

¿Es posible predecir una afección auditiva aguda en neonatos con ictericia?

(Is it possible to predict hearing impairment in jaundiced infant newborns?)

Carlos López-Candiani*, Paulina Parra-Moronatti**

RESUMEN

Objetivo. Los potenciales auditivos permiten diagnosticar tempranamente toxicidad por bilirrubina, el objetivo de este estudio fue comparar los factores asociados a la alteración de los potenciales auditivos en los neonatos con ictericia.

Pacientes y métodos. Se trata de un estudio de casos y controles entre 106 neonatos con ictericia. Se revisaron los expedientes clínicos para obtener información demográfica, alimentación, enfermedades asociadas, cifra de bilirrubinas y respuesta a potenciales auditivos.

Resultados. Cincuenta y cuatro por ciento tuvieron potenciales auditivos alterados. Fue más frecuente entre neonatos con bilirrubina mayor a 30 mg/dL (10.5 vs 0%, $p < 0.01$); sin embargo, 89% de los casos tuvieron una cifra menor. No hubo diferencia significativa en edad gestacional o postnatal, peso al nacer, bilirrubina máxima, o porcentaje de hemólisis, género, hipernatremia, encefalopatía, pérdida de peso, tipo de alimentación ni enfermedades asociadas. Fue menos frecuente cuando la madre tuvo hipertensión.

Conclusiones. Es difícil predecir alteración en los potenciales auditivos a partir sólo de datos clínicos y bilirrubina sérica.

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia, potenciales auditivos, toxicidad por bilirrubina.

SUMMARY

Background. High levels of bilirubin may be neurotoxic; auditory system is highly sensible. Brainstem auditory-evoked responses can detect early bilirubin toxicity. This study was made to compare associated factors to auditory damage among jaundiced newborn infants.

Patients and methods. It is a case-control study among 106 jaundiced newborns infants. It were reviewed clinical files to get demographic and clinical information, bilirubin level and brainstem auditory-evoked responses.

Results. 54% had altered responses. It were more frequent among newborns with bilirubin level higher than 30 mg/dL (10.5 vs 0%, $p < 0.01$); 89% of the cases had altered responses at lower level. It was any difference in gestational age, birth weight, peak bilirubin, percentage of haemolysis, males, hypernatremia, lost weight, clinical encephalopathy, feeding or associated pathologic conditions.

Conclusions. It's not possible predict altered brainstem auditory-evoked responses only with clinical manifestations or bilirubin level when it is below 30 mg/dL.

Key words: Hiperbilirubinemia brainstem auditory-evoked responses, bilirubin, toxicity.

La ictericia es, tal vez, el signo clínico más frecuente en niños recién nacidos; al menos ésta se presenta en el 70% de los nacidos a término y en casi todos los nacidos prematuros; después del parto, ocupa el primer lugar como causa de reingreso a los hospitales,¹ aunque

la concentración de bilirrubinas un poco elevadas, por su potente acción antioxidante,²⁻⁴ pueden ser benéficas, en alta concentración son tóxicas para el sistema nervioso,^{5,6} ya que pueden dar lugar a problemas auditivos sin otros datos de encefalopatía.⁷

* Jefatura del departamento de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría.

** Médico Pediatra del Hospital Medica Sur

Por otra parte, se ha encontrado afectación en las capacidades auditivas de neonatos con hiperbilirrubinemia moderada (entre 13 y 20 mg/dL) cuando son detectadas con la escala de Brazelton.⁸ También en los neonatos, pueden cursar con alteración en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral,⁹ aun en los neonatos a término sano.¹⁰ Los núcleos auditivos afectados incluyen el coclear, el complejo de oliva superior, el lemnisco lateral, los cuerpos trapezoides y el culiculus inferior.⁷

Algunas veces la afección puede ser reversible poco después de fototerapia o la exsanguinotransfusión y en otros casos después de varios meses.¹¹ En ocasiones puede ser causa de hipoacusia sensorial¹² y se han descrito factores de riesgo para hiperbilirrubinemia y para kernicterus, pero hay pocos estudios acerca de los factores de riesgo para daño auditivo. El presente estudio tuvo como objetivo buscar en los neonatos con ictericia *patológica* los factores de riesgo que pudieran prever las alteraciones en los potenciales auditivos de tallo cerebral.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de ictericia que egresaron del hospital entre septiembre 1 de 2004 al 31 de agosto de 2009, se incluyeron aquéllos cuya edad era menor de 28 días y que fueron seleccionados para estudio, a los que se les solicitó un estudio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) y se halló el reporte en su expediente. Se excluyeron a los pacientes de los que no se tenía información clínica e información suficiente para afirmar que habían cursado con ictericia y los que tuvieron una concentración de bilirrubina menor de 13 mg/dL, además un caso de colestasis.

Se diseñó un estudio de casos y controles, en el que se consideraron como *casos* a los neonatos con alteración en los PEATC y como *controles* a los neonatos con respuesta normal en el estudio de PEATC.

Se obtuvo información acerca de: las edades de gestación y postnatal, el peso al nacer, su sexo y antecedentes maternos acerca de su alimentación; se colectó además información acerca de las condiciones clínicas adicionales a la presencia de la ictericia (como: deshidratación, hipernatremia, isoimmunización, asfisia, dificultad respiratoria, sepsis e hipoxia); la concentración de bilirrubina y los resultados del estudio de los potenciales auditivos. La variable de desenlace fue la alteración en los PEATC. Con la que se definió la diferencia entre los casos y controles.

Los datos fueron registrados en un formato diseñado para este estudio y se concentraron electrónicamente

para ser procesados con el paquete estadístico SPSS versión 14. No hubo valores perdidos (missing) entre las variables del estudio y éstas se exploraron mediante un análisis univariado, para verificar su comportamiento; las variables continuas se expresaron en promedios y valores mínimo y máximo, y las de carácter cualitativo en porcentajes. Se hizo luego un análisis bivariado entre ambos grupos, con algunas de las variables independientes y las variables cualitativas dicotómicas fueron analizadas mediante prueba de χ^2 de Pearson o bien con la prueba exacta de Fisher. En las variables cuantitativas se verificó la homoscedasticidad de las varianzas y de acuerdo a esto se compararon los valores en ambos grupos, usando la prueba de *t* y ésta se consideró con significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ en dos colas.

La investigación es parte de una línea de trabajo del autor principal acerca de la ictericia neonatal y el proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación del Instituto (con el número 18/2008). No se recibió financiamiento alguno para el estudio y no existe ningún conflicto de interés de los autores.

RESULTADOS

Se incluyeron del análisis 106 neonatos a quienes se les hicieron estudio de los PEATC. El promedio de edad gestacional fue de 36/6 semanas (27-42); 39% de los neonatos fueron prematuros y la edad media de ingreso al estudio fue de 5.3 días (0-18); 59% fueron varones, dos de las madres fueron diabéticas y 6 (5.7%) tuvieron hipertensión asociada al embarazo; 24% estaban en ayuno, 43% eran alimentados sólo con leche humana, 10% recibían fórmula y 23% eran alimentados de manera combinada. En seis se encontraron antecedentes de ictericia neonatal en un hermano y 24 (22.6%) de los pacientes tuvieron isoimmunización.

La bilirrubina sérica total promedio al ingreso fue de 20.4 mg/dL (6.6 a 49.7) y en 57 (54%) se reportaron alteraciones de los PEATC. El porcentaje de casos en los prematuros fue de 58.5% y entre los neonatos de término fue de 51% (diferencia no significativa). El *cuadro 1* muestra los promedios de algunas de las variables continuas, como se observa ninguna de las variables mostró diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

En el *cuadro 2* aparecen los porcentajes en los que se encontró anomalía en los potenciales auditivos, con respecto a algunas variables cualitativas; sólo hubo una diferencia estadísticamente significativa cuando la madre tuvo hipertensión asociada al embarazo, lo que resultó ser un factor protector ($p < 0.008$; RM 0.043, IC₉₅ 0.34-0.54) y cuando la bilirrubina sérica fue mayor a 30 mg/dL, pero en este caso no fue posible calcular la

Cuadro 1. Valores medios de algunas variables en neonatos ictericos con potenciales auditivos alterados y en controles.

Variable	Casos (n = 57)	Controles (n = 49)	Valor de p
Inicio de ictericia (días)	3.0	2.6	0.192
Pérdida de peso %	6.4	7.9	0.342 *
Edad al ingreso (días)	5.6	5.1	0.499
Días de fototerapia	2.7	2.8	0.772
Edad gestacional (semanas)	36.6	36.7	0.856
Peso al nacer (gramos)	2,637	2,664	0.862
Bilirrubina máxima (mg/dL)	20.91	19.89	0.481 *
Bilirrubina al ingreso (mg/dL)	20.45	19.87	0.732 *

* Varianzas no homocedásticas.

Cuadro 2. Porcentaje de algunas variables asociadas a ictericia entre neonatos con potenciales auditivos alterados y en neonatos ictericos con potenciales normales (controles).

Variable	% de casos	% de controles	P <
Hipertensión asociada al embarazo	0.0	12.2	0.008 *
Bilirrubinas > 30 mg/dL	10.5	0.0	0.029 *
Hipotiroidismo	0.0	6.1	0.096 *
Hemólisis de cualquier causa	7.0	16.3	0.132
Isoinmunización	17.5	28.6	0.176
Masculino	52.6	65.3	0.187
Encefalopatía aguda por bilirrubina	15.8	24.5	0.263
Dificultad respiratoria	17.5	10.2	0.280
Pérdida de peso > 15%	24.6	16.3	0.297
Hipernatremia	7.0	2.0	0.370
Pérdida de peso > 10%	40.4	32.7	0.413
Prematurez	42.1	34.7	0.435
Seno materno exclusivo	40.4	46.9	0.495
Diabetes mellitus	3.5	0.0	0.498 *
Bilirrubina > 20 mg/dL	52.6	59.2	0.498
Sepsis	21.1	24.5	0.673
Ictericia en un hermano	7.0	4.1	0.684
Exsanguinotransfusión	45.6	49.0	0.729
Encefalopatía hipóxica	23.3	14.3	0.761
Asfixia perinatal	14.0	12.2	0.786

* Prueba exacta de Fisher

razón de momios, por no haber algún caso en el grupo control.

DISCUSIÓN

Los PEATC han sido considerados un estudio neurofisiológico que brinda información acerca de la afección temprana de la bilirrubina,⁷ aunque no todos los autores los reportan alterados en los casos de hiperbilirrubinemia.¹³ La incidencia de afección auditiva en 54% de los neo-

natos es mayor de 20% que se ha reportado por otras autoras con el mismo método en la misma ciudad,¹⁴ sin embargo no mencionan en la publicación las cifras de bilirrubina en los niños afectados por lo que las cifras no pueden ser sujetas a comparación. El sistema auditivo es altamente sensible a la toxicidad por bilirrubina⁷ y es previsible que una concentración alta de ésta sea un factor asociado a la alteración de los potenciales auditivos.

En este estudio se encontró una asociación entre la hiperbilirrubinemia y una alteración en los PEATC, pero

sólo cuando el nivel de bilirrubina fue superior a 30 mg/dL; sin embargo la mayoría de los casos de kernicterus descritos en la literatura, han sido a concentraciones mayores de 30 mg/dL.¹⁵

Por otro lado, en 51 de los 57 pacientes (89%) con alteración en los PEATC tuvieron cifras de bilirrubina \leq a 30 mg/dL (Figura 1), lo que indica que hay otros factores, ajenos a la bilirrubina, que influyen en la afección auditiva. La cifra menor de bilirrubina en la que se encontró alteración en los potenciales fue de 6.6 mg/dL y correspondió a un prematuro de 29 semanas de gestación con 1,200 g. También se ha reportado neurotoxicidad a concentraciones bajas de bilirrubina, en los neonatos con peso menor a 1,500 g,¹⁶ por lo que parece no haber una cifra confiable que no represente un riesgo para daño auditivo, como hay para el kernicterus.^{17,18} Pues Oh et al.¹⁹ documentaron una asociación entre el pico de concentración de bilirrubina y la frecuencia de niños que requirieron un implante para la audición, después de seguimiento por 22 meses de edad postmenstrual (RM 1.1; IC₉₅ 1-1.3); pues si comparamos la cifra media de bilirrubina máxima que obtuvieron ambos grupos, y hay una diferencia de sólo 1 mg/dL, carece de significancia estadística y clínica; en la figura 2 se puede apreciar, claramente, la similitud en las cifras séricas entre ambos grupos, lo que quizá sea sólo con un poco mayor de la dispersión entre los casos y los controles.

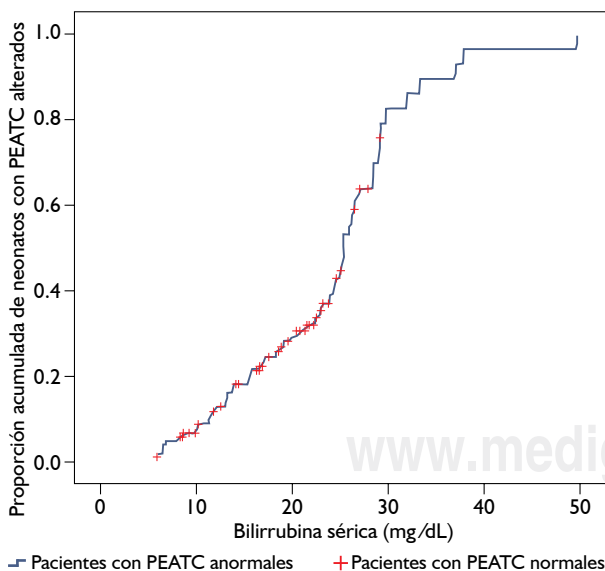


Figura 1. Proporción acumulada de neonatos con potenciales auditivos alterados según cifra de bilirrubina sérica total. A partir de 30 mg/dL todos los neonatos presentaron alteración, pero más del 80% de los afectados tuvo niveles menores a esa cifra.

Aunque se ha informado que los problemas auditivos pueden ocurrir en neonatos, sin tener datos de encefalopatía⁷ cabe pensar que en los neonatos con manifestaciones de encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia, tengan la afección auditiva porque ya han manifestado la disfunción neurológica, pues en el presente estudio se encontró el antecedente de encefalopatía en 16% de los casos y en 24.5% de los controles (NS), lo que es un hallazgo difícil de explicar.

También se ha divulgado que hay algunos factores que favorecen la toxicidad de la bilirrubina, como: la asfixia, prematuridad, hiperosmolaridad, hipercapnia, deshidratación e hipernatremia,^{17,20} pero en este estudio no se documentaron la mayor parte de estas variables. Lo que se puede mencionar es que la encefalopatía hipóxico-isquémica manifiesta que es una disfunción cerebral por un insulto previo, en el que la barrera hematoencefálica puede ser más permeable a la bilirrubina ya que tampoco se documentó que fuese el factor de mayor riesgo para la afección auditiva.

El tiempo de exposición de las células a la concentración alta de las bilirrubinas, puede ser un factor que explique porqué algunos neonatos tienen afectación auditiva y otros no, a pesar de tener la misma concentración de bilirrubinas,^{6,21} infortunadamente este dato no fue posible de obtenerse en este estudio. Pero, la bilirrubina libre ácida pudiera explicar también el mayor daño registrado en algunos neonatos, aunque este hecho no explique las diferencias entre los grupos cuando tuvieron manifestaciones clínicas de encefalopatía aguda por hiperbilirrubinemia.

Una de las limitantes de este estudio es que no fue posible conocer el tiempo de evolución de la ictericia y

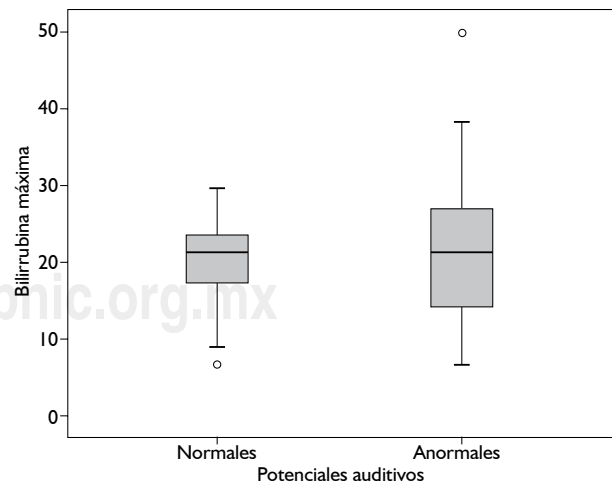


Figura 2. Valores de bilirrubina sérica total en neonatos ictericos con potenciales auditivos normales y alterados.

tampoco tenemos acceso a la concentración de la bilirrubina libre para poder sustentar los estudios de asociación. Los datos obtenidos pueden ser extrapolables a otras posibles terapias neonatales, pero no necesariamente a los cuñeros fisiológicos en los que los neonatos sanos de término, fudieran tener menor riesgo. Así pues, se puede concluir que con la información de este estudio, la bilirrubina total por arriba de 30 mg/dL se asocia a mayor probabilidad de afección auditiva aguda, detectada por potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, aunque es difícil predecir alteración neurológica, a partir de datos clínicos y la bilirrubina sérica menor a 30 mg/dL.

Referencias

1. Watson RL. Hyperbilirubina. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009; 21(1): 97-120.
2. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(2): 141-6.
3. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990; 17: 467-81.
4. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990; 17(2): 359-69.
5. Moerschel SK, Cianciaruso LB, Tracy LR. A practical approach to neonatal jaundice. *Am Fam Physician* 2008; 77(9): 1255-62.
6. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: A challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006; 117(2): 474-85.
7. Shapiro SM, Nakamura H. Bilirubin and the auditory system. *J Perinatol* 2001; 21(Suppl 1): S52-5.
8. Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, Romano A, Crivaro V, Bussi M et al. Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Pediatrics* 2002; 110(4): e50.
9. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809-18.
10. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants. *Clin Perinatol* 1990; 17(2): 331-58.
11. Conolly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 1990; 17(2): 371-9.
12. Jiménez R, Krauel X. Ictericia del recién nacido (hiperbilirrubinemia). En: Cruz HM editores. *Tratado de Pediatría*. 8 ed. Madrid: Ediciones Ergon, 2001: 165-81.
13. Valencia SG, Toral MR, González RJR, Ugalde JC, Castilla SL. Hiperbilirrubinemia neonatal como causa de hipoacusia. *Acta Pediatr Mex* 2001; 22(1): 3-10.
14. Garay-Mendoza DI, Murillo-Hernández M. Hipoacusia neonatal secundaria a hiperbilirrubinemia. *Rev Mex Pediatr* 2007; 74(3): 106-8.
15. McDonagh AF, Maisels MJ. Bilirubin unbound: Déjà vu all over again? *Pediatrics* 2006; 117(2): 523-5.
16. Maisels MJ. What's in name? Physiologic and pathologic jaundice: The conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics* 2006; 118(2): 805-7.
17. Weng YH, Chiu YW. Spectrum and outcome analysis of marked neonatal hyperbilirubinemia with blood group incompatibility. *Chang Gung Med J* 2009; 33(4): 400-8.
18. Watchko JF. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics* 2005; 115(6): 1747-53.
19. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll BJ et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112(4): 773-9.
20. Hansen TW. Mechanism of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol* 2002; 29: 765-78.
21. De Vries LS, Lary S, Whitelaw AG, Dubowitz LM. Relationship of serum bilirubin levels and hearing impairment in newborn infants. *Early Hum Dev* 1987; 15: 269-77.

Correspondencia:
M C Dr. Carlos López-Candiani.
Instituto Nacional de Pediatría
Av. Insurgentes Sur Núm. 3700 C.
Col. Insurgentes Cuicuilco,
Coyoacán 04530. México, D.F.
Teléfono + (55) 1084-0900 Ext. 1352.
Fax: + (55) 9150 6223.
E-mail: mensaje55@hotmail.com