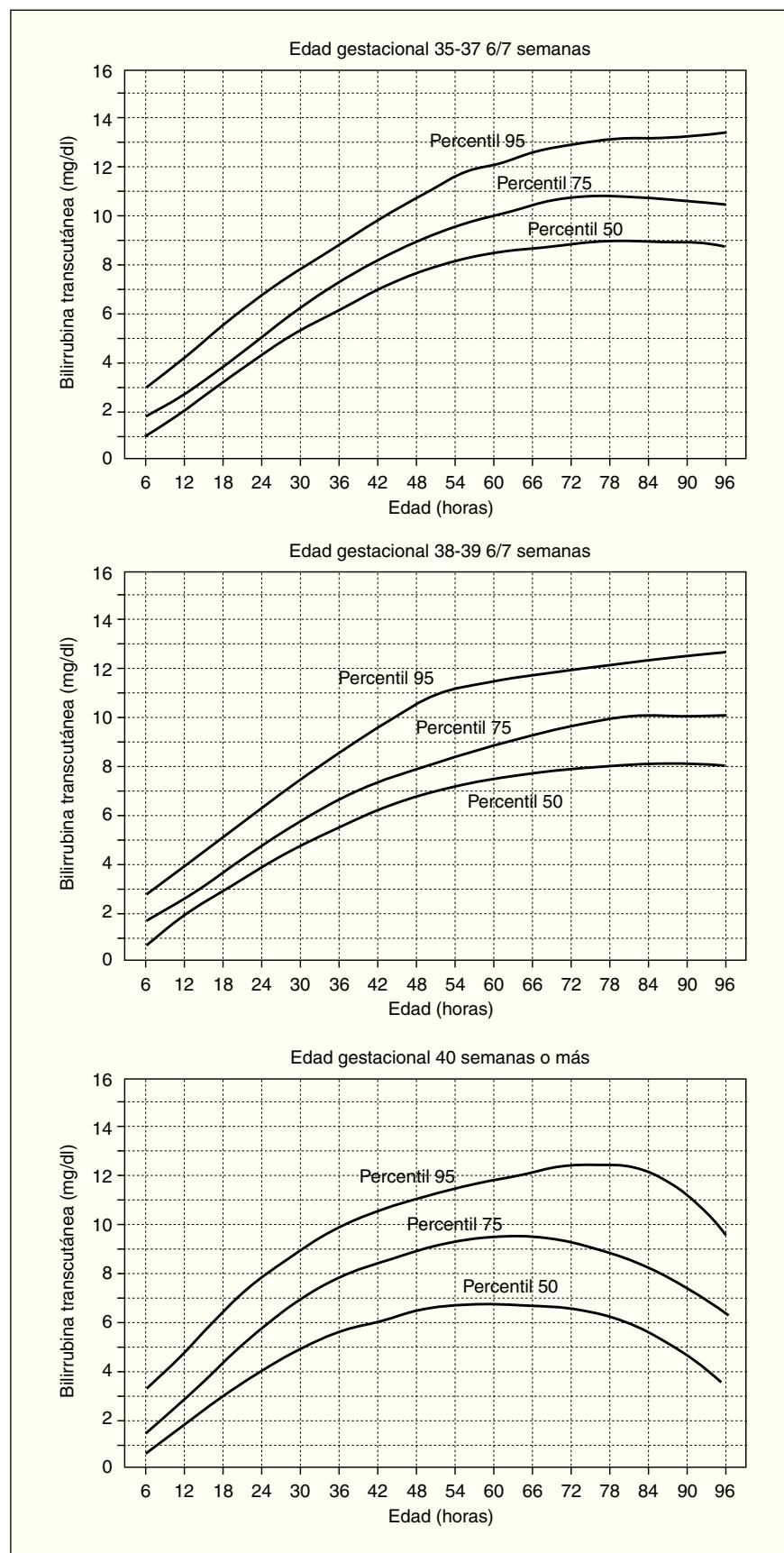


Fig. 2. Nomograma de los valores de BTc según la edad gestacional.

TABLA 1. Características demográficas de la población

| | Recién nacidos | | Mediciones de BTc | |
|---------------------|----------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % |
| Muestra de estudio | 3.984 | | 9.397 | |
| Raza* | | | | |
| Blanca | 2.911 | 73,1 | 6.865 | 73,1 |
| Negra | 450 | 11,3 | 1.060 | 11,3 |
| Oriente Medio | 275 | 6,9 | 611 | 6,5 |
| Hindú | 153 | 3,9 | 355 | 3,8 |
| Este asiático | 143 | 3,8 | 333 | 3,3 |
| Latinoamericana | 38 | 1,0 | 104 | 1,1 |
| Aborigen americana | 2 | 0,1 | 4 | 0 |
| Desconocida | 12 | 0,3 | 108 | 1,1 |
| Gestación (semanas) | | | | |
| 35-37 6/7 | 684 | 17,2 | 1.646 | 17,5 |
| 38-39 6/7 | 2.036 | 51,1 | 4.795 | 51,0 |
| ≥ 40 | 1.273 | 32,0 | 2.912 | 30,9 |
| Lactancia | | | | |
| Materna | 2.672 | 67,1 | 6.219 | 66,2 |
| Artificial | 834 | 20,9 | 1.943 | 20,7 |
| Mixta | 478 | 12,0 | 1.189 | 12,7 |
| Modo de parto | | | | |
| Cesárea | 1.598 | 40,1 | 4.239 | 45,1 |
| Vaginal | 2.386 | 59,9 | 5.112 | 54,4 |

*Definida por la descripción de la madre.

revisados en el seguimiento. Así, los valores de BST obtenidos después de las 48-72 horas probablemente representan una muestra sesgada de neonatos más ictericos, y los datos de otros estudios apoyan esta conclusión¹¹⁻¹⁷. Los valores del percentil 40 en el nomograma de Bhutani et al pasadas las 48 horas son mucho mayores que los valores medios de BST publicados en cualquier estudio anterior¹¹⁻¹⁷, incluyendo los de una población japonesa con lactancia materna exclusiva¹⁸.

En 6 estudios de recién nacidos de origen predominantemente norte europeo¹²⁻¹⁷, la media del valor máxi-

TABLA 2. Velocidad de aumento* de la BTc (mg/dl/h) en los distintos percentiles a diferente edad

| | Edad (h) | | | | |
|-------------|----------|------|------|------|-------|
| | 24 | 48 | 72 | 96 | |
| Percentiles | | | | | |
| 25 | | 0,14 | 0,08 | 0,01 | 0,02 |
| 50 | | 0,18 | 0,10 | 0,03 | 0,02 |
| 75 | | 0,18 | 0,13 | 0,05 | 0,004 |
| 95 | | 0,22 | 0,15 | 0,06 | 0,07 |

*Los aumentos se calcularon mediante el análisis de regresión lineal.

mo de BST entre los días 3 y 6 fue $7,1 \pm 0,89$ mg/dl, y en nuestro estudio $7,2 \pm 3,73$ mg/dl (mediana 7,7 mg/dl) a las 96 horas. En un estudio multicéntrico internacional sobre 1.370 niños sanos de ≥ 35 semanas de gestación, realizado en unidades de Estados Unidos, Hong Kong e Israel, la media de los valores de BST a las 96 ± 12,0 horas fue de 8,9 mg/dl en los que recibieron lactancia materna exclusiva y de 7,6 mg/dl en los alimentados con fórmula¹¹. La mediana del valor máximo de BTc en 223 recién nacidos brasileños a término, con lactancia materna, fue de 5,6 mg/dl¹⁹. Así pues, nuestros datos son notablemente congruentes con los publicados y nuestros valores medios son unos 6 mg/dl menores que los de Bhutani et al.

El percentil 95 de nuestra población de estudio es menor que el publicado en otros estudios recientes. En el estudio de Bhutani et al², el percentil 95 del valor de BST a las 96 horas fue de 17,5 mg/dl, idéntico al encontrado en 11 hospitales de Kaiser Permanente Northern California²⁰. En el estudio multicéntrico internacional¹¹, el percentil 95 a las 96 horas fue de 15,5 mg/dl. Carecemos de una clara explicación de por qué el percentil 95

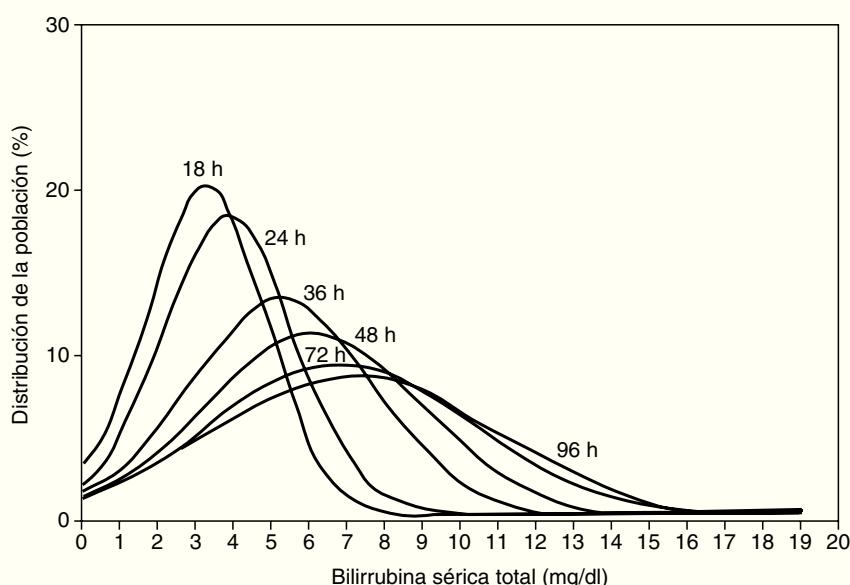


Fig. 3. Distribución de los valores de BTc en determinados intervalos de tiempo.

TABLA 3. Media de los valores transcutáneos de bilirrubina^a por modo de parto, edad gestacional y alimentación

| | Edad (h) | | | |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | 24 | 48 | 72 | 96 |
| Modo de parto | | | | |
| Parto vaginal | 3,7 (1,7) ^b | 6,1 (2,9) | 6,3 (3,9) | 7,0 (5,1) |
| Cesárea | 3,5 (1,6) ^b | 5,8 (2,6) | 6,6 (3,4) | 7,1 (3,5) |
| Edad gestacional | | | | |
| 35-37 6/7 semanas | 4,0 (1,5) ^c | 6,9 (2,7) ^d | 7,8 (3,1) ^d | 8,3 (2,7) ^d |
| 38-39 6/7 semanas | 3,6 (1,6) | 6,0 (2,6) ^d | 6,7 (3,1) ^d | 7,4 (3,5) ^d |
| \geq 40 semanas | 3,6 (1,8) | 5,2 (3,0) | 5,4 (4,0) | 3,4 (3,8) |
| Lactancia | | | | |
| Materna exclusiva | 3,7 (1,6) | 6,0 (2,8) ^e | 6,8 (3,4) ^e | 7,0 (3,8) |
| Artificial | 3,5 (1,7) | 5,6 (2,7) | 6,1 (3,2) | 6,0 (3,0) |

^aLos datos son medias (\pm DE). La menor edad gestacional y la lactancia materna se asocian constantemente con mayores valores de BST^a. Por ello, estos datos fueron analizados con el *test t* unilateral; ^bp < 0,05 frente a cesárea (*test t* bilateral); ^cp < 0,01 frente a 40 semanas (*test t* unilateral); ^dp < 0,00001 frente a 40 semanas (*test t* unilateral); ^ep < 0,05 frente a lactancia artificial (*test t* unilateral).

de nuestra población es tan inferior a los recientemente publicados, aunque es muy similar al valor del percentil 95 del National Collaborative Perinatal Project, de 12,9 mg/dl²¹. Es posible que las mediciones de BTc infravaloren los de BST a los mayores niveles, aunque nuestros datos publicados no apoyan esta presunción⁴. En algunos recién nacidos, la BST no alcanza su valor máximo hasta el 5.^o día o después, y la exclusión de estos neonatos pudo aminorar el percentil 95 de nuestra población. Sin embargo, nuestros valores de la media y la mediana son muy congruentes con la mayoría de los datos publicados en poblaciones similares¹²⁻¹⁷.

Este estudio tiene varias limitaciones. No es un estudio poblacional y representa los datos de un solo centro en una muestra de recién nacidos predominantemente de raza blanca. Por otra parte, los recién nacidos estadounidenses de raza negra tienen unos valores de BST significativamente menores que los de raza blanca^{22,23}. Así pues, el predominio de recién nacidos de raza blanca tendería, en todo caso, a aumentar los valores de la BST. Otra limitación de este estudio es el relativamente pequeño tamaño de la muestra de recién nacidos de 78-96 horas de edad que pudimos obtener, lo que puede modificar la validez de estos datos. Por otra parte, el gran tamaño de la muestra en los grupos de 6-72 horas y el que las mediciones de la BTc se tomaran a menos de 2 horas del momento previsto aumentan la probabilidad de que estos datos sean robustos. Además, la forma y las características de las curvas de percentiles y las claras diferencias observadas en los grupos de edad gestacional son compatibles con los datos publicados de la historia natural de la bilirrubinemia neonatal. Por las razones antes mencionadas, los neonatos nacidos por cesárea fueron más numerosos que los encontrados habitualmente en la población estadounidense, aunque esta característica no ejerció un efecto significativo sobre los valores de la BTc (tabla 3). No comparamos los valores de BTc en los distintos grupos étnicos porque el número de recién nacidos de raza no blanca en cada edad fue pequeño.

CONCLUSIÓN

La medición de los valores de la BST y la BTc en muchos de, si no todos, los recién nacidos dados de alta

se está convirtiendo en práctica habitual en Estados Unidos, y la AAP la recomienda como el método mejor documentado para predecir la probabilidad de hiperbilirrubinemia posterior. Es necesario contar con valores normales para interpretar adecuadamente estas mediciones. Ofrecemos los datos de la hiperbilirrubinemia neonatal, basados en los valores de BTc obtenidos a intervalos de 6 horas durante 96 horas, de una gran población estadounidense no seleccionada, principalmente con lactancia materna. Estos datos deberían ser útiles para detectar tendencias aberrantes, identificar a los recién nacidos que necesitan una evaluación más concienzuda y planear el oportuno seguimiento de los neonatos ictericos.

AGRADECIMIENTOS

Jeni Deridder, RN, Pat Demorest, RN, y Laura Mize, RN, ofrecieron su experta ayuda técnica; Mamtha Balasubramanian y Thomas Riggs, MD, PhD, su asesoramiento estadístico, y Thomas B. Newman, MD, MPH, su muy valiosa ayuda, tanto estadística como de otro tipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maisels MJ, Jaundice. En: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG, editores. *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1999. p. 765-819.
2. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
3. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani V, et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
4. Maisels MJ, Ostrea EJ Jr, Touch S, et al. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics*. 2004;113: 1628-35.
5. Yasuda S, Itoh S, Isobe K, et al. New transcutaneous jaundice device with two optical paths. *J Perinat Med*. 2003;31: 81-8.
6. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2004;90:415-21.
7. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159:113-9.
8. Alpay F, Sarici S, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanc N, Gokcay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics*. 2000;106(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e16
9. Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godo A. Prediction of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr*. 2001;90:166-70.
10. Kaplan M, Hammerman C, Feldman R, Brisk R. Predischarge bilirubin screening in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics*. 2000;105:533-7.
11. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*. 2001;108:31-9.
12. Saigal S, Lunyk O, Bennett KJ, Patterson MC. Serum bilirubin levels in breast- and formula-fed infants in the first 5 days of life. *Can Med Assoc J*. 1982;127:985-9.
13. Weakes ARL, Beazley JM. Neonatal serum bilirubin levels following the use of prostaglandin E2 in labour. *Prostaglandins*. 1975;10:699-714.
14. Calder AA, Moar VA, Ounsted MK, Turnbull AC. Increased bilirubin levels in neonates after induction of labor by intravenous prostaglandin E2 or oxytocin. *Lancet*. 1974;2: 1339-42.

15. Chew WC. Neonatal hyperbilirubinemia: a comparison between prostaglandin E2 and oxytocin inductions. *Br Med J.* 1977;3:679-80.
16. Chew WC, Swann IL. Influence of simultaneous low amniotomy and oxytocin infusion and other maternal factors on neonatal jaundice: a prospective study. *Br Med J.* 1977; 1:72-3.
17. Wood B, Culley P, Roginski C, Powell J, Waterhouse J. Factors affecting neonatal jaundice. *Arch Dis Child.* 1979; 54:111-5.
18. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry in normal Japanese infants. *Acta Paediatr Jpn.* 1989; 31:65-72.
19. Draque CM, Almeida MFB, Sanudo A, Peres CA, Santos AMN, Kopelman BI. Total serum bilirubin levels during the first 12 days of life in fully breastfed term newborn infants. *Pediatr Res.* 2002;51:343A.
20. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics.* 1999; 104:1198-203.
21. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. The first year of life: The Collaborative Perinatal Project of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1979.
22. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 1985;75:770-4.
23. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundiced newborns: frequency, cost and yield. *Am J Dis Child.* 1990;144:364-8.