

Nomograma de la bilirrubina transcutánea para la predicción de la hiperbilirrubinemia neonatal importante

Anastasia Varvarigou, MD, Sotirios Fouzas, MD, Eleni Skylogianni, MD, Lito Mantagou, MD, Dorothea Bougioukou, MD, y Stefanos Mantagos, MD

OBJETIVO: Desarrollar un nomograma de predicción, basado en las mediciones transcutáneas de la bilirrubina (BTc), para la evaluación del riesgo de hiperbilirrubinemia importante en los neonatos sanos a término y pretérminos tardíos.

MÉTODOS: Se realizaron 10.382 mediciones de la BTc sobre 2.039 neonatos sanos (edad gestacional ≥ 35 semanas y peso al nacimiento ≥ 2.000 g), con un bilirrubinómetro BiliCheck (SpectRx, Norcross, GA), en momentos predeterminados entre las 12 y 120 h de vida. Según su importancia, estas mediciones fueron controladas selectivamente en un aparato espectrofotométrico directo, y se definió la hiperbilirrubinemia importante según los valores umbral de fototerapia, específicos de las horas de vida, propuestos por la American Academy of Pediatrics. Mediante el empleo de la relación de verosimilitud (LR) se calcularon los delimitadores de alto y bajo riesgo para cada momento, que se presentan en un nomograma específico de hora.

RESULTADOS: Se documentó una hiperbilirrubinemia importante en 122 neonatos (6%). A las 24 h de vida, la zona de alto riesgo del nomograma tuvo una sensibilidad del 73,9% y una LR positiva de 12,1 para predecir una hiperbilirrubinemia importante, mientras que la zona de bajo riesgo tuvo una sensibilidad del 97,7% y una LR negativa de 0,04. A las 48 h, la zona de alto riesgo tuvo una sensibilidad del 90% y una LR positiva de 12,1, mientras que la zona de bajo riesgo tuvo una sensibilidad del 98,8% y una LR negativa de 0,02. En nuestra población de estudio, la probabilidad de hiperbilirrubinemia importante sería $> 35\%$ para los valores de la zona de alto riesgo y $< 0,5\%$ para los valores en la zona de bajo riesgo del nomograma.

CONCLUSIONES: Ofrecemos una herramienta de predicción de la BTc que podría permitir un abordaje incruento, basado en el riesgo, de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Departament of Pediatrics, University Hospital of Patras, Patras, Grecia.

Correspondencia: Sotirios Fouzas, MD, Department of Pediatrics, University Hospital of Patras, Rio, Patras, 265 04, Grecia.

Correo electrónico: sfouzas@gmail.com

La hiperbilirrubinemia se ha reconocido como la causa más habitual de reingreso tras el alta neonatal temprana de los neonatos sanos¹⁻⁴. Por lo tanto, la identificación de los neonatos en riesgo de desarrollar una hiperbilirrubinemia importante constituye un especial desafío. La predicción de la hiperbilirrubinemia importante se basa en las mediciones prealta de la bilirrubina sérica total (BST), utilizando el nomograma desarrollado por Bhutani et al⁵⁻⁹. No obstante, la determinación de los valores de la BST sigue siendo un procedimiento cruento, estresante y que consume tiempo. Por el contrario, los actuales aparatos para la determinación de la bilirrubina transcutánea (BTc) han demostrado su exactitud y ahorro de tiempo en la estimación de las concentraciones de bilirrubina en los neonatos¹⁰⁻¹⁷. Pese a los limitados datos sobre su rendimiento de predicción, las mediciones de la BTc se están utilizando con frecuencia creciente en la detección sistemática de la hiperbilirrubinemia importante en los neonatos^{2,6,8,9,17-21}.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de las mediciones de la BTc en determinados momentos entre las 12 y 72 h de vida, para predecir una hiperbilirrubinemia importante en los neonatos sanos a término y pretérminos tardíos. Además, estos valores de la BTc específicos por las horas de vida fueron utilizados, según su razón de verosimilitud (LR) positiva y negativa, para desarrollar un nomograma de predicción. Presentamos una herramienta de predicción basada en la medición de la BTc que puede guiar a los médicos para dirigir las evaluaciones y planificar las oportunas estrategias de seguimiento de los neonatos con ictericia.

MÉTODOS

Sujetos

Éste fue un estudio prospectivo realizado en la unidad de neonatos sanos del University Hospital de Patras (Patras, Grecia) entre septiembre de 2005 y diciembre de 2007. Se incluyó a neonatos sanos a término o pretérminos tardíos, nacidos con una edad gestacional ≥ 35 semanas (basada en la fecha de la última regla o en los hallazgos ecográficos del primer trimestre) y un peso al nacimiento ≥ 2.000 g. Los criterios de exclusión fueron el ingreso en la ICU, una prueba directa de Coombs positiva, la ictericia que necesitó intervención durante las primeras 24 h y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Se determinó el grupo sanguíneo y el resultado de la prueba directa de Coombs a todos los neonatos hijos de madre Rh negativa o con una prueba indirecta de Coombs positiva⁶. También se determinó el grupo sanguíneo, los resultados de la prueba di-

recta de Coombs y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa a los neonatos que necesitaron fototerapia.

Protocolo

Mediciones de la BTc

Las determinaciones de la BTc se realizaron con un BiliCheck (SpectRx, Norcross, GA), un bilirrubinómetro manual que determina todos los valores de BTc mediante el análisis de la reflexión espectral con longitud de onda múltiple. Todas las mediciones se realizaron con el mismo aparato y por médicos adecuadamente entrenados, según las instrucciones del fabricante y la técnica estándar descrita^{11,12,17}, bajo luz diurna ambiente o la luz blanca del fluorescente de la unidad neonatal.

Mediciones de la BST

Las muestras sanguíneas (50 µl) para la determinación de la BST se tomaron mediante una técnica de punción del talón, y las mediciones se realizaron en un bilirrubinómetro Unistat (Rochert, Depew, NY), un aparato de espectrofotometría directa con una exactitud (sesgo) de ± 5%. Todas las mediciones fueron realizadas por médicos expertos, según las instrucciones del fabricante respecto a la calibración y los controles de calidad. Se tuvo especial cuidado en no exponer a la luz las muestras tomadas.

Además, en los niños que necesitaron fototerapia, los valores de BST se determinaron en el laboratorio (muestra de 1 ml de sangre venosa) con el método diazo en un analizador Olympus AU640 (Olympus, Center Valley, PA), como parte de la evaluación rutinaria de la hiperbilirrubinemia importante. Estos valores de BST se utilizaron para estimar la exactitud de las mediciones de la BST realizadas con el método espectrofotométrico.

Control de seguimiento del paciente ingresado

El estudio siguió estrictamente el protocolo de tratamiento de la ictericia neonatal de nuestra institución. Las determinaciones de BTc se tomaron a las 12 ± 2 , 18 ± 2 y 24 ± 2 h durante el primer día tras el nacimiento, y luego a intervalos de 12 h (36 ± 2 , 48 ± 2 , 60 ± 2 y 72 ± 2 h). Se realizó una medición final de la BTc entre las 96 y 120 h. En cada neonato se tomaron al menos 5 mediciones. Los valores de la BTc se evaluaron utilizando los nomogramas de bilirrubina específicos por horas de vida propuestos por la American Academy of Pediatrics⁶ (AAP).

Las mediciones de la BTc se siguieron inmediatamente de determinaciones de la BST si el valor de BTc era > 15 mg/dl o, siendo inferior, superaba o quedaba a menos de 2 mg/dl del valor umbral para la fototerapia. Además, todos los neonatos se sometieron a mediciones de la BTc y la BST antes del alta, al tomar sangre para la detección sistemática metabólica universal obligatoria. Los valores de BTc y BST se registraron en un organigrama adjunto a la historia clínica de cada neonato.

Hiperbilirrubinemia importante

La definición de hiperbilirrubinemia importante correspondió a cualquier valor de BST que superase el valor umbral para fototerapia específico para las horas de vida, según las pautas presentadas por la AAP⁶.

Evaluaciones del seguimiento ambulatorio

Nuestra institución ha adoptado una política de alta a las ≥ 72 h para los neonatos nacidos por vía vaginal y de ≥ 96 h para los nacidos por cesárea. Se ofrece una evaluación de seguimiento al cabo de 24 a 48 h del alta a todos los neonatos. Por lo tanto, se aconsejó a los padres de los niños nacidos por vía vaginal a regresar a la unidad neonatal para realizar una evaluación de seguimiento a una edad posnatal entre 96 y 120 h. Pasadas las 120 h, las evaluaciones adicionales de seguimiento de los neonatos consistieron en una inspección visual o una repetición de la medida de la BTc (y, si es necesario, de la BST) a discreción del médico. Este último control se realizó en el departamento de consultas externas del hospital. La resolución de la hi-

perbilirrubinemia se confirmó a los 12 a 14 días de edad, en cooperación con el pediatra de atención primaria.

Análisis estadísticos y diseño del nomograma de predicción

Los datos demográficos se analizaron con SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Chicago, IL). El análisis de la curva de eficacia diagnóstica (ROC), realizado con MedCalc 8.1 (MedCalc, Mariakerke, Bélgica), se utilizó para evaluar la capacidad de predicción y para obtener las LR positiva y negativa de los valores de la BTc. La precisión del método espectrofotométrico se evaluó según el método de Bland y Altman (MedCalc 8.1), utilizando un diagrama de diferencias porcentuales y adoptando unos límites de aceptación del 3% para los EE y del 10% para los errores totales²².

Los valores cruciales de BTc de cada momento prefijado se calcularon según las LR positiva y negativa. Las mediciones realizadas tras el inicio de la fototerapia no fueron utilizadas en el análisis. Como una LR positiva > 10 o negativa < 0,1 denota, respectivamente, un aumento o una disminución concluyente de la probabilidad de la enfermedad^{23,24}, los menores valores de BTc con LR positiva > 10 y los mayores valores de BTc con LR negativa < 0,1 se consideraron como delimitadores del alto y el bajo riesgo, respectivamente, de desarrollar una hiperbilirrubinemia importante. También calculamos los mayores valores de BTc con LR negativa de 0, que se consideraron los delimitadores de mínimo riesgo. Estos valores de BTc fueron utilizados para diseñar un nomograma específico por horas de vida mediante Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA). Los intervalos por encima, entre y por debajo de las trayectorias de los delimitadores del riesgo fueron definidos como zonas, es decir, zona de alto riesgo (por encima de la trayectoria del delimitador de alto riesgo), de bajo riesgo (por debajo de la trayectoria del delimitador de bajo riesgo) y de riesgo intermedio.

Para calcular la probabilidad de hiperbilirrubinemia importante tras la prueba, aplicamos el teorema de Bayes utilizando un nomograma específico²⁵. Además, comparamos las características de predicción del nomograma desarrollado con el rendimiento de predicción del nomograma de BST desarrollado por Bhutani et al⁵, aplicado en nuestra población de estudio.

Consideraciones éticas

El comité de Ética del University Hospital de Patras aprobó y controló el estudio. La asignación de cualquier intervención médica (mediciones de la TBC, toma de muestras de sangre para la determinación de la BST o fototerapia) fue conforme al protocolo de nuestra institución para el tratamiento de la ictericia neonatal y no quedó a discreción de los investigadores. No se registraron datos personales, y se obtuvo el consentimiento informado de uno de los progenitores.

RESULTADOS

Durante el período de estudio hubo 2.745 nacidos vivos en el University Hospital de Patras. Trescientos once neonatos no cumplieron los criterios de inclusión, y otros 395 no completaron el proceso de seguimiento. Los 2.039 neonatos restantes constituyeron nuestra población de estudio, de la que se tomaron 10.382 mediciones de BTc. La media del peso al nacimiento fue de 3.202 ± 439 g, y la media de la edad gestacional de 271 ± 10 días ($385/7 \pm 13/7$ semanas). La tabla 1 presenta los datos demográficos. El número de mediciones de la BTc en cada momento prefijado fue el siguiente: 1.130 a las 12 h, 1.215 a las 18 h, 1.410 a las 24 h, 1.112 a las 36 h, 1.319 a las 48 h, 1.265 a las 60 h y 1.307 a las 72 h de edad posnatal. Una serie de 1.624 neonatos (el 79,6% de la población estudiada) tuvo una medición final de la BTc entre las 96 y las 120 h posnatales. Esta muestra incluyó a los 774 neonatos nacidos por cesárea (dados de alta después de las 96 h) y a 850 neonatos nacidos por

TABLA 1. Características demográficas de la población de estudio con respecto a la hiperbilirrubinemia significativa y no significativa

Parámetro	n (%)		p*
	Hiperbilirrubinemia no significativa	Hiperbilirrubinemia significativa	
Muestra del estudio	1.917	122	
Varón	936 (48,8)	63 (51,6)	0,61
Edad gestacional			
35-37 ^{0/7} semanas	402 (20,9)	35 (28,7)	
38-39 ^{0/7} semanas	1.093 (57)	68 (55,7)	0,07
≥ 40 semanas	422 (22,1)	19 (15,6)	
Modo de parto			
Cesárea	721 (37,6)	53 (43,4)	0,23
Parto vaginal	1.196 (62,4)	69 (56,6)	
Lactancia			
Materna	824 (43)	48 (39,3)	
Artificial	863 (45)	58 (47,6)	0,73
Mixta	230 (12)	16 (13,1)	

*Determinado con el test χ^2 .

vía vaginal y que regresaron a evaluaciones de seguimiento. En 534 neonatos se practicaron evaluaciones adicionales del seguimiento (inspección visual, determinaciones repetidas de la bilirrubina, o ambas) hasta la resolución de la hiperbilirrubinemia. Se efectuaron 3.249 mediciones de la BST, y se documentó una hiperbilirrubinemia importante en 122 neonatos (6%). Ninguno de los neonatos desarrolló una hiperbilirrubinemia importante tras la finalización del proceso de seguimiento.

La precisión del método espectrofotométrico se evaluó comparando 223 mediciones apareadas de la BST, espectrofotométricas y de laboratorio. Como muestra la

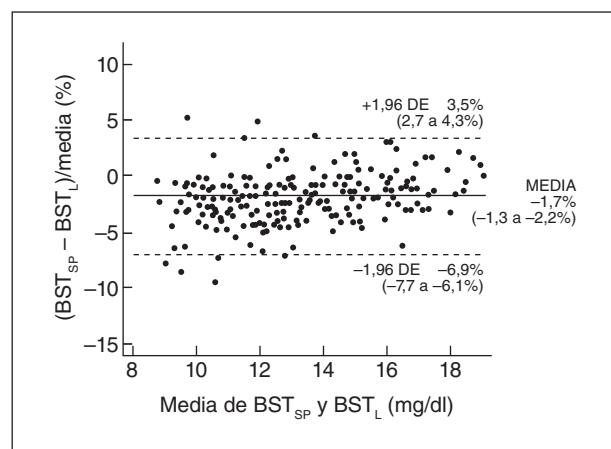


Fig. 1. Distribución de error de los valores apareados de BST espectral (BST_{SP}) y BST de laboratorio (BST_L) ($n = 223$). Se muestra la media de los errores y los intervalos de confianza del 95% (límites superior e inferior de concordancia). DE: desviación estándar.

figura 1, el método de Bland y Altman, utilizando un diagrama de diferencia porcentual, demostró una buena concordancia entre los 2 métodos; la diferencia media entre las mediciones apareadas, espectrofotométricas y de laboratorio, de la BST fue de -1,7% (intervalo de confianza del 95%: -6,9% a 3,5%).

La figura 2 muestra las curvas ROC de los momentos predeterminados, e indica la capacidad de las mediciones de BTc para predecir una hiperbilirrubinemia importante.

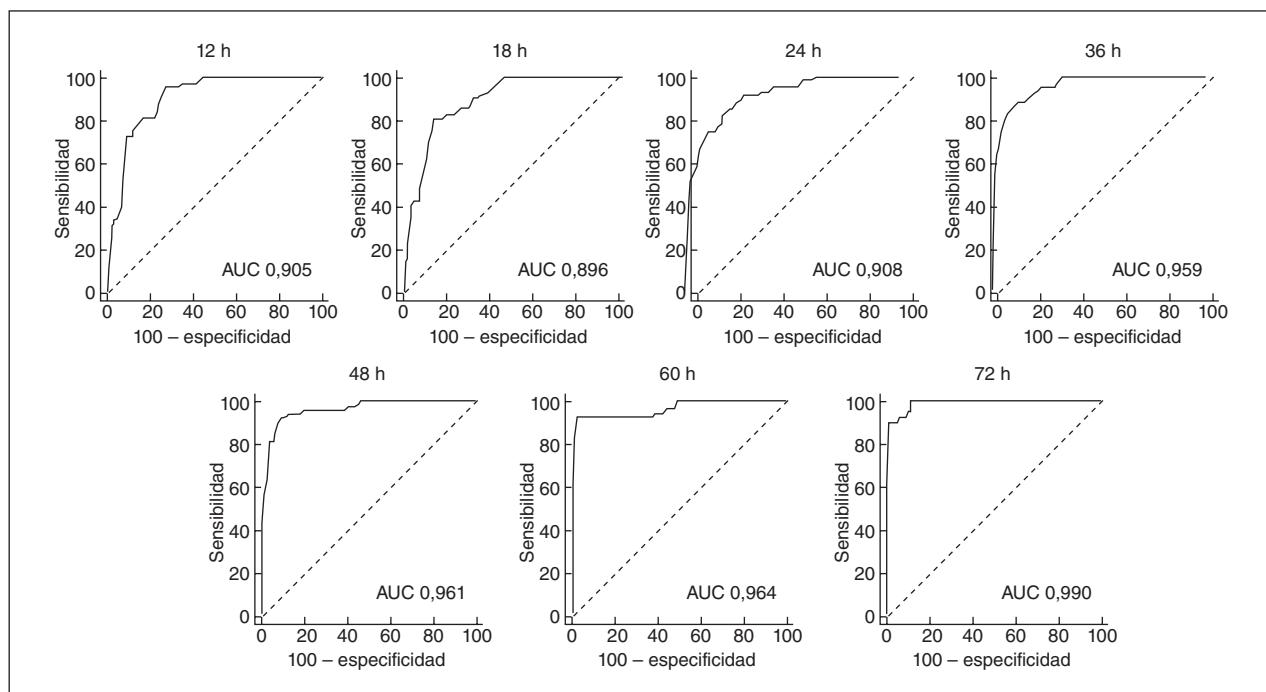


Fig. 2. Curvas ROC del rendimiento de las mediciones de BTc en determinados momentos del estudio en la predicción de una hiperbilirrubinemia significativa posterior. AUC: área bajo la curva.

TABLA 2. Valores críticos de BTc en los momentos indicados

Tiempo (h)	Valor de BTc (mg/dl)		
	Delimitador de alto riesgo (LR positiva > 10)	Delimitador de bajo riesgo (LR negativa < 0,1)	Delimitador de riesgo mínimo (LR negativa = 0)
12	6,5	4,5	4,2
18	7,7	5,0	4,8
24	8,0	5,8	5,3
36	9,3	8,0	7,8
48	11,0	9,5	8,8
60	12,5	11,0	10,0
72	13,5	13,0	12,5

BTc: mediciones transcutáneas de la bilirrubina; LR: relación de verosimilitud.

Los valores de BTc delimitadores del alto y bajo riesgo se calcularon según la LR positiva y negativa (tabla 2), y estos valores se utilizaron luego para el desarrollo del nomograma de predicción ilustrado en la figura 3.

Se calcularon las características de predicción del nomograma de la BTc a las 24 y 48 h de vida, comparándolas con el rendimiento de predicción del nomograma de la BST⁵ aplicado a nuestra población de estudio (tabla 3). La aplicación del teorema de Bayes a nuestra población de estudio (probabilidad de hiperbilirrubinemia importante previa al test: 6%) utilizando el nomograma específico rindió unas probabilidades tras el test > 35% para los valores de la zona de alto riesgo (LR positiva > 10) y < 0,5% para los valores inferiores al delimitador de bajo riesgo (LR negativa < 0,1) (fig. 4).

ANÁLISIS

El alta posnatal temprana de neonatos sanos se ha convertido en una tendencia universal. Sin embargo, como los valores de bilirrubina alcanzan el máximo entre el ter-

cer y el quinto día de vida, esta práctica se ha asociado con el mayor riesgo de hiperbilirrubinemia intensa no detectada¹⁻⁴. Los intentos de identificar a los neonatos en riesgo se basan en la actualidad en evaluaciones del riesgo previas al alta, mediante mediciones de BST específicas para la edad y el nomograma de predicción desarrollado por Bhutani et al⁵. Las últimas pautas de la AAP sobre la hiperbilirrubinemia⁶ incluyen este abordaje, y han sido validadas y ampliamente aceptadas⁶⁻⁹. No obstante, la determinación de los valores de BST sigue siendo un procedimiento cruento, lento, que implica dolor, estrés neonatal y riesgo de infección. En estas circunstancias, la determinación incierta de la concentración de bilirrubina parece tener ventajas, porque disminuye al mínimo la toma de sangre y permite la detección sistemática neonatal universal. Como los inciertos aparatos de medición de la BTc de nueva generación se han mostrado fiables para estimar las concentraciones de bilirrubina¹⁰⁻¹⁷, las mediciones de la BTc se están utilizando en todo el mundo para las estimaciones del riesgo de hiperbilirrubinemia importante^{2,6,8,9,17-21}. Pese a este empleo, los datos disponibles sobre su rendimiento de predicción son limitados¹⁷⁻²¹ y todavía no se ha desarrollado una herramienta de predicción basada en la BTc, similar al nomograma de la BST desarrollado por Bhutani et al⁵.

En este estudio ofrecemos datos sobre la capacidad de predicción de las mediciones de BTc obtenidas con el aparato BiliCheck entre las 12 y 72 h de vida, sobre una población blanca griega de neonatos a término y pretérminos tardíos. Como demuestra el análisis de la curva ROC, el rendimiento de predicción de las mediciones de la BTc fue aceptable durante las primeras 24 h de vida y mejoró después (fig. 1). Además, se calcularon los valores de BTc delimitadores del riesgo de desarrollo de una hiperbilirrubinemia importante, utilizándolos para el desarrollo de un nomograma de predicción específico por las horas de vida.

Existen importantes diferencias entre nuestro estudio e informes similares publicados. Bhutani et al⁵ desarro-

TABLA 3. Comparación de las características de predicción del nomograma de la BTc del estudio y el nomograma de la BST desarrollado por Bhutani et al⁵, a las 24 y 48 h de vida

Momento y trayectoria del delimitador	N	HBSP (n)	Características de la predicción					
			Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR positiva	LR negativa
24 h	1.140 ^a							
Nomograma de BTc								
Por encima del alto riesgo	146	65	73,9	93,9	44,5	98,2	12,1	0,28
Por encima del bajo riesgo	691	86	97,7	54,2	12,4	99,7	2,1	0,04
Por encima del riesgo mínimo	724	88	100	51,9	12,2	100	2,1	0
Nomograma de BST								
Por encima del 95. ^o percentil	146	65	73,9	93,9	44,5	98,2	12,1	0,28
Por encima del 75. ^o percentil	455	79	89,8	71,6	17,4	99,1	3,2	0,14
Por encima del 40. ^o percentil	802	88	100	46	11	100	1,9	0,0
48 h	1.319 ^b							
Nomograma de BTc								
Por encima del alto riesgo	164	72	90	92,6	43,9	99,3	12,1	0,11
Por encima del bajo riesgo	411	79	98,8	73,2	19,2	99,9	3,7	0,02
Por encima del riesgo mínimo	527	80	100	63,9	15,2	100	2,8	0,0
Nomograma de BST								
Por encima del 95. ^o percentil	70	53	66,3	98,6	75,7	97,8	48,3	0,34
Por encima del 75. ^o percentil	164	72	90	92,6	43,9	99,3	12,1	0,11
Por encima del 40. ^o percentil	631	80	100	55,5	12,7	100	2,2	0,0

BST: bilirrubina sérica total; BTc: mediciones transcutáneas de la bilirrubina; HBSP: hiperbilirrubinemia significativa posterior; LR: relación de verosimilitud; VPN: valor de predicción negativa; VPP: valor de predicción positiva.

^aDe 1.410 neonatos evaluados a las 24 h, 88 desarrollaron una hiperbilirrubinemia significativa posterior.

^bDe 1.319 neonatos evaluados a las 24 h, 80 desarrollaron una hiperbilirrubinemia significativa posterior.

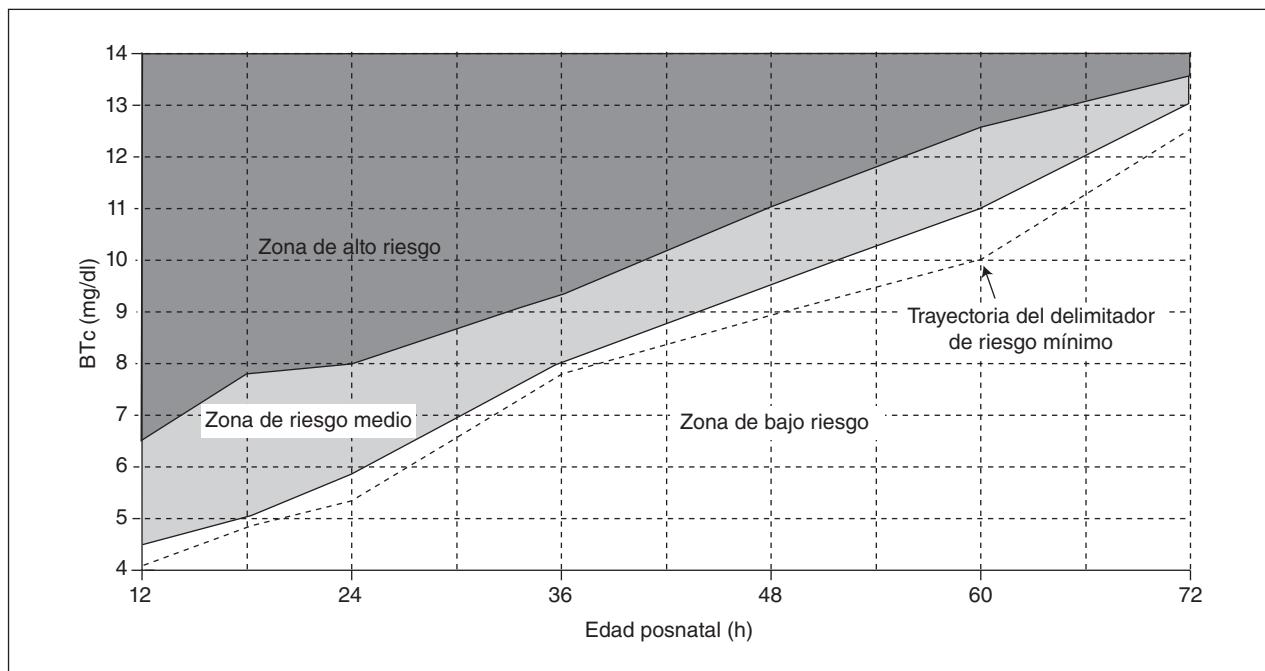


Fig. 3. Nomograma de BTc para la evaluación del riesgo de hiperbilirrubinemia significativa posterior en neonatos sanos a término y pretérminos tardíos. La zona de alto riesgo está definida por la trayectoria de los valores de BTc con una LR positiva > 10 y la zona de bajo riesgo por la trayectoria de los valores de BTc con una LR negativa $< 0,1$. También se muestra la trayectoria del delimitador de mínimo riesgo (LR negativa = 0) (línea discontinua). El nomograma fue desarrollado con 10.382 mediciones de BTc de 2.039 neonatos de edad gestacional ≥ 35 semanas y peso al nacimiento ≥ 2.000 g. BTc: mediciones transcutáneas de la bilirrubina.

llaron un nomograma basado en valores de BST específicos por horas de vida, que definió los valores $\geq 95.^{\circ}$ percentil como indicadores de una hiperbilirrubinemia importante. En un estudio posterior, los autores trataron de evaluar la capacidad de predicción de las mediciones de la BTc utilizando el nomograma de predicción de la BST e indicaron que los neonatos con valores de BTc superiores al 75.[°] percentil del nomograma debieran ser considerados en alto riesgo de desarrollar una hiperbilirrubinemia excesiva¹⁷. Maisels y Kring²⁰ también presentaron un nomograma basado en mediciones de la BTc obtenidas con el bilirrubinómetro JM-103 (Draeger Medical, Telford, PA). Este nomograma, que también se basó en los percentiles, representa en realidad la historia natural de las mediciones de BTc en su población de estudio.

En este estudio evaluamos el rendimiento de predicción de las mediciones de BTc obtenidas con el aparato BiliCheck y, según su importancia, controlamos selectivamente estas mediciones con un método espectrofotométrico directo. Definimos la hiperbilirrubinemia importante por los valores de la BST, según las pautas de la AAP⁶. Aunque este abordaje puede ser motivo de discusión²⁶, es seguro y más próximo a la práctica clínica diaria. Además, los delimitadores del riesgo propuestos se calcularon mediante las LR positiva y negativa, en lugar de los percentiles de BTc. Las LR no se alteran por la prevalencia de la enfermedad, y ofrecen estimaciones más fiables de la probabilidad de enfermedad, incluso en poblaciones heterogéneas^{23,24}. Además, las LR tienen la ventaja de su utilidad clínica cuantitativa inmediata, me-

diante la aplicación directa del teorema de Bayes²³. Como muestra nuestra población de estudio, la probabilidad de una hiperbilirrubinemia importante sería $> 35\%$ para los valores de la zona de alto riesgo y $< 0,5\%$ para los de la zona de bajo riesgo (fig. 4).

A las 24 h de vida, el delimitador de alto riesgo de nuestro nomograma coincidió con el 95.[°] percentil del nomograma de BST desarrollado por Bhutani et al⁵; aunque a las 48 h, se acercó al 75.[°] percentil del nomograma de la BST (tabla 3). Esta discrepancia pudo atribuirse en parte a las diferencias de método entre los 2 estudios. Como se observó anteriormente^{7,20}, el nomograma de BST se desarrolló mediante mediciones de BST tras el alta, que fueron obtenidas de un número bastante escaso de neonatos; por lo tanto, estos valores probablemente representen una muestra sesgada, que condujo a estimaciones con una falsa gran sensibilidad. Al aplicar el nomograma de BST a nuestra población, una cifra desproporcionadamente elevada de mediciones fue clasificada en la zona de riesgo medio y elevado (tabla 3). A las 24 h de vida, 691 mediciones (49%) fueron clasificadas en las zonas de riesgo elevado e intermedio del nomograma de la BTc, frente a 802 (56,9%) calificadas de riesgo elevado/medio con el nomograma de la BST. De forma similar, a las 48 h de vida, 411 mediciones de la BTc (31,3%) fueron calificadas de riesgo elevado/medio mediante el nomograma de BTc, comparado con 631 (47,9%) desarrollado por Bhutani et al⁵. Otra observación notable es que el 95.[°] percentil del nomograma de BTc desarrollado por Maisels y Kring²⁰ está situado entre las trayectorias de los delimitadores de alto y bajo riesgo de nuestro nomograma

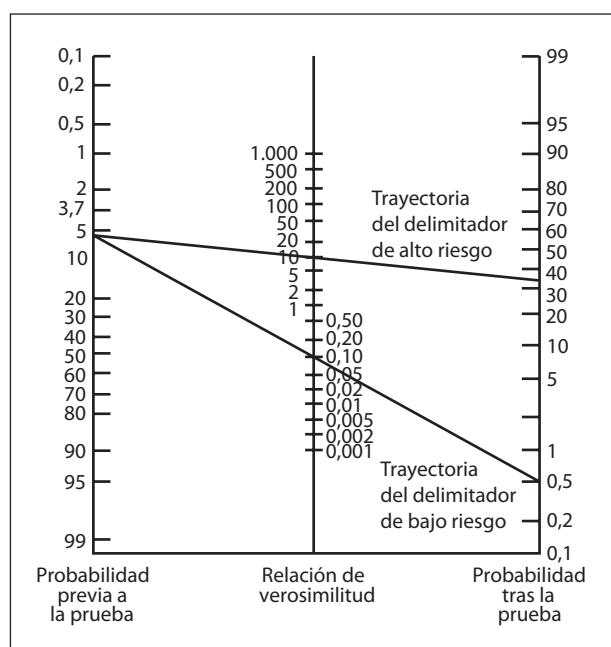


Fig. 4. Nomograma para convertir las probabilidades antes de la prueba en probabilidades tras la prueba utilizando la LR. El trazado de una línea recta desde la probabilidad previa a la prueba (eje vertical izquierdo) a la LR de una prueba diagnóstica (eje vertical central) determina la probabilidad tras la prueba (eje vertical derecho) de la enfermedad. Presentamos las probabilidades tras la prueba de las trayectorias del delimitador de alto y bajo riesgo (nomograma de BTc) de nuestra población de estudio (probabilidad de hiperbilirrubinemia significativa antes de la prueba: 6%).

pasadas las 18 h de vida. Sin embargo, estos autores reconocieron que el 95.^o percentil de su nomograma era inexplicablemente menor que el informado en otros estudios²⁰.

Aunque se calcularon los delimitadores del riesgo mínimo, definimos la zona de bajo riesgo del nomograma según los delimitadores de bajo riesgo. El neonato con un valor de BTc inferior a la trayectoria del delimitador de bajo riesgo (LR negativa < 0,1) debe considerarse con una probabilidad muy escasa de desarrollar una hiperbilirrubinemia importante. Si conocemos la prevalencia de una hiperbilirrubinemia importante en la población, esta probabilidad puede calcularse mediante el nomograma que muestra la figura 4, y planificar una estrategia racional de seguimiento. Por el contrario, el valor de BTc inferior a la trayectoria del mínimo riesgo (LR negativa de 0) indicaría que el riesgo esperado sería 0 con independencia de la prevalencia de hiperbilirrubinemia. Creemos que esto no constituiría un abordaje seguro de una tan frecuente y posiblemente peligrosa alteración como la ictericia neonatal.

Nuestro estudio tiene algunas posibles limitaciones. Informamos de los datos obtenidos en una población griega de recién nacidos de etnia blanca y de un solo centro. Sin embargo, las nuevas versiones de los bilirrubinómetros transcutáneos, como el BiliCheck, han demostrado que no se ven afectadas por la pigmentación

cutánea^{11,12,14,15}. Además, como el nomograma desarrollado se basa en las LR, debería ser aplicable incluso en poblaciones heterogéneas. Sin embargo, es necesario un estudio multicéntrico para la confirmación de esta presunción y para la evaluación de la aplicabilidad clínica de nuestro nomograma en distintos grupos raciales. Además, se debe mencionar que una gran proporción (38%) de los neonatos estudiados nacieron por cesárea y que hasta el 45,2% de los neonatos recibía lactancia artificial exclusiva. Sin embargo, como se muestra en la tabla 1, estos factores no ejercieron efecto sobre la prevalencia de una hiperbilirrubinemia importante.

La zona de riesgo medio no debería ser considerada como una desventaja del presente nomograma. La idea de un vector límite que pudiera clasificar de manera fiable una medición de la BTc en alto o bajo riesgo parece inalcanzable. El 75.^o percentil del nomograma de BST, que se ha propuesto como tal delimitador¹⁷, tiene un mal rendimiento de predicción en nuestra población a las 24 h (LR positiva: 3,2; LR negativa: 0,14) y no pudo descartar una hiperbilirrubinemia importante a las 48 h de vida (LR negativa: 0,11). También vale la pena observar que la zona de riesgo medio de nuestro nomograma es muy amplia antes de las primeras 24 h, pero luego se estrecha de forma gradual (fig. 3). Es muy probable que este patrón refleje la mejoría gradual de la capacidad de predicción de los valores de BTc en el segundo y el tercer día de vida (fig. 2).

CONCLUSIONES

La detección sistemática neonatal universal prealta con medida de la BTc se ha convertido en práctica común en todo el mundo. En este estudio demostramos la capacidad de las mediciones de la BTc tomadas entre las 12 y las 72 h de vida para predecir una hiperbilirrubinemia importante. También ofrecemos un nomograma de predicción basado en la BTc para la evaluación de riesgo de hiperbilirrubinemia importante en los neonatos sanos a término o pretérminos tardíos. La aplicación de esta herramienta de predicción podría permitir un abordaje incruento, basado en el riesgo, de la hiperbilirrubinemia neonatal y podría guiar a los médicos a dirigir las evaluaciones y planificar las adecuadas estrategias de seguimiento de los neonatos con ictericia.

BIBLIOGRAFÍA

- Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101(6):995-8.
- Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the termneonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):843-61.
- Friedman MA, Spitzer AR. Discharge criteria for the term newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51(3):599-618.
- Mercier CE, Barry SE, Paul K, et al. Improving newborn preventive services at the birth hospitalization: a collaborative, hospital-based quality-improvement project. *Pediatrics*. 2007;120(3):481-8.
- 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(1):6-14.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.

7. Eggert LD, Wiedmeler SE, Wilson J, Christensen RD. The effect of instituting a prehospital discharge newborn bilirubin screening program in an 18-hospital health system. *Pediatrics*. 2006;117(5). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/5/e855
8. Bhutta ZA, Darmstadt GL, Hasan BS, Haws RA. Community-based interventions for improving perinatal and neonatal health outcomes in developing countries: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2005;115(2 Suppl):519-617.
9. Keren R, Bhutani VK. Predischarge risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews*. 2007;8(2):e68-e76.
10. Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics*. 1998;102(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/3/e28
11. Ebbesen F, Rasmussen LM, Wimberley PD. A new transcutaneous bilirubinometer, BiliCheck, used in the neonatal intensive care unit and the maternity ward. *Acta Paediatr*. 2002;91(2):203-11.
12. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics*. 2001;107(6):1264-71.
13. Nanjundaswamy S, Petrova A, Mehta R, et al. The accuracy of transcutaneous bilirubin measurements in neonates: a correlation study. *Biol Neonate*. 2004;85(1):21-5.
14. Felc Z. Improvement of conventional transcutaneous bilirubinometry results in term newborn infants. *Am J Perinatol*. 2005;22(4):173-9.
15. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*. 2006;117(4):1174-83.
16. Thayyil S, Marriott L. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for serum bilirubin estimations in term and near term infants? *Arch Dis Child*. 2005;90(12):1311-2.
17. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 2000;106(2). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e17
18. Maisels MJ. Use of TcB as a screening tool for jaundiced newborns. *AAP News*. 2004;25(1):9-13.
19. Engle WD, Jackson GL, Stehel EK, et al. Evaluation of a transcutaneous jaundice meter following hospital discharge in term and near-term neonates. *J Perinatol*. 2005;25(7): 486-90.
20. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of ≥ 35 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2006;117(4):1169-73.
21. Bhat YR, Rao A. Transcutaneous bilirubin in predicting hyperbilirubinemia in term neonates. *Indian J Pediatr*. 2008;75(2):119-23.
22. Fraser CG, Kallner A, Kenny D, Petersen PH. Introduction: strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(7):477-8.
23. Gallagher EJ. Clinical utility of likelihood ratios. *Ann Emerg Med*. 1998;31(3):391-7.
24. Haynes RB, David L, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: How to do clinical practice research. 3.^a ed. Filadelfia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
25. Fagan TJ. Nomogram for Bayes' theorem [carta]. *N Engl J Med*. 1975;293(5):257.
26. Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics*. 2006;118(2):805-7.