

¿Qué significa un nombre? Ictericia fisiológica y patológica: el enigma de definir los valores normales de bilirrubina en el neonato

Dado que en algún momento de la primera semana tras el nacimiento casi todos los neonatos tienen una concentración de bilirrubina total sérica (BTS) superior a 1 mg/dl (17 $\mu\text{mol/l}$), el límite superior de la normalidad para un adulto, y que casi 2 de cada 3 neonatos están ictericos a ojos del clínico, este tipo de hiperbilirrubinemia transitoria ha sido denominado “ictericia fisiológica”. Cuando los valores de BTS superan un determinado valor, se suele decir que el recién nacido tiene una “ictericia patológica”. Quiero señalar que estas denominaciones son de poca utilidad y que a menudo se utilizan de forma incorrecta, con consecuencias posiblemente nocivas. Deben ser abandonadas.

ICTERICIA FISIOLÓGICA Y VALORES NORMALES DE BILIRRUBINA

La fisiología del neonato es, en muchos aspectos, distinta de la del niño mayorcito y de la del adulto. En un minuto, los neonatos respiran 40-60 veces y su corazón late 120-160 veces. Su valor de hematocrito es a menudo superior al 60%. Con el tiempo, todos estos valores regresan a la “normalidad”, igual que la bilirrubina. ¿Por qué no hablamos de “taquipnea, taquicardia o policitemia fisiológica”, como lo hacemos de la ictericia?

El término ictericia fisiológica agrada a algunos médicos porque es tranquilizador para los padres y para ellos mismos. Presumiblemente, la denominación de ictericia fisiológica debería aplicarse a los neonatos cuyos valores de BTS estuvieran en una gama determinada, pero ¿cuál es esta gama? Como muy pocos (o ninguno) neonatos tienen unos valores máximos de BTS inferiores a 2 mg/dl, ¿debemos considerar anormal o hipobilirrubinémico a un recién nacido con una BTS máxima de 1,5 mg/dl? Al contrario que la concentración sérica de sodio, la gama de valores normales de BTS varía en gran medida según la composición racial de la población, la incidencia de la lactancia materna y otros factores genéticos y epidemiológicos¹. También se observan significativas variaciones de la medición de la bilirrubina sérica entre distintos laboratorios².

Los recién nacidos estadounidenses a término sanos, alimentados con fórmula, tienen una media de valores máximos de BTS de 5-6 mg/dl (86-103 $\mu\text{mol/l}$)^{3,4}, mientras que los neonatos japoneses con lactancia materna tienen unos valores del doble⁵. Los datos del Collaborative Perinatal Project⁶, realizado en 1955-1961 (cuando el 30% de las madres amamantaba a sus recién nacidos), indican que el 95% de los recién nacidos tenía una concentración de BTS no superior a 12,9 mg/dl

(221 $\mu\text{mol/l}$), valor (95.º percentil) que fue aceptado como límite superior de la “ictericia fisiológica”. Es interesante observar que en la población, predominantemente blanca (73%) y con lactancia materna (80-85%), de nuestros hospitales, el 95.º percentil a las 96 horas de edad es 13,1 mg/dl (224 $\mu\text{mol/l}$)⁷, mientras que los estudios de recién nacidos de Philadelphia⁸ y Northern California⁹ indicaron que el 95.º percentil es de 17,5 mg/dl (299 $\mu\text{mol/l}$). El 95.º percentil de una población mixta de recién nacidos de Estados Unidos, Hong Kong, Japón e Israel¹⁰ fue 15,5 mg/dl (265 $\mu\text{mol/l}$). Por lo tanto, la definición de una concentración sérica normal de bilirrubina en el neonato constituye un problema, al contrario que la de sodio u otras muchas mediciones bioquímicas y hematológicas.

Incluso si aceptamos que uno de estos valores, o la media de ellos, representa el verdadero 95.º percentil (como si los valores > 95.º percentil fueran, por definición, anormales, que no lo son), es frecuente encontrar que el diagnóstico de alta de un recién nacido con un valor de bilirrubina de 21 mg/dl (359 $\mu\text{mol/l}$) lo califica de “ictericia fisiológica exagerada”. Si la ictericia es fisiológica, ¿por qué se realiza una batería de análisis y por qué permanece el recién nacido en el hospital recibiendo fototerapia? Otros denominan patológico este valor de BTS, pero lo más frecuente es que la batería de análisis no identifique una enfermedad^{11,12}.

Finalmente, nos enfrentamos a otro problema, específico de los valores de bilirrubina: cambian casi cada hora durante una semana o más, de forma que la interpretación sensata de una BTS sólo puede realizarse en relación con la edad del recién nacido en horas¹³.

DEFINICIÓN DEL VALOR NORMAL

¿Cómo definimos la expresión “normal”? Sackett et al¹⁴ explican claramente esta pregunta en su texto sobre epidemiología clínica, y la definición depende de por qué estamos planteando la pregunta.

Gaussiana o percentiles

Las definiciones de la normalidad en medicina más ampliamente utilizadas se basan en la media \pm dos desviaciones estándar (suponiendo una distribución normal o gaussiana). Cuando la distribución no es gaussiana se utilizan los percentiles. Si conocemos las características y los límites de los valores en la población estudiada, los valores de los percentiles pueden ayudar a identificar a los recién nacidos que necesitan una investigación más

detenida a causa de su ictericia o un seguimiento más meticuloso porque están en riesgo de hiperbilirrubinemia intensa¹³. No obstante, el empleo generalizado de las definiciones gaussianas o de percentil de la normalidad está abierto a la crítica. Como indican Sackett et al¹⁴, si el 2,5% máximo y mínimo de los ensayos diagnósticos se denominan anormales (utilizando la media \pm 2 DE), o se denominan así los valores superiores al 95.º percentil o inferiores al 5.º percentil, todas las enfermedades tienen la misma frecuencia, conclusión claramente ilógica. Aunque no representa la historia natural de la bilirrubinemia neonatal, el nomograma desarrollado por Bhutani et al⁸ nos dota de una ayuda muy útil para identificar a los recién nacidos que necesitan mayor evaluación y un seguimiento más meticuloso. Este nomograma también subraya un hecho conocido de antiguo pero a menudo olvidado, la BTS cambia continuamente y sólo puede ser interpretada (lógicamente) en relación con la edad del recién nacido en horas, no en días.

Diagnóstico

Hay otras maneras de definir la normalidad. La definición diagnóstica implica que, si un resultado cae fuera de un rango definido, se conoce la probabilidad de la existencia de una enfermedad específica¹⁴. Esta definición no sirve para los neonatos ictericos. La probabilidad de encontrar una etiología específica de la hiperbilirrubinemia (aparte de la asociación con la lactancia materna) en los recién nacidos reingresados en el hospital con valores de BTS de 18-20 mg/dl (308-342 μ mol/l) es muy pequeña^{15,16}. Sin embargo, los valores de BTS específicos de hora de vida pueden ser informativos; un valor de BTS de 10 mg/dl (171 μ mol/l) a las 12 horas de edad se debe, casi con seguridad, a un proceso hemolítico, aunque la causa exacta de la hemólisis pueda ser desconocida.

Factor de riesgo

También se puede definir la normalidad mediante el abordaje de factor de riesgo¹⁴. En él, una gama normal incluye valores que no comportan riesgo adicional de morbilidad o de mortalidad. En los neonatos ictericos, podría estar basado en la relación entre los valores de BTS y el resultado cognitivo y neurológico posterior. Esta definición plantea dos problemas: *a*) hasta ahora no hemos podido asociar un riesgo específico de lesión a un valor determinado de bilirrubina en el recién nacido a término, y *b*) en el otro extremo del espectro, se ha descrito la ictericia nuclear en recién nacidos prematuros extremos con valores muy bajos de BTS^{17,18}.

Terapéutica

Una definición útil de la normalidad de los valores de bilirrubina es la terapéutica¹⁴. En ella, el rango normal define un valor pasado el cual un tratamiento específico probablemente será más beneficioso que nocivo. Las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics¹³ (AAP) para el empleo de la fototerapia y la exanguinotransfusión en los neonatos a término y casi a término constituyen ejemplos de la aplicación de este principio. Por ejemplo, la AAP recomienda el empleo de fototerapia

en un recién nacido a término sano con un valor de BTS cercano a 15 mg/dl (257 μ mol/l) a las 48 horas de edad. Aunque el valor de 15 mg/dl no plantea una amenaza inminente al bienestar del neonato, a esa edad es muy superior al 95.º percentil⁸ y, sin tratamiento, podría alcanzar un valor peligroso para el recién nacido. La intervención sugerida, fototerapia, es segura y eficaz y, en estas condiciones, tiene muchas más probabilidades de beneficio que de hacer daño.

Así pues, excepto un valor de bilirrubina temprano o en rápido aumento que sugiera hemólisis, la definición diagnóstica de la normalidad de la hiperbilirrubinemia indirecta tiene un valor limitado y la de factor de riesgo no es útil. En la actualidad, la forma más práctica de describir unos valores normales de bilirrubina en los neonatos a término y casi a término es el empleo de los percentiles. En algunas circunstancias también puede ser útil la definición terapéutica de los valores normales.

RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO

Sin tratamiento, los recién nacidos de bajo peso al nacimiento tienen una hiperbilirrubinemia exagerada y prolongada. Aunque podría ser considerada “fisiológica” porque aparece en todos los recién nacidos pretérmino, en los neonatos de muy bajo peso al nacimiento (MBPN), los valores de BTS en el “rango fisiológico” son potencialmente peligrosos^{17,18} y se tratan con fototerapia. Así, hasta ahora, la historia natural de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de MBPN nunca ha sido observada, por lo que la calificación de “fisiológicos” de determinados valores de bilirrubina en esta población es engañosa y posiblemente peligrosa. Un valor de BTS de 10 mg/dl el día 5 en un neonato de 750 g no necesita investigación para identificar la causa de la ictericia. Sin embargo, casi todos los neonatólogos tratarían a estos recién nacidos con fototerapia, lo que significa que este valor supera la definición terapéutica de la normalidad (es decir, el tratamiento tiene muchas más probabilidades de ser beneficioso que de hacer daño).

CONCLUSIONES

La ictericia es un signo importante, y se observa en la mayoría de los neonatos sanos. Pero, como la taquipnea, la taquicardia y la policitemia, es un episodio transitorio. En los recién nacidos de EBPN enfermos, valores de BTS perfectamente “normales” pueden ser peligrosos. Neonatos a término aparentemente sanos con valores de BTS superiores a 20 mg/dl (342 μ mol/l) no tienen una ictericia fisiológica. Tienen una hiperbilirrubinemia de la que a menudo no podemos encontrar la causa. Con el tiempo, y con mejores técnicas como la medición del monóxido de carbono final espiratorio¹⁹ o el estudio genético²⁰, podremos identificar la causa de la ictericia en un mayor número de estos recién nacidos. Abandonemos los términos de ictericia fisiológica y patológica y sustituyámoslos por “ictericia del recién nacido” o, mejor, “bilirrubinemia neonatal”, que significan sencillamente lo que dicen. Si nos ponemos de acuerdo en esta terminología, presumiblemente lo haremos en otras descripciones de los distintos valores de BTS en los neonatos a término y casi a término. Sugiero que hiperbilirrubinemia es la denominación adecuada para un BTS que

Maisels MJ. ¿Qué significa un nombre? Ictericia fisiológica y patológica: el enigma de definir los valores normales de bilirrubina en el neonato

supere el 95.º percentil de la edad en horas del recién nacido en esa población. Los valores de BTS > 20 mg/dl (340 µmol/l) podrían denominarse hiperbilirrubinemia intensa, y los > 25 o 30 mg/dl (428 o 513 µmol/l), hiperbilirrubinemia extrema. En la población de bajo peso al nacimiento no podemos utilizar normas poblacionales. Para estos recién nacidos, probablemente sea más útil la definición terapéutica de la normalidad (tratamiento con más probabilidades de beneficio que de daño).

La aplicación de las anteriores definiciones nos ayudará en el tratamiento de los recién nacidos ictericos. Si podemos acordar una terminología común, al menos sabremos de qué estamos hablando. Calificar la ictericia de “fisiológica” o “patológica” no consigue estos objetivos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco los útiles comentarios de los Dres. Tony McDonagh, Michael Kaplan, Tom Newman y Jon Watchko. Tony McDonagh sugirió la cita de Romeo y Julieta.

M. JEFFREY MAISELS, MB, BCH
Department of Pediatrics, William Beaumont Hospital,
Royal Oak, Michigan, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maisels MJ. Jaundice. En: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editores. *Avery's neonatology*. Philadelphia, PA: Lippincott Co; 2005. p. 768-846.
2. Vreman HJ, Verter J, Oh W, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem*. 1996;42:869-73.
3. Gartner LM, Lee KS, Vaisman S, Lane D, Zarafu I. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. *J Pediatr*. 1977;90:513-31.
4. 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.
5. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Transcutaneous bilirubinometry in normal Japanese infants. *Acta Paediatr Jpn*. 1989; 31:65-72.
6. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. The first year of life: The Collaborative Perinatal Project of the National Institutes of

Neurological and Communicative Disorders and Stroke. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1979.

7. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in a normal newborn population \geq 35 weeks' gestation in the first 96 hours. *Pediatrics*. 2006;117:1169-73.
8. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
9. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization [revisión en *Pediatrics*. 2001;1126]. *Pediatrics*. 1999;104:1198-203.
10. Maisels MJ, Fanaroff AA, Stevenson DK, Young BW, Vreman HJ. Serum bilirubin levels in an international, multiracial newborn population [resumen]. *Pediatr Res*. 1999;45: 167A.
11. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics*. 1986;78:837-43.
12. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundiced newborns: frequency, cost, and yield [revisión en *Am J Dis Child*. 1992;146: 1420-1]. *Am J Dis Child*. 1990;144:364-8.
13. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation [revisión en *Pediatrics*. 2004;114:1138]. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
14. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. 2.ª ed. Boston, MA: Little, Brown and Co; 1991.
15. Maisels MJ, Kring EA. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101:995-8.
16. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1992;90:741-3.
17. Watchko J, Claassen D. Kernicterus in premature infants: current prevalence and relationship to NICHD phototherapy study exchange criteria. *Pediatrics*. 1994;93:996-9.
18. Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics*. 2003;112: 1256-63.
19. Stevenson DK, Vreman HJ. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics*. 1997;100:252-4.
20. Kaplan M, Hammerman C, Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongeneticist: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics*. 2003;111:886-93.