

# Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en una unidad de cuidados intermedios del recién nacido

GISELA VILLALOBOS-ALCÁZAR,<sup>a</sup> JOSÉ GUZMÁN-BÁRCENAS,<sup>b</sup> VIRGINIA GONZÁLEZ-PÉREZ,<sup>a</sup> ALEJANDRO ROJAS-HERNÁNDEZ<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La hiperbilirrubinemia es una de las primeras 10 causas de morbilidad en la terapia intermedia, puede producir complicaciones tan severas como encefalopatía nuclear, dejando como secuelas retraso mental y en casos más severos parálisis cerebral infantil.

**Objetivo:** Establecer cuáles son los factores de riesgo que exacerbaban la hiperbilirrubinemia no hemolítica en neonatos hospitalizados en la terapia intermedia.

**Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles, durante un año, se registraron 14 variables reconocidas como factores promotores en diferentes estudios clínicos. Se definió hiperbilirrubinemia con bilirrubina sérica >10 mg/dL en las primeras 24 h. Los controles se seleccionaron por edad gestacional y peso. Se revisaron 150 expedientes, se excluyeron 35, quedando en total 115 expedientes: 54 casos y 61 controles. Para el análisis se calculó  $\chi^2$  y razón de momios con IC de 95%.

**Resultados:** De los 54 casos, 33 fueron pretérmino y 21 de término, para el grupo control 24 fueron pretérmino y 12 de término. Los factores promotores que resultaron significativos en los RN pretérmino fueron: la cesárea con una RM de 16.8 (IC 95% 3.81 - 82.03), el ayuno con una RM de 7.69 (I.C. 95% 1.87-34.43) con un promedio de horas de 111.6 ± 72. En segundo lugar en ambos grupos la sepsis con RM 16.95 (I.C. 95% 1.98-377.10).

**Conclusiones:** Los factores promotores identificados en ambos grupos fueron la sepsis y el ayuno. Otros factores de riesgo mencionados en la literatura no fueron significativos en este trabajo.

**PALABRAS GUÍA:** Hiperbilirrubinemia, ictericia, bajo peso.

## INTRODUCCIÓN

Durante la primera semana de vida, la gran mayoría de los neonatos incrementa, en menor o mayor grado, sus concentraciones séricas de bilirrubinas. Este incremento obedece a: una

acelerada destrucción eritrocitaria (factor hemolítico), un metabolismo disminuido (insuficiencia hepática transitoria) y por último, un incremento en la absorción de la circulación enterohepática (íleo meconial).<sup>1</sup>

Generalmente existe un dilema común en decidir intervenciones al determinar la concentración elevada de bilirrubinas séricas totales (BST). Estas decisiones se ven influenciadas por la edad gestacional, el estado de salud o enfermedad, la presencia o ausencia de factores predisponentes para hiperbilirrubinemia.<sup>2-4</sup>

La hiperbilirrubinemia de origen no hemolítico

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido

<sup>b</sup> Subdirección de Neonatología.

Instituto Nacional de Perinatología, México, D.F.  
Montes Urales 800, Lomas de Virreyes. CP 11000, México, D.F.

Recibido: 29-08-2001

Aceptado: 14-09-2001



es una enfermedad frecuente en los recién nacidos. Se informa que hasta 50% de todos los neonatos a término presentan cierto grado de ictericia<sup>5-7</sup> y hasta 70% de todos los recién nacidos prematuros. Los factores ligados a la ictericia fisiológica exacerbada en la etapa neonatal son: prematuridad, cefalocefalotoma, policitemia, íleo meconial obstructivo, alimentación al seno materno y pertenecer a ciertos grupos étnicos.

Seideman<sup>2</sup> menciona una tasa de 0.36% en 6,705 recién nacidos de término sanos. El manejo terapéutico más aceptado para este tipo de hiperbilirrubinemia es la fototerapia. La mayoría evoluciona hacia la remisión y sin complicaciones, pero un pequeño porcentaje no continúa este curso. Las consecuencias de la ictericia grave dependen del momento clínico y de la asociación de factores, considerando principalmente la concentración de BST > 26.5 mg/dL (> 450 µmol/L) en el neonato a término, factor hemolítico, menor de 27 semanas de edad gestacional (prematuro extremo), y peso menor a 1,000 gramos al nacer.

En este grupo de pacientes puede ocurrir con mayor probabilidad encefalopatía bilirrubínica, la cual se caracteriza por hipertonía progresiva, opistótonos, crisis convulsivas, incluso la muerte.<sup>8</sup> En los estudios postmortem se identifica la tinción de los núcleos de la base.

Las secuelas tardías incluyen diversos grados de hipoacusia de origen neurosensorial, parálisis cerebral infantil, ataxia y corioatetosis.

Existen factores que asociados a desarrollar cifras elevadas de BST promueven riesgo para kernicterus, particularmente la acidosis metabólica persistente, hipoalbuminemia y consumo de derivados de las sulfonamidas.

Peñaloza y Poblano<sup>9</sup> en un estudio realizado a 30 niños sobrevivientes de una unidad de cuidados intensivos neonatales, encontraron que un factor de riesgo para hipoacusia es la hiperbilirrubinemia variando entre 0.59 y 21.25%.

Catz<sup>10</sup> determinó en 22 pacientes con encefalopatía bilirrubínica, siendo los factores promotores más frecuentes: la alimentación al seno materno y deshidratación, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, trauma obstétrico y enfermedad hemolítica ABO.

Watchko<sup>4</sup> determina la prevalencia de kernicterus en estudios postmortem de prematuros en

un periodo de 1984 a 1993, en menores de 34 semanas de gestación y 48 h de vida. La prevalencia de factores de riesgo para encefalopatía bilirrubínica encontrada fue la siguiente: peso al nacimiento < 1,000 g en 71%, Apgar < 3 a los cinco minutos 26%, Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) con soporte ventilatorio 96%, hipotensión y choque 68%, hemorragia intraventricular grado III y IV 39% y septicemia 26%.

Entre los factores que han demostrado el incremento en la producción de bilirrubina indirecta sin patrón hemolítico comprenden: prematuridad, diabetes materna, policitemia e infecciones, cefalocefalotoma, equimosis, incremento en la circulación enterohepática (ayuno), íleo meconial y ausencia de evacuaciones.<sup>11-13</sup> Otros factores referidos como promotores de ictericia tardía son la presencia de infecciones congénitas, la presencia de alimentación al seno materno, el hipotiroidismo y la galactosemia.<sup>11</sup> Por último, en estudios realizados en hijos de madres cocainómanas presentan una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia desde 12 a 32%.<sup>14</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles a lo largo de un año calendario. Se determinó la frecuencia de presentación de 14 variables clasificadas como factores promotores maternos y neonatales reconocidos en diferentes estudios clínicos. Se calculó el tamaño de muestra a través de una diferencia de proporciones basado en la variable ayuno, obteniendo un tamaño de muestra de 36 pacientes. Se definió hiperbilirrubinemia en aquellos pacientes que tenían bilirrubina sérica total > 10 mg/dL a partir de sus primeras 24 horas de vida extrauterina, el grupo control se seleccionó con base en la misma edad estacional, peso y por lo menos un diagnóstico de ingreso a la Unidad de Cuidados Intermedios del Recién Nacido (UCIREN).

Se revisaron 150 expedientes, se excluyeron 35 por no completar información, permitiendo su análisis 115 expedientes, siendo 54 casos y 61 controles, con fines de estudio se clasificó la troficiidad con base en la edad gestacional.

Para el análisis de nuestras variables, se utilizó el programa SPSS para Windows 8.0 y Epi-Info 6.0. Se realizó estadística descriptiva y se obtuvo

la razón de momios con Intervalo de Confianza de 95%.

**Criterios de inclusión.** Neonatos de término y pretérmino que ingresaron a UCIREN con cifras de bilirrubina sérica total > 10 mg/dL a partir de sus primeras 24 horas de vida.

**Criterios de exclusión.** Neonatos de término y pretérmino que presenten hiperbilirrubinemia hemolítica secundaria a isoimunización a grupo ABO o a Rh.

**Criterios de eliminación.** Todos los neonatos que ya incluidos presenten datos incompletos.

Las variables que se consideraron en el estudio fueron:

**Peso:** Se definió como gramos al nacer. Se dividió en los siguientes intervalos:

< de 1,500 g (1); de 501 a 1,999 g (2); de 2,000 a 3,499 g (3) y ≥ 3,500 g (4).

**Edad gestacional:** Definida como la fecha de última menstruación que cuando se registró una diferencia de ± 2 semanas de gestación, con la valoración clínica (Capurro o Ballard), se dio el valor de esta última. Pretérmino: Se dividió en 2 grupos: a) 34.1 a 36.6 semanas de gestación y b)< de 34 semanas de gestación.

#### Factores promotores maternos

**Toxemia:** Hipertensión inducida por el embarazo que se presenta después de las 20 semanas de gestación.

**Cardiopatía:** Se define como aquellas alteraciones en la estructura y función cardiaca, de tipo congénito.

**Ruptura de membranas:** Pérdida de líquido amniótico de más de 24 horas de evolución.

**Vía de nacimiento:** Vía de acceso del producto de la concepción de un medio intrauterino a extrauterino, con abordaje quirúrgico abdominal

**Tabla 1**  
**Factores de riesgo en neonatos de pretérmino**

FACTORES DE RIESGO	CASOS		CONTROLES	
	N	%	N	%
<b>PROMOTORES MATERNOS</b>				
Hijo de madre toxémica	10	30.3	8	33.3
Hijo de madre diabética	1	3.0	2	8.3
Hijo de madre con lupus	1	3.0	0	0.0
Cesárea	28	84.8	20	83.3
Eutocia	3	9.1	2	8.3
Distocia	2	6.1	2	8.3
Trauma obstétrico	3	9.1	1	4.2
Trabajo de parto	25	75.7	19	79.2
Ruptura prematura de membranas	8	24.2	6	24.9
<b>PROMOTORES NEONATALES</b>				
Asfixia	3	9.1	1	4.2
SDR	22	66.6	16	66.6
Oxígeno	25	75.7	18	74.9
Ayuno	20	60.6	4	16.0
Sepsis	14	42.4	5	20.8
Policitemia	6	18.2	1	4.2
VIH	6	18.2	1	4.2
Gemelar	16	48.4	8	33.3
Femenino	15	45.4	10	41.6
Masculino	18	54.5	14	58.3



o transvaginal, normal o instrumentado: cesárea, parto, eutóxico, distóxico.

#### Factores promotores neonatales

**Trauma obstétrico.** Lesiones asociadas al nacimiento a nivel de piel, faneras y tejido celular subcutáneo.

**Sepsis:** Proceso infeccioso congénito en los primeros tres días de vida, con la presencia de manifestaciones clínicas, por laboratorio y por lo menos un germe aislado en cultivos.

**Asfixia:** Basada en el pH y déficit de base (DB) como indicadores del estado ácido-base, siendo el pH el logaritmo negativo de la concentración plasmática de iones hidrógeno, mientras que el DB refleja la concentración plasmática de bases principalmente bicarbonato. Se consideró el diagnóstico con un pH en arteria umbilical menor de 7.00.

**Policitemia:** Aumento del hematocrito venoso mayor a 65%.

**Íleo meconial:** Alteración en el mecanismo peristáltico del intestino secundario a meconio espeso.

**Ayuno:** Definido como periodo de ausencia de alimentación enteral por más de 24 horas.

#### RESULTADOS

Se estudiaron 54 neonatos con hiperbilirrubinemia: 33 de pretérmino y 21 de término. El grupo control ( $n = 61$ ) incluyó 24 prematuros y 37 de término. El peso promedio de los recién nacidos de término fue de  $2,784 \pm 547$  g en los casos y  $3,241 \pm 468$  g en los controles ( $p > 0.05$ ). Entre los prematuros el peso promedio fue de  $1,648 \pm 500$  g entre los casos y de  $2,037 \pm 470$  g en los controles.

**Tabla 2**  
Factores de riesgo en neonatos de término

FACTORES DE RIESGO	CASOS		CONTROLES	
	N	%	N	%
<b>PROMOTORES MATERNOS</b>				
Hijo de madre toxémica	5	23.8	4	10.8
Hijo de madre diabética	0	0	6	16.2
Hijo de madre cardiópata	1	4.7	1	2.7
Cesárea	11	52.3	19	51.3
Eutocia	4	19.0	2	5.4
Distocia	5	23.8	14	37.8
Trabajo de parto	14	66.6	27	72.9
Ruptura prematura de membranas	6	28.5	5	13.5
Trauma obstétrico	5	23.8	12	32.4
<b>PROMOTORES NEONATALES</b>				
Asfixia	4	19.0	6	16.2
SDR	7	33.3	22	59.4
Oxígeno	7	33.3	26	70.2
Ayuno	9	42.8	10	27.0
Sepsis	3	14.2	3	8.1
Policitemia	2	9.5	1	2.7
VIH	0	0	0	0
Gemelar	2	9.5	2	5.4
Femenino	11	52.3	12	32.4
Masculino	10	47.6	25	67.5

En la tabla 1 se presenta la frecuencia de los factores promotores en el neonato pretérmino y en la tabla 2 en los neonatos de término.

Los factores de riesgo que se identificaron para el grupo general fueron ayuno RM 3.75 (I.C 95% 1.63-9.43) y sepsis RM 3.04 (I.C 95% 1.09-8.68), otros factores de riesgo analizados tales como la asfixia, la dificultad respiratoria, la exposición de oxígeno, policitemia, ruptura de membranas, no se encontró una razón de momios adecuada y el intervalo de confianza fue muy amplio, lo que nos habla de que probablemente se requiera un tamaño muestral mayor.

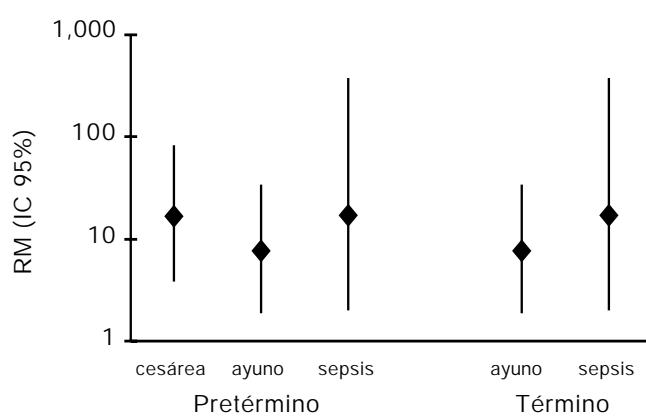
En un segundo análisis se dividió por edad gestacional, encontrando para los recién nacidos de pretérmino el ayuno con RM 7.69 (IC 95% 1.87-34.43), la cesárea RM 16.8 con (IC 95% 3.81-82.03) y la sepsis RM 16.95 (IC 95% 1.98-377.1) (Figura 1).

En el grupo de recién nacidos de término la sepsis con RM de 16.95 (IC 95% 1.98-377) y el ayuno con RM 7.69 (IC 1.87-34.43).

## DISCUSIÓN

La presencia de hiperbilirrubinemia en periodo neonatal implica mayor estancia hospitalaria, durante su comportamiento existe el riesgo de lesión

**Figura 1**  
**Factores promotores de hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica**



neurológica. Esto se expresa con mayor facilidad en neonatos con factores de riesgo, tanto maternos como fetales. Los factores promotores maternos informados con mayor

frecuencia son aquellos que afectan tanto el peso intrauterino como los que promueven un nacimiento temprano (toxemia, ruptura de membranas, etcétera). La vía de nacimiento representa un factor de riesgo cuando es vía abdominal y ésta es mayor en embarazos pretérmino con un RM 16.8 IC de 3.8-82.03).

Siendo determinante en la morbilidad neonatal por la retención de líquido pulmonar la cual promueve una adaptación pulmonar tardía, aumentando las horas de ayuno y con ello el incremento de la circulación enterohepática neonatal.

De los factores promotores neonatales encontrados en los pretérmino (E.G 33.3 ± 2.05 semanas) se encuentra en primer lugar el ayuno (RM 7.69; IC 95% 1.87 a 34.43) con un promedio de horas en los neonatos pretérmino de 111.6 ± 72.10 h. En segundo lugar en ambos grupos la sepsis (RM 16.95; IC 95% 1.98-377.10), la cual modifica el estado hemodinámico y de perfusión dentro del organismo, en este caso la circulación preferencial en órganos vitales está conservada, retrasando la eliminación la bilirrubina circulante. Por otro lado, el aumento de la producción de la misma por efecto de toxinas circulantes.

Shai Linn,<sup>15</sup> hace mención de una revisión de 12,023 casos determinando la relación entre la hiperbilirrubinemia neonatal (10 mg/dL o más) y características maternas. Determinando la edad materna, raza, hábito e historia obstétrica previa, encontrando asociación en madres mayores o igual a 35 años (RM 1.20; IC 95% 1.03-1.40), de raza oriental (RM 5.19; IC 95% 3.83-7.05), multigestas RM 1.12 y multíparas RM 1.17. No así en hábitos toxicómanos ni alcohólicos maternos. Asimismo informa asociación de infección neonatal (RM 1.55 I.C. 95% 1.04-2.32), entre otros factores importantes para la presencia de hiperbilirrubinemia.

En cuanto al peso encontrado por grupo de edad gestacional y las concentraciones de bilirrubina, en el grupo de casos, los RNPT de  $1648 \pm 500.8$  g, BT  $13.61 \pm 2.97$  mg/dL y en el grupo control  $2037 \pm 470$  g, bilirrubina total  $7.8 \pm 2.21$  mg/dL y en los RNT el grupo de casos  $2748 \pm 547$  g, bilirrubina total  $15.68 \pm 2.99$ , grupo control  $3,241 \pm 468$  g y BT  $8.2 \pm 1.63$  mg/dL.

Los demás factores analizados (asfixia, policitemia, hemorragia intraventricular, dificultad respiratoria), no se encontró asociación, esto posiblemente a causa del tamaño de la muestra.

Friedman y cols<sup>16</sup> realizó un estudio prospectivo en 12,461 neonatos asociando el uso de oxitocina en infusión e ictericia neonatal, encontrando diferencia significativa, además de otros factores

asociados tales como la cesárea, distocia por fórceps, aplicación de anestesia general, amniotomía, en donde no encuentra asociación significativa. Menciona además que la edad gestacional, juega un papel muy importante como promotor de hiperbilirrubinemia, además del peso como factor independiente de la edad gestacional (menor de 2,500 g).

## ABSTRACT

**Introduction:** Hyperbilirubinemia is one of the first 10 morbidity causes in the Intermediate therapy it can produce complications so severe, as nuclear encephalopathy, leaving as sequels mental delay and in cases more severe infant cerebral paralysis. The objective of the present study, to settle down which are the factors of risk that exacerbate non hemolytic hyperbilirubinemia in newborn hospitalized on the intermediate therapy unit.

**Methodology.** We carried out a retrospective study, of cases and controls, during one year, they registered 14 variables recognized as factors promoters in different clinical studies. It was defined hyperbilirubinemia with serum bilirubin > 10 mg/dL in the first 24 h. The controls they were selected by gestational age and weight. One hundred fifty files were revised, 35 were excluded, being a total 115 files: 54 cases and 61 controls. For the analysis we carried out  $\chi^2$  and odds ratio with CI of 95%.

**Results.** Of the 54 cases, 33 were preterm and 21 of term, for the group control 24 were preterm and 12 of term. The factors promoters that were significant in the RN preterm were: The Caesarean operation with a RM 16.8 (CI 95% 3.81 - 82.03), the fast with a RM 7.69 (CI 95% 1.87-34.43) with an average of hours of  $111.6 \pm 72$ . In second place in both groups the sepsis with RM 16.95 (CI 95% 1.98-377.10).

**Conclusions.** The factors promoters identified in both groups were the sepsis and the fast. Other factors of risk mentioned in the literature were not significant in this work.

**KEY WORDS:** Hyperbilirubinemia, jaundice, low weight.

## REFERENCIAS

1. Gartner LM, Lee KS, Vaisman S, Laane D, Zarafu I. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. *J Pediatr* 1977; 90: 513-31.
2. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in term newborn. A kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-18.
3. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990; 17: 331-58.
4. Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: Past, present, and future. *Pediatrics* 1992; 90: 707-15.
5. Blackborn S. Hyperbilirubinemia and neonatal jaundice. *Neonatal New* 1995; 14: 15-25.
6. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz T, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 727-9.
7. Schwoebel A, Sakraida S. Hyperbilirubinemia: New approaches to an old problem. *J Perinat Neonatal Nurs* 1997; 11: 78-97.

8. Jeffrey M. Ictericia neonatal. Clínicas de Perinatología 1990; 2: 257-86.
9. Peñaloza LY, Poblano LA, Esquinca CMT. Impacto de la hiperbilirrubinemia neonatal en las funciones cerebrales. En: Ontogenia neural, Salas M, editor. México, D.F. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, 1991: 319-330.
10. Catz C, Hanson SW, Simpson L, Yaffe SJ. Summary of workshop: Early discharge and neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1995; 96: 743-45.
11. Poland RL, Odell GB. Physiologic Jaundice. The enterohepatic circulation of bilirubin. N Engl J Med 1971; 284: 1-6.
12. Chen JY, Ling UP, Chen JH. Early meconium evacuation: efect in neonatal hyperbilirubinemia. Am J Perinatol 1995; 12: 232-4.
13. Jang HC, Cho NH, Min YK, Han IK, Jung KB, Metzger BE. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GMD. Diabetes Care. 1997; 20: 1582-8.
14. Bor M, Ens-Dokkum, Schreuder AM, Veen S, Hyperbilirubinemia in Low Birth Weight infants and outcome at 5 years of age. Pediatrics 1992; 89; 359-63.
15. Linn S, Schoenbaum SC. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985; 75: 770-4.
16. Friedman L, Lewis PJ, Clifton P. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. Br Med J 1978; 1: 1235-7.

