



ARTÍCULO ORIGINAL

## Prevalencia y factores de riesgo para hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en un hospital universitario

José Alfredo Gallegos-Dávila,<sup>1</sup> Isaías Rodríguez-Balderrama,<sup>1</sup> Rogelio Rodríguez-Bonito,<sup>1</sup> Valdemar Abrego-Moya,<sup>2</sup> Gabriel Rodríguez-Camelo.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neonatología

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Recibido: febrero, 2009. Aceptado: noviembre, 2009

### PALABRAS CLAVE

Hiperbilirrubinemia indirecta; Ictericia; Recién nacido; Prevalencia; Factores de riesgo.

### Resumen

**Antecedentes:** La ictericia neonatal es un problema frecuente y es ocasionada casi siempre por elevación de bilirrubina indirecta. Es causa importante de readmisiones a unidades neonatales. La etiología incluye diferentes factores del recién nacido, de la madre o de ambos. Las complicaciones pueden ser serias e incapacitantes.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal y los factores de riesgo de la misma, en la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

**Material y método:** Estudio observacional, analítico, prospectivo, que incluyó recién nacidos que ingresaron con diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta, o bien que la desarrollaron durante su estancia. Se analizó una serie de variables y se compararon con un grupo control.

**Resultados:** La prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal fue de 17%. Los factores de riesgo asociados fueron la edad gestacional menor de 35 semanas ( $p < 0.05$ , RR = 1.45, IC 95%: 1.03 - 2.05), la alimentación al seno materno exclusivo ( $p < 0.05$ , RR = 1.83, IC 95%: 1.08 - 3.08), y la sepsis ( $p < 0.05$ , RR = 1.88, IC 95%: 1.10 - 2.05). La edad de aparición de la ictericia en promedio fue  $4.5 \pm 2.2$  días.

**Conclusiones:** La prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en nuestro hospital es discretamente mayor a lo reportado por otras instituciones similares. Los factores de riesgo más observados son la edad gestacional menor a 35 semanas, la alimentación al seno materno exclusivo y la sepsis. Se deben intensificar los esfuerzos para vigilar a los recién nacidos durante la primer semana de vida.

**Conclusiones:** La prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal en nuestro hospital es discretamente mayor a lo reportado por otras instituciones similares. Los factores de riesgo más observados son la edad gestacional menor a 35 semanas, la alimentación al seno materno exclusivo y la sepsis. Se deben intensificar los esfuerzos para vigilar a los recién nacidos durante la primer semana de vida.

**Correspondencia:** Dr. José Alfredo Gallegos Dávila. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Servicio de Neonatología 5° Piso. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Francisco I. Madero y Gonzalitos s/n. Colonia Mitras Centro. CP 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono: (+52 81) 8347 0296, 8389 1111 ext. 3355. Correo electrónico: mail@alfredogallegos.net

**KEY WORDS**

Indirect  
hyperbilirubinemia;  
Jaundice; Newborn;  
Prevalence; Risk factors.

**Prevalence and risk factors for neonatal indirect hyperbilirubinemia in a teaching hospital****Abstract**

**Background:** Neonatal jaundice is a common problem caused mainly by an increase in the levels of indirect bilirubin. It becomes an important cause of readmission to neonatal care units. The cause may be due to various underlying factors in the newborn, the mother or both. Complications can be both serious and incapacitating.

**Objective:** To learn the prevalence of neonatal jaundice and its risk factors in the Neonatal Intensive Care Unit of the Dr. Jose Eleuterio Gonzalez University Hospital.

**Materials and methods:** It is an observational, analytical and prospective study that included newborns diagnosed with indirect hyperbilirubinemia. An entire series of variables were studied and compared with a control group.

**Results:** The prevalence of indirect neonatal hyperbilirubinemia in this study was 17%. The associated risk factors included are gestational age less than 35 weeks ( $p < 0.05$ ,  $RR = 1.45$ ,  $IC\ 95\%: 1.03 - 2.05$ ); exclusive breast milk diet ( $p < 0.05$ ,  $RR = 1.83$ ,  $IC\ 95\%: 1.08 - 3.08$ ); and sepsis ( $p < 0.05$ ,  $RR = 1.88$ ,  $IC\ 95\%: 1.10 - 2.05$ ). The average age for the onset of jaundice in this study was  $4.5 \pm 2.2$  days.

**Conclusions:** The prevalence of indirect neonatal hyperbilirubinemia in our hospital is slightly more than what is reported in similar institutions. The associated risk factors mostly observed were gestational age less than 35 weeks, exclusive breast milk diet and sepsis. This shows the need to intensify the vigilance of newborns during their first week of life.

**Introducción**

La ictericia neonatal es un problema frecuente en todo el mundo. Se define como la coloración amarilla de piel y mucosas, originada por concentraciones de bilirrubina sérica anormalmente altas. En la mayoría de las veces es ocasionada a expensas de bilirrubina indirecta, y tiene relevancia clínica cuando dichas concentraciones superan el percentil 95 comparadas con la edad del paciente en horas, y se utilizan nomogramas ya establecidos.<sup>1,2</sup>

Este trastorno es uno de las dos entidades clínicas más frecuentes en la edad neonatal (junto con la dificultad respiratoria) y una de las diez primeras causas de morbilidad neonatal en las unidades de cuidados intermedios; 60% a 70% de los neonatos maduros y 80% o más de los neonatos inmaduros llegan a padecer algún grado de ictericia.<sup>3,4</sup> Su incidencia varía ampliamente entre diversas instituciones y en Norteamérica es aún la causa más común de readmisiones a las unidades de cuidados neonatales.<sup>5</sup> En México es también la primera causa de readmisiones.<sup>6</sup>

En el 2003, en Estados Unidos, mediante un extenso estudio se determinó que de 47 801 recién nacidos, 4.3% tuvo valores de bilirrubina en concentraciones en las que la Academia Americana de Pediatría recomienda iniciar un tratamiento intrahospitalario con fototerapia. Otras revisiones han encontrado esta misma situación en 5% a 10% de los recién nacidos.<sup>7-9</sup>

Las causas son varias, y se han relacionado diversos factores de riesgo con el desarrollo de ictericia neonatal: maternos, como el tipo de sangre, amamantamiento,

uso de ciertos fármacos, diabetes gestacional; neonatales, como el trauma obstétrico, la mala alimentación, policitemia, prematurez, género masculino, hermano con historia de hiperbilirrubinemia; y de ambos tipos de factores como las infecciones del grupo *TORCH*, sólo por mencionar algunos.<sup>10</sup> A pesar de los recientes avances en el tratamiento de este problema, la toxicidad en el sistema nervioso causada por la bilirrubina es aún una importante amenaza, y tanto el *kernicterus* (ictericia nuclear) como las alteraciones auditivas son secuelas graves, y muchas veces incapacitantes, que aún se siguen observando.<sup>11</sup>

La Academia Americana de Pediatría, precisamente con la intención de reducir la incidencia de estas complicaciones, ha publicado una serie de recomendaciones para la atención de los recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con hiperbilirrubinemia, y señala que los menores de las 37 semanas tienen un riesgo elevado de padecerla en forma grave.<sup>12</sup> De todas maneras, aún se desconocen puntos clave del problema del recién nacido icterico, por ejemplo, no hay una definición universal de qué es hiperbilirrubinemia significativa, que fluctúa para muchos entre 12 y 20 mg/dL.<sup>13</sup>

Recientemente, ha aumentado la preocupación ante el aumento de los *egresos tempranos* de cuneros, porque se supone que esto (principalmente los que salen antes de 48 horas) es un factor relacionado con muchos casos de hiperbilirrubinemia neonatal no atendida a tiempo, y, por ende, de *kernicterus*.<sup>14,15</sup> Esta situación ha sido motivo de diferentes guías o estrategias para poder dar de alta a los recién nacidos, basadas en aspectos clínicos o

Cuadro 1. Variables generales

	Casos n = 131	Controles n = 131	Valor de p	RR, IC 95%
Edad gestacional	35.2 ± 3.9 (27.0 – 40.6)	35.7 ± 2.9 (29.0 – 41.0)	0.20	
< de 35 semanas	54 (41.2 %)	37 (28.2%)	0.027 (< 0.05)	1.45 (1.03 – 2.05)
Peso al nacer	2241 ± 911 (780 – 3800)	2414 ± 833 (810 – 3810)	0.07	
< de 1 500 gramos	41 (31.2%)	31 (23.6%)	0.16	
Género masculino	79 (60.3%)	69 (52.6%)	0.21	
APGAR a los 5 minutos > 7	113 (86.2%)	120 (91.6%)	0.16	

en tablas de factores de riesgo, cuya intención es detectar en forma oportuna a los pacientes que podrían llegar a padecer ictericia.<sup>16</sup> A pesar de esto, en la mayoría de las instituciones, sólo poco más del 50% de los pediatras y neonatólogos se basa en criterios previamente escritos.<sup>17</sup>

El Hospital Universitario Dr. José E. González es una institución que se ubica en el noreste de México, en el que hay una importante tasa de nacimientos al año, y representa un verdadero centro de concentración donde se atienden pacientes con alto riesgo perinatal.<sup>18</sup> En esta institución no existen aún datos estadísticos acerca de la prevalencia y comportamiento de la ictericia neonatal dentro de su Unidad de Cuidados Especiales Neonatales. El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de la hiperbilirrubinemia indirecta en la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, así como los factores de riesgo vinculados con la misma.

## Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, analítico, prospectivo en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Los criterios de inclusión fueron neonatos de menos de 28 días de vida extrauterina que hubieran nacido en el mismo hospital e ingresado a la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales por hiperbilirrubinemia indirecta durante el año 2008, o bien, pacientes internados por otra razón y que durante su estancia hubieran padecido hiperbilirrubinemia indirecta. Se excluyeron aquellos pacientes con más de 28 días de edad corregida o aquellos trasladados de otro hospital a éste. Se eliminaron los pacientes que durante su estancia fueron trasladados a otro hospital, antes de haber completado su estudio y tratamiento.

La definición operacional del *paciente con hiperbilirrubinemia indirecta* fue la de aquel individuo que al graficar la concentración de bilirrubina indirecta y las

horas de vida, utilizando los nomogramas ya establecidos en nuestro hospital (según el peso al nacer), dicha concentración estuviera al menos dentro del sitio de recomendación de fototerapia. Las variables de estudio se compararon con un grupo de controles obtenidos en forma aleatoria de la misma unidad. Para garantizar una potencia estadística de 80% se utilizó la fórmula para estudios de cohorte a fin de determinar el tamaño de muestra requerido, que fue de 105 pacientes de cada grupo, cantidad que se sobrepasó dado la incidencia del problema durante el año citado. En el análisis estadístico se utilizaron variables cuantitativas (discretas y continuas) y cualitativas. Se determinaron medidas de tendencia central, como la media y la moda, y la dispersión de datos se valoró con la desviación estándar. Se empleó un valor alfa de 0.05. Las pruebas utilizadas fueron la *t* de Student para las variables paramétricas y la  $\chi^2$  para las no paramétricas.

## Resultados

Durante el año 2008 hubo 3 112 nacimientos en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Durante el mismo periodo se presentaron 345 internamientos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y 422 internamientos en la Unidad de Cuidados Intermedios Neonatales, lo que da un total de 767 internamientos en toda la unidad de cuidados especiales neonatales.

Durante ese año, hubo 137 pacientes que reunieron los criterios para incluirlos en el estudio; seis de ellos tuvieron que ser eliminados, todos por haberse trasladado a otro hospital. Finalmente quedó un total de 131 pacientes incluidos en el grupo de "casos". Se recabó información de una misma cantidad de pacientes en un grupo "de controles". La prevalencia de hiperbilirrubinemia indirecta neonatal durante el 2008 fue de 17.0%. No se conoció diferencia en ambos grupos en el promedio

**Cuadro 2.** Comorbilidades.

	Casos = 131	Controles n = 131	Valor de p	RR, IC 95%
EMH	41 (69.5%)	33 (50.0%)	0.272	
RLP	10 (16.9%)	17 (25.7%)	0.154	
SAM	4 (6.8%)	5 (7.6%)	0.734	
MAP	1 (1.7%)	6 (9.1%)	0.055	
NIU	3 (5.1%)	5 (7.6%)	0.472	
HIV	35 (26.7%)	31 (23.6%)	0.569	
ECN	3 (2.2%)	8 (6.1%)	0.123	
<b>Sepsis</b>	<b>32 (24.4%)</b>	<b>17 (12.9%)</b>	<b>0.017 (&lt;0.05)</b>	<b>1.88 (1.10 – 2.05)</b>
Trauma obstétrico	2 (1.5%)	5 (3.8%)	0.250	

EMH: Enfermedad de Membrana Hialina, RLP: Retención de Líquido Pulmonar, SAM: Síndrome por Aspiración de Meconio, MAP: Maladaptación Pulmonar, NIU: Neumonía Intrauterina, HIV: Hemorragia Intraventricular, ECN: Enterocolitis Necrosante

de la edad gestacional y el peso al nacer; tampoco se presentó específicamente en el grupo de los menores de 1 500 gramos al nacer, ni en el género, ni en la calificación de APGAR a los cinco minutos de vida (**Cuadro 1**).

En el grupo de casos hubo mayor proporción de pacientes menores de 35 semanas al nacer (**Cuadro 1**) y de pacientes con sepsis (**Cuadro 2**). En el tipo de alimentación también se presentaron diferencias con significancia: en el grupo de casos hubo más pacientes con alimentación exclusiva al seno materno, menos individuos con alimentación enteral y menos pacientes con alimentación mixta enteral e intravenosa. El promedio de días de ayuno en ambos grupos fue de  $5 \pm 4$  (**Cuadro 3**). La causa más frecuente fue multifactorial en 74 casos, seguida de la causada por seno materno en 31 casos y, por último, la relacionada con incompatibilidades sanguíneas en 26 casos. En todos los enfermos se recurrió a la fototerapia como terapéutica principal; en 18 casos se agregó al tratamiento inmunoglobulina intravenosa (todos ellos eran casos de incompatibilidad sanguínea) y en dos de estos últimos individuos se recurrió además a la exanguineotransfusión; el padecimiento en estos dos últimos casos fue secundario a enfermedad hemolítica del recién nacido por Rh. En general, la edad promedio en días del inicio de la ictericia fue de  $4.5 \pm 2.2$  días.

En cuanto a exámenes de laboratorio, se pudo observar que la concentración máxima observada de bilirrubina

total fue de 35.1 mg/dL, con un promedio de 14.8 mg/dL; el promedio de reticulocitos en general fue de 3.9% y en aquellos casos de incompatibilidad sanguínea fue de 15%. El hematócrito más bajo observado fue de 28%, con un promedio de 37%. La prueba de Coombs directa resultó positiva en 14 de los 26 enfermos por incompatibilidad sanguínea.

## Discusión

La prevalencia en este hospital es sólo discretamente mayor a lo dado a conocer en las publicaciones especializadas por otras instituciones similares a la nuestra. Aun con esto, representa un problema frecuente, y sin duda es uno de los diagnósticos más comunes en esta unidad. Los factores de riesgo relacionados principalmente con el desarrollo de hiperbilirrubinemia indirecta fueron la edad gestacional menor a 35 semanas al nacer, la alimentación exclusiva al seno materno y la sepsis. Aunque la edad gestacional menor de 35 semanas y la sepsis son factores directamente relacionados con el ingreso hospitalario, la alimentación exclusiva al seno materno es un factor que no se puede controlar en muchos de los casos, y aunque es el tipo de alimentación que idealmente deben recibir todos los recién nacidos en condiciones óptimas, este grupo de neonatos (que debería ser la mayoría) debe ser vigilado en forma estrecha durante la primera semana

**Cuadro 3.** Alimentación.

	Casos n = 131	Controles n = 131	Valor de p	RR, IC 95%
SM exclusivo	33 (25.2%)	18 (13.7%)	0.019 (< 0.05)	1.83 (1.08 – 3.08)
SM + fórmula	2 (1.6%)	15 (11.5%)	0.001 (< 0.01)	0.13 (0.03 -0.57)
Ayuno + Soluciones IV	71 (54.2%)	58 (44.3%)	0.108	
Vía enteral + Soluciones IV	25 (19.0%)	40 (30.5%)	0.031 (< 0.05)	0.62 (0.40 – 0.96)
Días promedio de ayuno	5 ± 4 (1 – 21)	5 ± 4 (1 – 17)	0.812	

SM = Seno materno

de vida. Acerca de este último punto, el estudio también señala que la edad promedio de inicio de ictericia es de cuatro días y, por lo tanto, es necesario intensificar los esfuerzos para la vigilancia ya mencionada. Esta situación se vuelve muy importante sobre todo en instituciones como la nuestra en donde, en ocasiones, el alta del recién nacido es a las 24 horas tan sólo de vida por el flujo masivo de pacientes y nacimientos.

En el análisis de las variables relacionadas con la alimentación se pudo observar también que resulta un factor protector la alimentación por vía enteral, porque mediante ésta se puede proporcionar al menos un porcentaje de las necesidades nutricionales del paciente. Dicho de otra manera, aquellos pacientes que se están alimentando con soluciones intravenosas se benefician si se inicia en forma oportuna al menos la "estimulación enteral" o la "alimentación enteral mínima". Con la finalidad de ampliar el conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio es necesario realizar estudios posteriores que hagan énfasis en las complicaciones que presentan estos pacientes a mediano y largo plazo.

## Referencias

- Puebla MS, Aparicio SJ. En el tratamiento de la ictericia neonatal, el uso de cortinas blancas reflectantes de bajo coste alrededor de la zona de fototerapia incrementa significativamente la eficacia de ésta. *Evid Pediatr* 2007;3:18.
- Rodríguez BR. Hiperbilirrubinemia neonatal. Manual de Neonatología. 1a. ed. México: McGraw-Hill Interamericana. 2001:229-30.
- Failache O. Los expertos responden: Ictericia Neonatal. *Arch Pediatr Urug* 2002;73:143-145.
- Villalobos AG, Guzmán BJ, González PV, Rojas HA. Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en una unidad de cuidados intermedios del recién nacido. *Perinatol Reprod Hum* 2001;15:181-187.
- Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006;175:587-90.
- Jongitud AA, Hernandez DM. Readmisiones hospitalarias en recién nacidos egresados de una sala de alojamiento conjunto. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:482-490.
- Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong BW, Vreman HJ et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108:31-39.
- Atkinson LR, Escobar GJ, Takyama JI, Newman TB. Phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: do clinicians adhere to the guideline? *Pediatrics* 2003;111(5 Pt1):e555-61.
- Bratlid D. Criteria for treatment of neonatal jaundice. *J Perinatol* 1996;16(3 Pt2):S83-8.
- Porter ML. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Amer Fam Phys* 2002;65:599-606.
- Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003;29:410-421.
- AAP Subcommitte on Hyperbilirrubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004;114:257-313.
- Martinez CJ. El real problema del recién nacido icterico: Nuevas guías de la Academia Estadounidense de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2005;103:524-532.
- Stanley IP. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirrubinemia. *Pediatrics* 2004;114:130-53.
- AAP Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinemia. Neonatal Jaundice and Kernicterus. *Pediatrics* 2001 Sep;108(3):763-5.
- Bhutani VK, Johnso LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:843-861.
- Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr* 2006;6:6.
- Ochoa CE, Rodríguez BI, Miranda BI, Abrego MV. Análisis de mortalidad neonatal en un Hospital Universitario (Dr. José Eleuterio González) de tercer nivel de atención. *Medicina Universitaria* 2006;8:207-211.