

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Del Artículo al Paciente

Examen clínico en el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal, ¿una estrategia de cribado válida en Atención Primaria?

Trobbiani JI

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Buenos Aires (Argentina).

Correspondencia: Juan Ignacio Trobbiani, juanitrobbiani@gmail.com

Palabras clave en inglés: hiperbilirrubinemia, neonatal; physical examination; neonatal screening.

Palabras clave en español: hiperbilirrubinemia neonatal; examen físico; cribado neonatal.

Fecha de recepción: 11 de octubre de 2013 • **Fecha de aceptación:** 20 de diciembre de 2013

Fecha de publicación en Internet: 22 de enero de 2014

Evid Pediatr.2014;10:3.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Trobbiani JI. Examen clínico en el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal, ¿una estrategia de cribado válida en Atención Primaria? Evid Pediatr. 2014;10:3.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;9:3>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Examen clínico en el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal, ¿una estrategia de cribado válida en Atención Primaria?

Trobiani JI

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca. Buenos Aires (Argentina).

Correspondencia: Juan Ignacio Trobbiani, juaniitrobiani@gmail.com

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: el rendimiento de las estrategias clínicas para la predicción del desarrollo de bilirrubinemia neonatal significativa no es superior al valor de bilirrubinemia transcutánea prealta. El riesgo de desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa en recién nacidos puede ser evaluado de forma simple y precisa utilizando el nivel de bilirrubina prealta y la edad gestacional.

Comentario de los revisores: los resultados de este estudio se inscriben en una discusión global sobre la utilidad y efectividad del cribado de la hiperbilirrubinemia neonatal. En contextos de Atención Primaria, a través de una estrategia de cribado combinada, se puede estimar el riesgo de desarrollo de hiperbilirrubinemia con un grado aceptable de precisión y definir una conducta con base racional.

Palabras clave: hiperbilirrubinemia neonatal; examen físico; cribado neonatal.

Abstract

Authors' conclusions: the accuracy of clinical tools for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia is comparable (although not better) to predischage transcutaneous bilirubin measurement. Neonatal risk of developing significant hyperbilirubinemia can be assessed simply and accurately by using a combination of predischage transcutaneous bilirubin determination and gestational age.

Reviewers' commentary: present study results are framed in a global debate on the utility and effectiveness of neonatal hyperbilirubinemia screening. In primary care environments, by means of a combined screening approach, neonatal hyperbilirubinemia's development risk can be estimated with acceptable accuracy in order to define course of action on a rational basis.

Keywords: hyperbilirubinemia, neonatal; physical examination; neonatal screening.

ESCENARIO CLÍNICO

Acude a nuestra consulta Fermín, un neonato varón de tres días de vida, nacido a término con peso adecuado para su edad gestacional, sin antecedentes obstétricos, perinatales ni neonatales patológicos. La madre refiere que el niño se alimenta cada tres horas aproximadamente, porque, según dice, está ocupada atendiendo a sus hermanos. Pero eso no es problema para su madre, porque Fermín "se acostumbró" a ese ritmo. En la exploración física se observa coloración amarillenta de la piel hasta la raíz del muslo.

PREGUNTA CLÍNICA

En recién nacidos (RN) a término sanos, ¿cuál es el rendimiento de la exploración física para el diagnóstico de hiperbilirrubinemia?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de formulación: septiembre de 2013.

En PubMed, descriptores: "hyperbilirubinemia, neonatal"[MeSH] AND "physical examination"[Mesh] AND screening Limits: Filtro personalizado de rendimiento diagnóstico*, English, Spanish.

Artículo seleccionado:

- Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121:e170-9¹.

RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121:e170-9¹.

Objetivo: comparar el rendimiento de estrategias de valoración del riesgo para hiperbilirrubinemia neonatal.

Diseño: estudio de cohortes prospectivo, periodo de seguimiento: desde el nacimiento al octavo día de vida.

Emplazamiento: hospital Universitario Terciario de Pensilvania.

Población de estudio: se reclutaron 823 recién nacidos (RN) a término sanos durante su estancia hospitalaria postparto.

Criterios de inclusión: RN en sala común, ≥ 36 semanas edad gestacional (EG) y ≥ 2000 g de peso o ≥ 35 semanas de EG y peso ≥ 2500 g.

Criterios de exclusión: RN transferidos a Cuidados Intensivos por cualquier motivo o que recibieran >48 horas de antibióticos por vía intravenosa por sospecha de sepsis. Se excluyeron 11 pacientes (siete por ser transferidos a Cuidados Intensivos y cuatro por recibir antibióticos). Sesenta y un pacientes (7%) no completaron el seguimiento.

Factor de estudio:

Prueba de cribado:

Variables clínicas predictivas del desarrollo de hiperbilirrubinemia (raza materna; edad gestacional; modo de alimentación; antecedentes de otros hijos con ictericia o que recibieron fototerapia).

Examen físico de la ictericia entre el tercer y quinto día de vida. Según progresión cefalocaudal de Kramer, utili-

zando un nomograma que valoraba la extensión de la ictericia de 1 a 5 puntos, realizado por enfermeras entrenadas y enmascaradas al resultado de la prueba de referencia. La evaluación se realizó intentando simular el momento de decisión clínica en una típica estancia hospitalaria postparto vaginal. Si el paciente ya había sido dado de alta, se realizaba una visita domiciliaria.

Estándar de referencia: bilirrubinemia transcutánea o sérica. Se realizaron determinaciones de bilirrubina transcutánea diaria a todos los RN. En neonatos con valores $>P75$ del nomograma de Bhutani o valores >12 mg/dl, se determinó bilirrubina sérica.

Medición del resultado: se utilizó el estadístico c (equivalente al área bajo la curva ROC) para comparar la capacidad predictiva de hiperbilirrubinemia significativa de tres modelos predictivos:

Bilirrubinemia antes del alta (obtenida dentro de las 52 horas del parto) y expresada en un nomograma de zonas de riesgo de hiperbilirrubinemia.

Otros factores clínicos de riesgo (entre ellos, estimación visual de la ictericia).

Combinación de ambos.

Resultados principales: de los 823 RN incluidos en el estudio, 48 (6%) desarrollaron hiperbilirrubinemia significativa.

Factores asociados al desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa:

- Zona del nomograma de Bhutani después de hacer la determinación de bilirrubinemia transcutánea prealta. Zonas intermedia-alta: *odds ratio* (OR) 21; intervalo de confianza del 95% (IC 95%) 4,9 a 93. Zona alta: OR 147; IC 95% 34 a 639.
- Edad gestacional <38 semanas: OR 9,2; IC 95% 4,4 a 19.
- Alimentación: lactancia materna exclusiva OR 2,2; IC 95% 1 a 4,5. Mixta OR 3,7; IC 95% 1,6 a 8,6.
- Ictericia grado 4 o mayor: OR 6; IC 95% 2,1 a 17,0.

En el análisis estratificado por raza, la asociación entre grado 4 o mayor de ictericia y el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa solo se mantuvo para RN de raza no negra (OR 6,9; IC 95% 2,2 a 22,0). Los RN de raza negra no mostraron esta asociación: 7 de 353 RN de raza negra con grados de ictericia 1-3 desarrollaron hiperbilirrubinemia significativa, mientras que 0 de 10 con grado 4 o mayor no lo hicieron (OR no calculable, $p = 0,81$). Adicionalmente, de los 140 RN (de raza negra y no negra) que no presentaron ictericia (grado 0), solo dos desarrollaron hiperbilirrubinemia significa-

*("Validation Studies as Topic"[Mesh]) OR "Reproducibility of Results"[Mesh] OR reliability OR validity.

tiva (valor predictivo negativo del 98,6%) y ambos fueron de raza blanca, con bilirrubinas prealta en grados de riesgo intermedio-alto ($n = 1$) y alto ($n = 1$).

Se construyó un modelo de regresión logística multivariable para predecir el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa. El rendimiento predictivo del modelo que solo incluyó bilirrubina prealta (modelo 1) fue: estadístico $c = 0,88$; IC 95% 0,85 a 0,91. El de las cinco variables clínicas (modelo 2: edad gestacional, modo de alimentación, raza negra, extensión de la ictericia y género) fue: estadístico $c = 0,91$; IC 95% 0,86 a 0,97, sin diferencias significativas entre ambos modelos (valor $p = 0,35$). La información combinada de la bilirrubina determinada al alta junto con la edad gestacional (modelo 3) tuvo mejor rendimiento pronóstico: estadístico $c = 0,96$; IC 95% 0,93 a 0,98, y permitió clasificar a los RN en uno de los tres grupos de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa.

Conclusión: el riesgo de desarrollo de bilirrubinemia significativa estimado por variables clínicas es un predictor comparable (pero no mejor) que el valor de bilirrubinemia transcutánea prealta. La edad gestacional como factor independiente fue un predictor fuerte del desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa, solo superado por el valor de bilirrubinemia transcutánea. La estrategia de estimación de riesgo de hiperbilirrubinemia significativa más efectiva consistió en un modelo que combinó determinación de bilirrubina prealta con edad gestacional.

Conflicto de intereses: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Fuente de financiación: una empresa (Respironics®) aportó los instrumentos para el estudio.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la ictericia es un signo frecuente en el periodo neonatal. En la mayoría de los casos indica una hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria y no acarrea riesgos^{2,3}. Sin embargo, puede ser potencialmente neurotóxica y se la ha asociado con disfunción neurológica por bilirrubina (*bilirubin-induced neurologic dysfunction* [BIND]) de diversa gravedad en neonatos⁴.

Existe una discusión sobre los beneficios y perjuicios del cribado de hiperbilirrubinemia neonatal y sobre cuál es el mejor método para ese fin. Según la US Preventive Task Forces⁵, la evidencia disponible es insuficiente para recomendar o desaconsejar el cribado universal de hiperbilirrubinemia por cualquier método (grado I). Una guía europea recomienda cribado selectivo, es decir, solo determinar bilirrubina sérica en niños con ictericia, después de una evaluación de la

misma en niños con factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia⁶. Otros autores^{7,8} se han mostrado a favor del cribado universal porque, a pesar de su infrecuencia, el kernicterus es una enfermedad grave completamente prevenible.

Existen diferentes métodos para realizar el cribado. A pesar de los estudios que señalan que no es un método confiable para estimar la bilirrubina sérica o identificar a niños con una curva de ascenso rápida^{9,10}, el examen visual de la ictericia ha sido muy útil desde la propuesta de Kramer¹¹, por lo que podría ser una buena herramienta para asistir al médico de Atención Primaria en la evaluación del neonato sano. La determinación transcutánea de bilirrubina es una prueba de cribado útil, pero no está disponible en todos los escenarios. La prueba sérica se reserva para neonatos con examen clínico y/o bilirrubinometría transcutánea anormales. En Argentina y otros países, se evalúa rutinariamente a RN en busca de hiperbilirrubinemia con estos métodos, pero sin evidencias claras para inclinarse por alguno en concreto.

Validez o rigor científico: el diseño no es el típico para un estudio de predicción clínica, pero el tipo de patología y la metodología diagnóstica usual obligan a un corto seguimiento. A pesar de tener un diseño adecuado y solidez metodológica, como desventaja, es un estudio primario.

El estándar de referencia (determinación de bilirrubina) es adecuado, su aplicación fue enmascarada e independiente de los resultados de las variables de interés. Se utilizaron dos métodos: determinación transcutánea y sérica. Como el instrumento transcutáneo es poco preciso para bilirrubinemia >13 mg/dl, en neonatos con valores $>P75$ del nomograma de Bhutani o valores >12 mg/dl, se determinó bilirrubina sérica, lo que refuerza la validez interna del estudio. Además, la estrategia de no invadir a los RN con determinaciones séricas tiene ventajas desde el punto de vista ético, pues lo hace más aceptable para los pacientes y vuelve el protocolo más económico y reproducible. Se presenta el flujograma de los pacientes. El número es adecuado, las pérdidas de seguimiento no son significativas (61 neonatos, el 7%). Se informan las razones de verosimilitud (*likelihood ratio* [LR]) y las medidas de riesgo *odds ratio* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza, que son precisos.

La población incluida es adecuada para estudiar el problema planteado, aunque la mayoría es de raza negra, lo que podría afectar a la validez externa. Para poder emitir conclusiones más generalizables, los autores realizaron un muestreo estratificado para sobreincluir niños de otras etnias, que no fue completamente satisfactorio pues la mitad de los RN del estudio nacieron de madres de raza negra. Por ello, los autores señalan

que la tasa de incidencia de hiperbilirrubinemia significativa podría ser mayor en poblaciones con menor porcentaje de RN de raza negra.

Importancia clínica: el estudio se ubica en un punto crítico de la vía diagnóstica de la hiperbilirrubinemia neonatal, donde se decide el seguimiento de los RN. Este elemento es clave porque el egreso de las maternidades se produce de forma temprana (la mayoría de los RN con ictericia se dan de alta dentro de las 48 horas tras el parto). Es decir, muchos RN experimentarán el pico máximo de bilirrubinemia en su hogar, por lo que constituyen un grupo de riesgo para daño agudo del sistema nervioso central por la falta de control. Así, la medida de efecto principal es una medida importante (bilirrubinemia significativa) que se relaciona con medidas críticas (kernicterus).

El modelo combinado de riesgo que elaboraron los autores (información combinada de la bilirrubina determinada al alta junto con la edad gestacional) permite clasificar a los RN en uno de los tres grupos de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa (muy bajo riesgo [0,2%], LR 0,028; bajo riesgo [4,0%], LR 0,600; alto riesgo [42,0%], LR 10,600). Las conclusiones presentadas tienen implicaciones clínicas porque ayudan a tomar una decisión racional respecto al manejo de los RN. De las tres categorías de riesgo propuestas después de una determinación de bilirrubina inicial, los RN en la categoría de muy bajo riesgo pueden recibir solo seguimiento clínico, a menos que posean FR importantes para el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa o muestren cambios en el examen físico; en los de bajo riesgo puede valorarse manejo expectante o repetir la determinación de bilirrubina, y en los de alto riesgo debe decidirse entre fototerapia, determinación de bilirrubina en 24 horas u hospitalización más prolongada de no poder realizarse seguimiento ambulatorio.

En el presente trabajo se confirman algunos conceptos sobre el examen físico de la ictericia ya estudiados: la exploración visual es más sensible que específica (es más difícil predecir niveles altos que bajos de bilirrubina) y tiene alta variabilidad interobservador¹²; la ausencia de ictericia (sobre todo debajo de la línea intermamilar) posee alto valor predictivo negativo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa¹³.

Por otro lado, se ha determinado que ni la valoración visual de la ictericia aislada¹³ ni las determinaciones de bilirrubina (transcutáneas o séricas) únicamente^{14,15} son métodos fiables para predecir el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa. Los mismos autores del trabajo que se valora en este artículo habían comunicado previamente resultados de un estudio retrospectivo que mostró que la determinación de bilirubi-

na transcutánea prealta y su ubicación en un nomograma de riesgo resultaron predictores más precisos del desarrollo de hiperbilirrubinemia que una escala de valoración clínica propia [$c = 0,83$; IC 95% 0,80 a 0,86, frente a $c = 0,71$; IC 95% 0,66 a 0,76, respectivamente]¹⁶. Esos resultados contrastan con los hallazgos del estudio valorado críticamente, en los que la habilidad predictiva de una nueva combinación de elementos clínicos (entre los que se incluyó la extensión de la ictericia) no fue superada por la determinación transcutánea de bilirrubina.

Por todo lo anterior, en general, se recomienda evaluar a los RN para estimar el riesgo de desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa con alguna combinación de factores de riesgo, examen clínico y métodos complementarios (determinación de bilirrubinemia transcutánea o sérica). En función de esos elementos, se decidirán el manejo y las pautas de seguimiento al alta de la maternidad^{6,13,17}.

Aplicabilidad en la práctica clínica: en esa línea, el artículo valorado críticamente aporta una estrategia de cribado combinada (edad gestacional y determinación de bilirrubina al alta) para predecir el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal, que podría ser una alternativa para la práctica ambulatoria y sobre todo de Atención Primaria en entornos donde se cuente con bilirrubinómetro transcutáneo. El abordaje propuesto tiene como ventajas ser sencillo, inocuo, sin variabilidad interobservador ni necesidad de curva de aprendizaje para la inspección visual de la ictericia, con buena capacidad predictiva y recomendaciones para el manejo.

RESOLUCIÓN DE ESCENARIO

En el caso planteado inicialmente, se presentó un niño sano sin antecedentes obstétricos ni perinatales patológicos, con ictericia hasta la raíz de los muslos observada en el examen físico. Siguiendo el modelo de progresión cefalocaudal de Kramer, sumado a otros datos de la anamnesis, se decidió la necesidad de derivarlo para determinación de bilirrubinemia transcutánea (no estaba disponible en la consulta de Atención Primaria) y seguimiento en consultas hospitalarias. Además, pudo detectarse un elemento conocido implicado frecuentemente en la patogénesis de la hiperbilirrubinemia neonatal (hábitos de lactancia: tomas demasiado espaciadas). Por eso, además de referirlo a un nivel superior, se explicó la situación a la madre, se aconsejó sobre pautas para una buena lactancia y se sugirieron alternativas para poder cumplirlas sin descuidar la atención de sus otros hijos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddlemire S, Cnaan A, Bhutani VK. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics*. 2008;121:e170-9.
2. Rodríguez Miguélez JM, Aloy JF. Ictericia neonatal. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*; 2008. p. 372-83 [en línea] [consultado el 21/11/2013]. Disponible en www.aeped.es/protocolos/
3. Ceriani Cernadas JM. Ictericia neonatal. En: *Neonatología Práctica*, 4.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 545-74.
4. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol*. 2011;35:101-13.
5. The guide to clinical preventive services 2012: recommendations of the U.S. preventive services task force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012; p. 64 [en línea] [consultado el 21/11/2013]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115115/>
6. National collaborating centre for women's and children's health. Neonatal jaundice. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2010. p. 53 [en línea] [consultado el 21/11/2013]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65113/#ch2.s1>
7. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or = 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124:1193-8.
8. Newman TB. Universal bilirubin screening, guidelines, and evidence. *Pediatrics*. 2009;124:1199-202.
9. Wong RJ, Butani VK. Clinical manifestations of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. En *UpToDate* [en línea]. Disponible en www.uptodate.com
10. Fernández Rodríguez M, Martín Muñoz P. La valoración clínica de la ictericia no es buen método para el cribado de hiperbilirrubinemia neonatal. *Evid Pediatr*. 2008;4:77.
11. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child*. 1969;118:454-8.
12. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:391-4.
13. Riskin A, Tamir A, Kugelman A, Hemo M, Bader D. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr*. 2008;152:782-7.
14. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:113-9.
15. Wickremasinghe AC, Karon BS, Cook WJ. Accuracy of neonatal transcutaneous bilirubin measurement in the outpatient setting. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011; 50:1144-9.
16. Keren R, Bhutani V, Luan X, Nihtianova S, Cnaan a, Schwartz J. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005; 90:415-21.
17. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.