



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**  
**“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**“EVALUACION DE LA PROGRESION CEFALOCAUDAL DE LA  
ICTERICIA COMPARADA CON LA DETERMINACION DE  
BILIRRUBINAS TRANSCUTANEA O SERICAS EN LA ESTIMACION DE  
LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL. REVISION SISTEMATICA”**

**TESIS DE POSGRADO**  
**PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**NEONATOLOGIA**

**PRESENTA**  
**DRA. PERLA KARINA GARCIA MAY**

**DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ**  
**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**

**MEXICO, D.F. NOVIEMBRE DE 2013.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACION DE TESIS****TITULO:**

**“EVALUACION DE LA PROGRESION CEFALOCAUDAL DE LA ICTERICIA  
COMPARADA CON LA DETERMINACION DE BILIRRUBINAS  
TRANSCUTANEA O SERICAS EN LA ESTIMACION DE LA  
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL. REVISION SISTEMATICA”**



---

**DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN  
NEONATOLOGIA**



---

**DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ  
DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS**

## Indice

Resumen .....	7
Abstract .....	10
Antecedentes .....	13
I. Objetivo .....	22
II. Métodos de búsqueda .....	23
III. Criterios de selección .....	25
IV. Colección de datos y análisis .....	26
V. Resultados .....	28
Identificación de la progresión cefalocaudal de la ictericia .....	28
Medición de la bilirrubina sérica .....	30
Medición de la bilirrubina transcutánea .....	31
Variabilidad en el personal que detecta la ictericia .....	34
Capacidad predictiva de la diferentes estrategias .....	36
Necesidad de la determinación de bilirrubinas séricas .....	42
Guías de práctica clínica .....	42
Recomendaciones de los autores .....	44
Tabla 1. Valores de bilirrubina indirecta (mg/dL) y la zona de fijación (Kramer 1969) .....	46
Diagrama 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	47
Tabla 2. Nomograma percentilar de las bilirrubinas séricas por edad de vida posnatal. (Romagnoli, Tiberi et al. 2012) .....	48

Tabla 3. Estimación de sensibilidad y especificidad diagnóstica en la comparación de métodos: Ictericia vs Icterómetro .....	49
Tabla 4. Estimación de valor predictivo positivo y negativo diagnóstico en la comparación de métodos: Ictericia vs Icterómetro .....	49
Meta-análisis 1: Diferencia de riesgos comparando la evaluación de la progresión cefalocaudal de la ictericia vs icterómetro en el desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal significativa .....	50
Tabla 5. Estimación de sensibilidad y especificidad diagnóstica en la comparación de métodos: Icterómetro vs Bilirrubinas séricas .....	52
Tabla 6. Estimación de valor predictivo positivo y negativo diagnóstico en la comparación de métodos: Icterómetro vs Bilirrubinas séricas .....	52
Tabla 7. Distribución de valores de bilirrubinas transcutáneas y estimación visual por zona de riesgo de Buthani (Henríquez, 2011 #47) .....	53
Tabla 8. Estimación de sensibilidad y especificidad diagnóstica en la comparación de métodos: ictericia vs bilirrubinas séricas .....	54
Tabla 9. Estimación de valor predictivo positivo y negativo diagnóstico en la comparación de métodos: Ictericia vs Bilirrubinas séricas .....	54
Meta-análisis 2: Diferencia de riesgos comparando la evaluación de la progresión cefalocaudal del icterómetro vs de la determinación de bilirrubinas séricas en la predicción de hiperbilirrubinemia neonatal significativa .....	55
Tabla 10. Comparación entre la identificación visual de la ictericia y	

estándar de referencia .....	58
Tabla 11. Diferencias intraobservador en la estimación de la progresión cefalocaudal de ictérica .....	59
Tabla 12. Bilirrubinas séricas en las primeras 24 horas de vida y predicción de hiperbilirrubinemia (Alpay, 2000 #50) .....	61
Tabla 13. Valores de bilirrubina en los primeros cinco días de vida y desarrollo de hiperbilirrubinemia (Alpay, 2000 #50) .....	61
Tabla 14. Capacidad diagnóstica en la distribución percentilar de las bilirrubinas séricas totales en la predicción de hiperbilirrubinemia significativa (Romagnoli, Tiberi et al. 2012) .....	62
Tabla 15. Comparación en la capacidad predictiva entre el nomograma italiano (Romagnoli, Tiberi et al. 2012) y nomograma de Buthani (Bhutani, 1999 #44) en la concentración de bilirrubinas séricas .....	63
Tabla 16. Comparación en la precisión de las estrategias de evaluación de riesgo de Hiperbilirrubinemia (Ferreira, Oliveira et al. 2012) .....	64
Tabla 17. Resultados en la comparación de diferentes algoritmos en la predicción diagnóstica con sensibilidad y especificidad del 90% en la predicción de la necesidad de fototerapia .....	65
Base de datos .....	66
Bibliografía .....	68

**Evaluación de la progresión cefalocaudal de la ictericia comparada con la determinación de bilirrubinas transcutánea o séricas en la estimación de la hiperbilirrubinemia neonatal. Revisión sistemática.**

**Cefalocaudal assessment of progression of jaundice compared transcutaneous determination serum bilirubin in the estimation of neonatal hyperbilirubinemia. Systematic review.**

García May Perla Karina

Baptista González Héctor Alfredo.

Subdirección de Neonatología.

Hematología-Perinatal.

Instituto Nacional de Perinatología. México D.F.

Correspondencia.

Dr. Héctor A. Baptista González. Hematología Perinatal, Primer piso Torre de Investigación. Instituto Nacional de Perinatología, Montes Urales 800, Lomas Virreyes, Delegación Miguel Hidalgo, CP 11000, Ciudad de México, [baptista@infosel.net.mx](mailto:baptista@infosel.net.mx)

## **Resumen**

### **Antecedentes**

El egreso temprano de los neonatos nacidos a término o cercano a término es una práctica común debido a diferentes políticas o necesidades sociales o económicas. La hiperbilirrubinemia se ha señalado como la asociación más común entre el egreso temprano y la necesidad de readmisión hospitalaria; la ictericia severa complicada con kernícterus en algunos neonatos de término se ha reportado con mayor frecuencia. Por estas razones la detección de neonatos con bajo riesgo para hiperbilirrubinemia es un reto actual para todo neonatólogo. Sin embargo, la habilidad del médico y otros trabajadores de la salud para reconocer la ictericia clínicamente significativa y predecir la bilirrubinemia basado en la progresión cefalocaudal tiene limitaciones prácticas.

### **Objetivos**

Evaluar la utilidad diagnóstica de la progresión cefalocaudal de la ictericia (Escala de Kramer) en la evaluación clínica inicial o tamiz de la ictericia neonatal comparada con los dispositivos para determinación transcutánea de bilirrubina o icterómetro y la cuantificación de la bilirrubina sérica en la predicción de la hiperbilirrubinemia neonatal.

### **Material y métodos**

Se efectuó la revisión sistemática de la literatura publicada en bases de datos electrónicas, con fecha de publicación del primero de enero 1983 al 30 de abril del 2013. Fueron seleccionados los documentos (estudios clínicos observaciones y experimentales) centrados en el diagnóstico de ictericia neonatal en neonatos con edad gestacional igual o mayor a 35 semanas. Los documentos fueron evaluados por dos revisores de manera independiente.

## **Resultados**

Se identificaron a 40 artículos con el criterio de búsqueda establecido. Se aplicaron los criterios de exclusión y eliminación, quedando 16 artículos evaluables, de los cuales doce de ellos se conformaron como fuentes de información primaria y cuatro como fuentes de información secundaria. Se documentaron diferencias significativas interobservadores en la detección cefalocaudal de la ictericia, hecho que limita significativamente la utilidad de esta maniobra en la identificación de ictericia.

En la estimación de la capacidad diagnóstica de la comparación en la estimación de la progresión cefalocaudal de la ictericia comparada con la concentración sérica de la bilirrubina, se encontraron una amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad reportada en las diferentes publicaciones. En la mezcla de resultados (pooled), muestra sensibilidad y especificidad baja (75.56% y 74.76%, respectivamente); el valor predictivo positivo en la comparación de ambos métodos es muy baja (13.0%), aunque su valor predictivo negativo es aceptable (85.8%). En la evaluación de la capacidad diagnóstica de la estimación de la progresión cefalocaudal de la ictericia, comparada con los dispositivos de bilirrubina transcutánea, muestran en la mezcla (pooled) de resultados adecuada sensibilidad diagnóstica (93.07%), aunque con menor capacidad en la especificidad que se reduce al 74.1%; la progresión cefalocaudal de la ictericia tiene un pobre rendimiento en su valor predictivo positivo (43.4%), pero muestra mayor utilidad al identificar a la población con bajo riesgo de hiperbilirrubinemia significativa, por presentar valor predictivo negativo significativo (92.9%).

## **Conclusiones de los autores**

La simple evaluación de la progresión cefalocaudal de la ictericia, no es útil para determinar la predicción de hiperbilirrubinemia neonatal significativa.

La combinación de la detección cefalocaudal en la progresión de la ictericia, la identificación de los factores de riesgo, la concentración de bilirrubinas séricas totales representadas en nomogramas ajustados a edad en horas y edad gestacional, incluyendo el la determinación transcutánea de bilirrubinas séricas; todo ello incorporado en un sistema de atención oportuna y seguimiento neonatal, se constituyen como la evidencia científica actual más relevante en la capacidad de predicción de la hiperbilirrubinemia significativa. Queda por establecer la capacidad predictiva de la progresión cefalocaudal de la ictericia para el desarrollo de hiperbilirrubinemia clínicamente significativa, en presencia de un adecuado control de las variables confusoras dependientes de la lectura interobservador.

Si bien la descripción de Kramer para la identificación de las zonas de fijación de bilirrubina se encuentra establecidas desde su descripción original, se encuentra un nicho de oportunidad efectuar la validación metodológica de esta maniobra clínica.

En vista del retardo en las intervenciones favorables del neonato y la falta de acceso a medidas de tratamiento, cada comunidad o centro de atención en salud deberá suscribir la carga de salud local para las familias y neonatos con ictericia; las prioridades necesarias para facilitar el acceso a la educación de las familias para implementar un adecuado sistema de vigilancia, detección temprana y tratamiento de la ictericia; la educación y entrenamiento del personal de salud que atiende a recién nacidos para detectar y tratar la ictericia.

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia, ictericia neonatal, ictericia fisiológica neonatal.

## **Abstract**

### **Background**

The early discharge of infants born at or near term is a common practice due to different political or social or economic needs. Hyperbilirubinemia has been identified as the most common association between early discharge and the need for hospital readmission; complicated severe jaundice with kernicterus in some term infants has been reported more frequently. For these reasons, the detection of low-risk infants with hyperbilirubinemia is an ongoing challenge for all neonatologist. However, the ability of doctors and other health workers to recognize clinically significant jaundice and bilirubin predict based on the cephalocaudal progression has practical limitations.

### **Objectives**

To evaluate the diagnostic utility of cephalocaudal progression of jaundice (Kramer Scale) in the initial clinical evaluation or screening of neonatal jaundice compared with devices for transcutaneous bilirubin determination or icterometro and quantification of serum bilirubin in predicting the neonatal hyperbilirubinemia.

### **Material and methods**

Systematic review was conducted of published literature in electronic databases, with a publication date of January 1983 to April 30, 2013. Were selected documents (clinical observations and experimental studies) focusing on diagnosis of neonatal jaundice in infants with gestational age equal to or greater than 35 weeks. The documents were reviewed by two reviewers independently.

## Results

We identified 40 articles with the search criteria set. We applied the exclusion criteria and disposal, leaving 16 items evaluated, of which twelve of them were formed as primary information sources and four secondary sources of information.

Interobserver differences were documented in detecting cephalocaudal jaundice, which limits significantly the usefulness of this maneuver in identifying jaundice. In the estimation of the diagnostic capability of the comparison in estimating cephalocaudal progression of jaundice compared with serum bilirubin, found a wide variability in sensitivity and specificity reported in different publications. In the mixed results (pooled) shows low sensitivity and specificity (75.56% and 74.76%, respectively), the positive predictive value in the comparison of both methods is very low (13.0%), although the negative predictive value is acceptable (85.8%).

In the evaluation of the diagnostic capability of estimating the cephalocaudal progression of jaundice, compared with transcutaneous bilirubin devices, shown in the mixture (pooled) appropriate diagnostic sensitivity results (93.07%), although with less capacity in the specificity which is reduced to 74.1%, the cephalocaudal progression of jaundice has a poor performance in its positive predictive value (43.4%), but shows more useful to identify the population at low risk for significant hyperbilirubinemia, to present significant negative predictive value (92.9%).

## Conclusions

The simple assessment of the progression of jaundice cephalocaudal is not useful to determine the prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia.

Detection combining cephalocaudal progression of jaundice, identifying risk factors, the concentration of total serum bilirubin represented in age-adjusted nomograms hours and

gestational age, including transcutaneous determination serum bilirubin; all incorporated into a system of timely care and neonatal monitoring, constitute the most relevant current scientific evidence on the predictive power of significant hyperbilirubinemia.

It remains to establish the predictive ability of cephalocaudal progression of jaundice for developing clinically significant hyperbilirubinemia in the presence of adequate control of confounding variables interobserver dependent reading.

While Kramer's description to identify the binding sites of bilirubin is established since its original description, there is a niche opportunity for methodological validation perform this maneuver clinic.

In view of the delay in the neonate favorable interventions and lack of access to treatment measures, each community or health care center shall subscribe local health burden for families and infants with jaundice priorities to facilitate access education to families to implement an adequate system of surveillance, early detection and treatment of jaundice, education and training of health personnel serving infants to detect and treat jaundice.

Key words: Hyperbilirubinemia. Neonatal Jaundice. Physiological Neonatal Jaundice.

**Antecedentes.**

La bilirrubina (Ip, Chung et al.) es una molécula versátil que tiene un papel esencial en el metabolismo celular. Se trata de un producto de una vía catabólica que es esencial para la vida en este planeta. Aunque se producen variaciones en la expresión de HO-1, es probable que la vida de mamíferos, así como muchas otras formas de vida en este planeta, incluyendo la vida de la planta, no sería posible sin un sistema de este tipo enzimático para lidiar con los efectos del exceso ambiental del oxígeno, la luz y hierro, las diferentes formas de vida se verían seriamente amenazadas. Si bien la cuantificación de la Br en el recién nacido no es un asunto menor y que se requieren nuevas mejoras en la medición. Sin embargo, es fundamental entender el efecto benéfico de la Br como un antioxidante y por otro lado sus efectos tóxicos. Estos últimos se sabe que se producen, pero los mecanismos involucrados que aún se están investigando. Cualquier estrategia para impedir los efectos adversos de la Br deben iniciar con una buena comprensión de la fisiología, bioquímica y clínica de la bilirrubina. Durante la primera días de vida, todos los recién nacidos muestran un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica. Aproximadamente el 60-80 % de los neonatos de término (Bhutani, Stark et al. 2013) y el 85 % de los neonatos de pretérmino presentan ictericia visible. En el mayor número de casos, no tiene impacto significativo en los neonatos, mientras que en otros tienen mayor riesgo de presentar encefalopatía hiperbilirrubinémica o bien la ictericia formar parte de otra enfermedad de subyacente grave.

La ictericia en el recién nacido se define a partir de la presencia de 5-6 mg/dL de bilirrubina sérica total, que tiene progresión céfalo caudal.

La decisión de efectuar las pruebas de laboratorio en la cuantificación de la bilirrubina, descansa habitualmente en aquellos que atienden al recién nacido; esta decisión se basa en la observación clínica de médicos, enfermeras o los familiares del neonato. En aquellos cuneros donde no existen políticas definidas para la evaluación de la ictericia neonatal hasta el 78 % de los estudios de bilirrubinemia solicitados son innecesarias; Es decir el resultado obtenido no alcanza los valores preestablecidos para indicar la fototerapia.

Existen diferentes criterios para la definición de hiperbilirrubinemia significativa, donde se incluye (Bhutani, 1999 #44; Alpay, 2000 #50; Kaplan, 2007 #51). En cualquier caso, todos los reportes adolecen de validez externa en términos de las variables, analíticas y postanalíticas que participan en el desarrollo de la ictericia y de la calificación de la hiperbilirrubinemia significativa.

### **Mecanismos fisiopatogénicos.**

La ictericia neonatal es causada por la acumulación en piel y esclera de pigmentos de la Br de color amarillo-naranja (4Z, 15Z, bilirrubina IX alfa) La transferencia de bilirrubina (Ip, Chung et al.) desde el plasma a la piel del neonato, parece ocurrir por dos diferentes mecanismos (Knudsen 1989):

- a. Escape de los complejos Bilirrubina-albúmina hacia el espacio extravascular, considerando que el 60 % de la albúmina se encuentra en la reserva extravascular.
- b. Precipitación de la Bilirrubina ácida en la membrana fosfolipídica.

Estos mecanismos se han invocado para explicar la mayor intensidad en la expresión de la ictericia neonatal. Sin embargo, no aplican para explicar la encefalopatía hiperbilirrubinémica, toda vez que el sistema nervioso central no cuenta con el espacio para la reserva de albúmina, como ocurre en otros tejidos (Knudsen 1989).

### **Expresión clínica de la fijación de la bilirrubina en piel y tejido celular subcutáneo.**

La tinción dérmica con la bilirrubina, informada por primera vez por Kramer es ampliamente utilizado para evaluar visualmente la gravedad de neonatal ictericia en la práctica clínica (Kramer 1969). Sin embargo, marcadas discrepancias se han observado entre la evaluación visual por profesionales de la salud, incluidos los médicos, enfermeras y los niveles de bilirrubina en plasma reales (Madlon-Kay 1997; Moyer et al. 2000).

La evaluación clínica más empleada es la evaluación de la progresión cefalocaudal de la ictericia, empleando la escala de Kramer. Este reporte se basó en el estudio de 108 neonatos de término, en quienes las concentraciones de Bilirrubina concordaron con cinco zonas dérmicas específicas: Cabeza y cuello; parte superior del tronco; parte inferior del tronco y los muslos; brazos y las piernas por debajo de las rodillas y manos y pies. Los niveles más bajas de Bilirrubina total se asociaron con la coloración amarillenta de cabeza y cuello, mientras que los valores más altos se extendieron a manos y pies.

La progresión cefalocaudal de la ictericia en el recién nacido fue descrita a principios del siglo XX, pero Kramer (Kramer 1969) evaluó a 108 neonatos de término y 40 neonatos con peso bajo al nacimiento y contrastó con los valores de bilirrubina sérica (toma de

muestra capilar en punción del talón) con la extensión de la ictericia, en cinco zonas dérmicas de progresión cefalocaudal de la ictericia.

La escala Kramer, o una versión adaptada, es ampliamente utilizada por los médicos de todo el mundo para predecir la necesidad de más sofisticadas pruebas para descartar una hiperbilirrubinemia. Tabla 1.

En la descripción original de Kramer se identifican algunas características particulares de la muestra de neonatos evaluados:

1. La evaluación clínica de la ictericia, se realizó en condiciones constantes: luz ambiental artificial blanca fluorescente; el neonato completamente desnudo; la maniobra de blanqueamiento mediante la presión ejercida con el pulgar en la región de la piel explorada.
2. La zona de fijación dérmica se identificó con valores de Brs < 4 mg/dL.
3. La zona de fijación dérmica alcanzó un límite de progresión hacia las 48 a 96 horas de vida, para descender paulatinamente.
4. La ictericia de origen hemolítico no mostraron diferencias en el patrón cefalocaudal.

A pesar de ser un hecho bien reconocido y descrito, la progresión cefalocaudal de la ictericia no se ha sido completamente explicada. La propuesta más convincente se refiere a las diferencias regionales en la temperatura y perfusión de la piel del neonato (Purcell and Beeby 2009). Durante la medición simultánea de BrTc, toma de temperatura de piel y tiempo de llenado capilar, se ha demostrado la correlación existente entre la ictericia y la menor temperatura cutánea de las regiones más

caudales del cuerpo, con mayor temperatura de la cabeza a los pies (Purcell and Beeby 2009).

La intensidad de la coloración amarillenta de la piel, tiene correlación positiva con tres indicadores básicos: la concentración de la Bilirrubina plasmática, el cuadrado de la concentraciones de los iones de hidrógeno y el recíproco de la reserva en la concentración de albúmina (Knudsen 1989).

Aún en neonatos que ingresan a la sala de cuidados intensivos, la progresión céfalo-caudal de la ictericia neonatal, el análisis de regresión múltiple mostró que, más allá de la relación de la concentración plasmática de Bilirrubina, el gradiente de color céfalo-caudal fue significativamente relacionado negativamente con la edad gestacional y postnatal. Se reportaron diferencias en la progresión céfalo-caudal de la ictericia, que resultó más prolongada en las mujeres en comparación con los varones. Estos resultados son acordes con la teoría que explica que el gradiente de color cefalocaudal es debido a los cambios conformacionales en los complejos de albúmina de bilirrubina recién formadas (Knudsen and Ebbesen 1997).

### **Medición de la bilirrubina sérica.**

La medición de la Bilirrubina total tradicionalmente se ha medido habitualmente en suero, aunque actualmente se determina en plasma, ya que no se ve afectada por la mayoría de los anticoagulantes actualmente empleados (EDTA, heparina). El método tradicional involucra las reacciones directa e indirecta del reactivo diazo. Produciendo derivados coloreados de la Bilirrubina, las cuales pueden ser cuantificados por espectrofotometría.

La Bilirrubina conjugada (mono y diglucorrónidos) y la bilirrubina delta ( $Br\Delta$ ), reaccionan directamente con el reactivo diazo. Las mediciones de la concentración de la Bilirrubina indirecta son derivadas de la diferencia en la concentración de la Br total menos la concentración de la Bilirrubina directa.

Existen otras metodologías para la cuantificación de la Bilirrubina, aunque su aplicación y validación ha sido en el campo de la investigación clínica. Tal es el caso de la espectrofotometría, fluorometría y el HPLC (cromatografía líquida de alta resolución). El HPLC es la metodología de elección en investigación clínica, para demostrar y cuantificar las diferentes especies de Bilirrubinas presentes (alfa, beta, delta, gama).

La exactitud y precisión de la medición de la Bilirrubina (Br) total en el laboratorio clínico es de preocupación continua y la variabilidad interlaboratorio es aceptable, independiente de los métodos tradicionales o de los instrumentos automatizados, aunque esto no siempre es posible. El plasma o suero del neonato contiene diferentes fotoproductos de la Br y glucorónidos, lo cual puede interferir con algunas de las metodologías de laboratorio empleadas para determinar las fracciones de la Br. La proporción relativa de esos productos son dependientes de la edad y en cada sujeto; adicional a esto, la administración de medicamentos, nutrientes, como la leche materna, y diversas formas de tratamiento, como la fototerapia, pueden afectar la concentración de los componentes de la Br.

Las técnicas para la cuantificación de la Br libre no están disponibles aún en todos los laboratorios clínicos, aunque se tienen reportes de evaluación clínica (Ahlfors, Wennberg et al. 2009; Okada, Kusaka et al. 2012). La misma situación ocurre con otros

parámetros que tendrán que ser validados antes de tener aplicación clínica; tal es el caso de la cuantificación de Br libre, constante de unión de la Br, relación albúmina:Br, capacidad de unión de la albúmina, como elementos predictores de la encefalopatía hiperbilirrubinémica. Sin embargo, la relación entre las concentraciones de Br y la toxicidad de la BR es variable e influida por diversos factores. La Br libre (no conjugada), es el producto que tiene mayor probabilidad de cruzar la barrera hematoencefálica y causar daño cerebral. La mayoría de la Br se encuentra unida a la albúmina resultando en bajas concentraciones de Br no conjugada. En pacientes que tienen una elevada concentración de Br, la capacidad de la albúmina para unir a la Br se encuentra excedida, generando mayores concentraciones de Br no conjugada (Ahlfors and Parker 2010). La relación Br y albúmina (B/A), puede ser empleada como un parámetro de aproximación para la Br no conjugada.

Las unidades de medida de la Br que clínico habitualmente maneja, es en mg/dL, aunque se puede armonizar al sistema internacional de unidades para expresarse como  $\mu\text{mol/L}$ , multiplicando por el factor de 17.1040.

### **Reconocimiento del evento.**

Los recién nacidos sanos son dados de alta hospitalaria en forma temprana. La hiperbilirrubinemia amerita fototerapia y es la causa más común de reingreso hospitalario. Existen diferentes estudios que evalúan la capacidad de reconocer la ictericia en personal de enfermería y pediatras. Wiley et al (1998) realizó un estudio con 204 enfermeras y 200 pediatras, 62% de los pediatras aceptaron participar y 55% de las

enfermeras. Solo 45% de ellos describió por escrito la forma de evaluar la ictericia, 27% refirió no tener un sistema para evaluar la ictericia.

Con el propósito de validar la atención primaria de enfermeras y médicos de la evaluación visual de la hiperbilirrubinemia neonatal entre trabajadores de atención primaria de salud en los recién nacidos con ictericia de menos de 60 días de edad. El personal de enfermería identificó a los recién nacidos con ictericia de 1 a 20 días de vida, con valores de bilirrubina de 15 mg/dL con 83,3% de sensibilidad y 50,5% de especificidad; neonatos de uno a seis días de edad fueron identificados con sensibilidad de 76,2% y 60,7% de especificidad. Los médicos identificaron neonatos de 1 a 20 días con hiperbilirrubinemia de 15 mg/dL con una sensibilidad 51,4% y 90,7% de especificidad, y los recién nacidos, entre el primero y sexto día con una sensibilidad del 50% y 88,5% de especificidad. La evaluación del personal de salud tuvo una validez interobservador similar (k estadística 0,29). Por lo que con capacitación y supervisión adecuada, la evaluación clínica de la ictericia sistematizada podría detectar en forma temprana a recién nacidos con hiperbilirrubinemia, ya que el retraso en el diagnóstico y tratamiento de recién nacidos hiperbilirrubinemia, debido a un reconocimiento retrasado del trabajador de la salud da lugar a casos prevenibles de trastornos del neurodesarrollo, la discapacidad y a veces muerte.

El estudio de Moyer et al (2000) refuerza firmemente que no existe evidencia de que la evaluación visual de la ictericia neonatal es inexacta y poco fiable, incluso cuando se realizan estimaciones de la progresión céfalo-caudal de la ictericia.

**Impacto clínico y epidemiológico.**

La ictericia neonatal es una condición habitualmente benigna, pero cuando progresa más allá de ciertos límites debe ser sometida a intervenciones de detección universal temprana, junto con la identificación de factores de riesgo y eventualmente la realización de maniobras terapéuticas como es el caso de la fototerapia.

Sobre la estimación del porcentaje de los recién nacidos vivos que requerirán fototerapia, cada año a nivel mundial son tratados de esta manera aproximadamente 14.1 millones de neonatos, de los cuales cerca de 6 millones (alrededor del 45 %) de neonatos en riesgo no tienen acceso a la atención de salud apropiada.

Conservadoramente cada año aproximadamente 1.4 millones de recién nacidos, tendrán hiperbilirrubinemia significativa grave o por encima de la percentila 99.9 ( $> 25$  mg/dL) y los coloca en una zona elevadamente alta de riesgo inaceptable de daño neurológico severo. Al menos 2.4 millones de neonatos provenientes de regiones de pobreza extrema, no tendrán acceso a fototerapia.

En neonatos a término con edad menor a una semana de vida, la hiperbilirrubinemia significativa ( $> 15$  mg/dL), el análisis univariado la identificación de factores de riesgo como las concentraciones de bilirrubinas  $\geq 22$  mg/dL, isoimmunización al Rh y la aparición de ictericia antes de las 48 horas de vida, se asocian significativamente a puntuación más baja de neurodesarrollo al sexto mes de vida.

En vista del retardo en las intervenciones favorables del neonato y la falta de acceso a medidas de tratamiento, cada comunidad o centro de atención en salud deberá suscribir la carga de salud local para las familias y neonatos con ictericia; las prioridades necesarias para facilitar el acceso a la educación de las familias para implementar un adecuado sistema de vigilancia, detección temprana y tratamiento de la ictericia; la

educación y entrenamiento del personal de salud que atiende a recién nacidos para detectar y tratar la ictericia (Woodgate, 2011 #54).

**I. Objetivo:**

Evaluar la utilidad diagnóstica de la progresión cefalocaudal de la ictericia (Escala de Kramer) en la evaluación clínica inicial o tamiz de la ictericia neonatal comparado con los dispositivos para determinación transcutánea de bilirrubina o icterómetro y la cuantificación de la bilirrubina sérica en la predicción de la hiperbilirrubinemia neonatal.

## II. Métodos de búsqueda.

Se realizó una búsqueda de la evidencia, en los buscadores electrónicos PUBMED, TRIPDATABASE, SUMSEARCH, EYE OF EVIDENCE, BIBLIOTECA COCHRANE.

Desde el 01 de enero de 1983 al 30 de abril de 2013. Se clasificaron en una base de datos Excel, en guías de práctica clínica, meta análisis, revisiones, casos y controles.

Se establecieron las siguientes palabras clave de acuerdo a la herramienta de PubMed (MeSH), utilizando la descripción en el idioma inglés, incluyendo la opción decisión tree:

Hyperbilirrubinemia. Neonatal. Jaundice, neonatal. Neonatal Jaundice. Physiological Neonatal Jaundice. Jaundice, Physiological Neonatal. Neonatal Jaundice, Physiological.

Severe Jaundice in Newborn. Severe Jaundice in Newborn. Icterus Gravis Neonatorum.

((("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR ("newborn"[All Fields] AND "infant"[All Fields])) NOT ("infant, premature"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature infant"[All Fields] OR ("infant"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "infant, premature"[All Fields])) AND ("jaundice, neonatal/diagnosis"[Mesh Terms] NOT (neonatal[All Fields] AND ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields])) NOT ("jaundice, chronic idiopathic"[MeSH Terms] OR ("jaundice"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "chronic idiopathic jaundice"[All Fields] OR ("jaundice"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "jaundice, chronic idiopathic"[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb]

OR Meta-Analysis[ptyp]) AND ("1968/01/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

### III. Criterios de selección.

De acuerdo a los criterios de la lista de cotejo STROBE se incluyeron los artículos que cumplieran con dichos criterios.

Base de datos Excel. Utilización del software REVIEW MANAGER 5, se realizó el protocolo de estudio así como los gráficos.

Existen diferentes criterios para la definición de hiperbilirrubinemia significativa, donde se incluye (Bhutani, 1999 #44; Alpay, 2000 #50; Kaplan, 2007 #51).

- Ictericia en zona 3 de Kramer
- Progresión cefalocaudal de ictericia hasta la zona de los pezones
- Progresión cefalocaudal de ictericia hasta el ombligo
- Neonato que requiere fototerapia
- Neonato con valores de bilirrubinas séricas superior a 17 mg/dL
- Neonato menores de una semana de vida con valores de bilirrubinas séricas superior a 15 mg/dL
- Valores de bilirrubina sérica superior a la percentila 95
- Valores de bilirrubina transcutánea superior a la percentila 95
- Necesidad de exsanguinotransfusión con bilirrubinas  $\geq 25$  mg/dL.

#### **IV. Colección de datos y análisis.**

Se generó una base de datos para el almacenamiento de los artículos colectados. La evaluación del diseño e impacto de cada artículo fue evaluado de manera independiente por cada revisor. Las discrepancias fueron discutidas en cada caso en particular. La información recolectada de los datos obtenidos de cada publicación fueron almacenados en la opción de tabla de datos de RevMan versión 5.0 (<http://ims.cochrane.org/revman/download>), que es el programa que difunde la Colaboración Cochrane como protocolo para la elaboración de revisiones sistemáticas bajo un formato específico.

Se estimó la capacidad diagnóstica en la comparación de métodos, estimación visual de la progresión cefalocaudal de la ictericia, bilirrubinas transcutánea y determinación de bilirrubinas séricas. Debido que los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica, se representan como las probabilidades del resultado, es decir, dan la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado de la prueba diagnóstica. Se trata de valores post-prueba y dependen de la prevalencia de una enfermedad, es decir, del porcentaje de una población que está afectada por esa determinada patología.

Dado que la estimación de la sensibilidad, especificidad y AUC (área bajo curva) son valores intrínsecos a la prueba diagnóstica. Es decir, son valores teóricos, que no varían entre poblaciones y, por tanto, no tienen utilidad práctica por sí solos. Se consideró la aplicación de los valores predictivos (positivo y negativo) como índices que evalúan el comportamiento de la prueba diagnóstica en una población con una

determinada proporción de enfermos por lo que sirven para medir la relevancia de la sensibilidad y especificidad en una determinada población.

## V. Resultados

Se identificaron a 40 artículos con el criterio de búsqueda establecido. Se aplicaron los criterios de exclusión y eliminación, quedando 16 artículos evaluables, de los cuales doce de ellos se conformaron como fuentes de información primaria y cuatro como fuentes de información secundaria.

Solamente se identificó un estudio clínico controlado, diez documentos más fueron estudios clínicos no controlados u observacionales, con un estudio de cohorte y finalmente cuatro documentos fueron guías de práctica clínica (ver diagrama).

El estándar de oro para la medición de las bilirrubinas, es la determinación en suero. Existe suficiente evidencia para señalar que los cambios en las concentraciones séricas de bilirrubinas deberán establecerse sobre las variaciones horarias de la vida posnatal, en el contexto clínico en particular.

La referencia en los cambios de las concentraciones horarias en la bilirrubina sérica es indispensable para realizar la comparación con otros métodos como es la progresión cefalocaudal de la ictericia o la estimación de la bilirrubina transcutánea.

Los valores de las bilirrubinas séricas se han establecido por grupo de edad gestacional, que para el caso del neonato de término o cercano a término, resulta la población de mayor utilidad. Tabla 2.

### **Identificación de la progresión cefalocaudal de la ictericia.**

Los recién nacidos sanos son dados de alta hospitalaria en forma temprana. La hiperbilirrubinemia amerita fototerapia y es la causa más común de reingreso hospitalario. Existen diferentes estudios que evalúan la capacidad de reconocer la

ictericia en personal de enfermería y pediatras. Wiley et al (1998) realizó un estudio con 204 enfermeras y 200 pediatras, 62% de los pediatras aceptaron participar y 55% de las enfermeras. Solo 45% de ellos describió por escrito la forma de evaluar la ictericia, 27% refirió no tener un sistema para evaluar la ictericia.

Hatzenbuehler et al (2000) realizó un estudio cuyo propósito fue validar la atención primaria de enfermeras y médicos de la evaluación visual de la hiperbilirrubinemia neonatal. Se compararon los trabajadores de atención primaria de salud en los recién nacidos con ictericia de menos de 60 días de edad. El personal de enfermería identificó a los recién nacidos con ictericia de uno a 20 días de vida, con valores de bilirrubina de 15 mg/dL con 83,3% de sensibilidad y 50,5% de especificidad; neonatos de uno a seis días de edad fueron identificados con sensibilidad de 76,2% y 60,7% de especificidad. Los médicos identificaron neonatos de uno a 20 días con hiperbilirrubinemia de 15 mg/dL con una sensibilidad 51,4% y 90,7% de especificidad, y los recién nacidos, entre 1 y 6 días con una sensibilidad del 50% y 88,5% de especificidad. La evaluación del personal de salud tuvo una validez interobservador similar (k estadística 0,29). Por lo que con capacitación y supervisión adecuada, la evaluación clínica de la ictericia sistematizada podría detectar en forma temprana a recién nacidos con hiperbilirrubinemia, ya que el retraso en el diagnóstico y tratamiento de recién nacidos hiperbilirrubinemia, debido a un reconocimiento retrasado del trabajador de la salud da lugar a casos prevenibles de trastornos del neurodesarrollo, la discapacidad y a veces muerte.

El estudio de Moyer et al (2000) refuerza firmemente que no existe evidencia de que la evaluación visual de la ictericia neonatal es inexacta y poco fiable, incluso cuando se realizan estimaciones de la progresión céfalo-caudal de la ictericia.

La tinción dérmica con la bilirrubina, informada por primera vez por Kramer es ampliamente utilizado para evaluar visualmente la gravedad de neonatal ictericia en la práctica clínica (Kramer 1969). Sin embargo, marcadas discrepancias se han observado entre la evaluación visual por profesionales de la salud, incluidos los médicos, enfermeras y los niveles de bilirrubina en plasma reales (Madlon-Kay 1997; Moyer et al. 2000).

### **Medición de la bilirrubina sérica.**

La exactitud y precisión de la medición de la Br total en el laboratorio clínico es de preocupación continua y la variabilidad interlaboratorio es aceptable, independiente de los métodos tradicionales o de los instrumentos automatizados, aunque esto no siempre es posible. El plasma o suero del neonato contiene diferentes fotoproductos de la Br y glucorónidos, lo cual puede interferir con algunas de las metodologías de laboratorio empleadas para determinar las fracciones de la Br. La proporción relativa de esos productos son dependientes de la edad y en cada sujeto; adicional a esto, la administración de medicamentos, nutrientes, como la leche materna, y diversas formas de tratamiento, como la fototerapia, pueden afectar la concentración de los componentes de la Br.

Las técnicas para la cuantificación de la Br libre no están disponibles aún en todos los laboratorios clínicos, aunque se tienen reportes de evaluación clínica (Ahlfors,

Wennberg et al. 2009; Okada, Kusaka et al. 2012). De acuerdo a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), el aumento en la relación B/A ( $\geq 6.8$ ), junto con otras mediciones de la Br y factores de riesgo presentes, pueden ayudar a determinar la necesidad de realizar la exsanguinotransfusión en el neonato icterico (Ahlfors, Wennberg et al. 2009).

### **Medición de la bilirrubina transcutánea.**

La Academia Americana de Pediatría (AAP), considera a la determinación de bilirrubina transcutánea como una alternativa a la medición de la bilirrubina sérica total (American Academy of Pediatrics Subcommittee on 2004). Existe suficiente evidencia que demuestra la elevada correlación entre los dos instrumentos o bilirrubinómetros comerciales (BiliCheck; Respironics Inc, Marietta, Georgia. Konica-Minolta Air Shields JM-103; Dräger Medical Inc, Telford, Pennsylvania) en la evaluación de neonatos de término o cercano a término (American Academy of Pediatrics Subcommittee on 2004; Ip, Chung et al. 2004). Sin embargo, existen amplias variaciones en sus resultados dependiendo de los sitios de medición, etnicidad, edad gestacional menor a 30 semanas y las aplicaciones posibles en la toma de decisiones, como sería la toma de muestra sanguínea para la determinación de Br séricas, indicación para ingreso a fototerapia, seguimiento de las intervenciones en el neonato, efecto de la fototerapia, entre otras más (De Luca, Jackson et al. 2009).

La bilirrubinometría transcutánea (BrTc) se considera con método de tamiz válido en la detección de la hiperbilirrubinemia neonatal, su significado varía entre los diferentes grupos poblacionales. En los neonatos de origen latino la BrTc ha demostrado el

incremento significativo de la Br con un posterior efecto en meseta hacia las 73 a 96 horas de vida, comparados con los recién nacidos de otros grupos étnicos (De Luca, Jackson et al. 2009).

Con el uso apropiado de los puntos de corte, la BrTc detecta la hiperbilirrubinemia significativa, definida como aquella que indica el ingreso del neonato a fototerapia, o quienes desarrollarán hiperbilirrubinemia significativa en la primera semana de vida. Los puntos de corte varían entre los diferentes reportes de la literatura; se debiera elegir el punto de corte más bajo que tenga el 100 % de sensibilidad en la detección de hiperbilirrubinemia neonatal, pero que el aumento de la tasa de los casos falso positivo no presente impacto significativo en las recolecciones innecesarias de muestra sanguínea para BrS. El resultado de BrTc en percentila >75, es buen predictor de BrS superior a la percentil 95 hacia las 48-72 horas de vida; la precisión en la medición mejora significativamente cuando se utiliza la combinación de estimación visual y BrTc, que cuando se emplea solamente la evaluación visual de la ictericia (Economics 2013).

En la evaluación de la capacidad diagnóstica de la estimación de la progresión cefalocaudal de la ictericia, comparada con los dispositivos de bilirrubina transcutánea, muestran en la mezcla (pooled) de resultados adecuada sensibilidad diagnóstica (93.07%), aunque con menor capacidad en la especificidad que se reduce al 74.1%.

Tabla 3.

En la comparación entre ambos métodos para estimar la probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia significativa, señala que el valor predictivo de la estimación de la progresión cefalocaudal de la ictericia tiene un pobre rendimiento en su valor predictivo

positivo (43.4 %), pero muestra mayor utilidad al identificar a la población con bajo riesgo de hiperbilirrubinemia significativa, por presentar valor predictivo negativo significativo (92.9 %). Tabla 4.

La evidencia de 34 estudios donde usan la *BrTc* como tamiz de hiperbilirrubinemia neonatal (Economics 2013), señala que la correlación entre la *BrTc* y la *BrS* varía del 0.75 al 0.95. La *BrTc* no muestra concordancia con altos valores de *BrS* (> 15 mg/dL o >250 umol/L). La *BrTc* podría subestimar o sobreestimar en magnitud superior a 3 mg/dL o 50 umol/L (Economics 2013).

El meta-análisis para identificación de sesgos de publicación, consideró dos publicaciones semejantes, sin hallar diferencias estadísticas significativas. Meta-análisis 1.

Para el caso de la estimación de la capacidad diagnóstica entre la comparación de métodos de los dispositivos para bilirrubina transcutánea y la cuantificación de bilirrubinas séricas. Se pudieron identificar la mayor cantidad de publicaciones con el mayor número de población neonatal evaluada (n 52 152). En la comparación de ambos métodos la sensibilidad mezclada (pooled) es adecuada (93.74%), aunque con menores resultados en la especificidad de ambos métodos, que se reduce significativamente (63.53%). Tabla 5.

En la comparación entre ambos métodos para estimar la probabilidad de presentar hiperbilirrubinemia significativa, señala que el valor predictivo de la estimación de la bilirrubina transcutánea comparada con la cuantificación de bilirrubinas séricas, la progresión cefalocaudal de la ictericia tiene un pobre rendimiento en su valor predictivo

positivo (39.71%), pero muestra mayor utilidad al identificar a la población con bajo riesgo de hiperbilirrubinemia significativa, por presentar valor predictivo negativo significativo (99.5%). Tabla 6.

Existe concordancia aceptable entre la evaluación clínica de la progresión cefalocaudal de la ictericia y el valor real de las bilirrubinas séricas totales (Henríquez, 2011 #47), aunque su capacidad de predicción de la hiperbilirrubinemia significativa es aún pobre. Tabla 7.

En la estimación de la capacidad diagnóstica de la comparación en la estimación de la progresión cefalocaudal de la ictericia comparada con la concentración sérica de la bilirrubina, se encontraron una amplia variabilidad en la sensibilidad y especificidad reportada en las diferentes publicaciones. En la mezcla de resultados (pooled), muestra sensibilidad y especificidad baja (75.56 y 74.76 %, respectivamente). Tabla 8.

Sobre la base de estos resultados, el valor predictivo positivo en la comparación de ambos métodos es muy baja (13.0 %), aunque su valor predictivo negativo es aceptable (85.8%). Tabla 9.

El meta-análisis para identificación de sesgos de publicación, consideró dos publicaciones semejantes, sin hallar diferencias estadísticas significativas. Meta-análisis 2.

### **Variabilidad entre el personal que detecta la ictericia.**

Existe información publicada derivada de estudios prospectivos, donde se evalúan las diferencias existentes bajo el efecto de los diferentes observadores para la identificación

de la progresión cefalocaudal de la ictericia. Estos resultados se han evaluado junto con el efecto de algunas variables confusoras que no son considerados en todos los reportes, como es el caso del color de la piel o etnicidad de la población neonatal incluida en el reporte. Tabla 10.

Madlon Kay (1997) realizó un estudio en padres, enfermeras y médicos, sobre las estimaciones de los niveles de bilirrubina. Los padres, las enfermeras y los médicos evaluaron la presencia de la ictericia y su progresión cefalocaudal, comparando con los niveles de bilirrubina sérica. Hubo identificación de ictericia en los recién nacidos (por parejas  $k, 0,48$ ). Sin embargo, todos los niños con niveles de bilirrubina  $> 12 \text{ mg / dl}$  se identificaron correctamente como ictericia por todos los examinadores. La evaluación de la progresión céfalo-caudal realizada por los padres y los niveles de bilirrubina sérica (correlaciones de Pearson ajustados,  $0,71$  y  $0,57$ , respectivamente. Tabla 11.

El problema significativo de la estimación visual de la ictericia, se refiere a la elevada frecuencia con que identifican falsamente a neonatos en zonas de riesgo significativo. Este hecho conduce a la toma de muestras sanguíneas e inclusive inclusión temprana en la fototerapia sin tener ventaja clínica real.

Otro problema se refiere a que los reportes frecuentemente se basan en la participación de un solo evaluador de la zona de fijación de ictericia (Henríquez, 2011 #47); lo que limita la generalización de los resultados. Adicionalmente no se tiene establecida la metodología para validar la variabilidad interobservador a pesar de estar definida la manera de identificar la zona de fijación de la ictericia.

Una característica en común de todos los reportes, es la falta de definición en la competencia de los observadores en la identificación de la progresión cefalocaudal de la ictericia. Se definen por su perfil profesional (neonatólogo, enfermera o los padres) o bien llanamente como personal “experimentado”. Si bien la descripción de Kramer para la identificación de las zonas de fijación de bilirrubina se encuentra establecida desde su descripción original, no existe información acerca de la validación metodológica de esta maniobra clínica.

### **Capacidad predictiva de las diferentes estrategias**

En la predicción de la hiperbilirrubinemia, el uso aislado de los factores de riesgo tiene un pobre rendimiento (Chou, Palmer et al. 2003). La evaluación mediante la determinación de Br sérica o BrTc en el primer día de vida parece tener la asociación en la predicción de hiperbilirrubinemia significativa (Newman, Liljestrang et al. 2005). Sin embargo, la correlación es más significativa cuando las determinaciones de Br sérica o BrTc se combinan con los factores de riesgo, especialmente en los casos con Br sérica elevada (Keren, Luan et al. 2008).

La comparación entre la estimación visual de la Br y la determinación de la BrTc con respecto a la hiperbilirrubinemia significativa, presentan intervalos de confianza muy amplios. Mediante la estimación visual, la presencia de ictericia en Zona de Kramer 1 o zona 2, descarta de manera confiable la presencia de hiperbilirrubinemia significativa; para el Minolta JM-102 con  $Br > 14.6$  mg/dL, mientras para el Bilichek con punto de corte de bilirrubina 11.1 mg/dL (Szabo, Wolf et al. 2004)

El egreso temprano de los neonatos nacidos a término o cercano a término es una práctica común debido a diferentes políticas o necesidades sociales o económicas. La hiperbilirrubinemia se ha señalado como la asociación más común entre el egreso temprano y la necesidad de readmisión hospitalaria; la ictericia severa complicada con kernícterus en algunos neonatos de término se ha reportado con mayor frecuencia. Por estas razones la detección de neonatos con bajo riesgo para hiperbilirrubinemia es un reto actual para todo neonatólogo. Sin embargo, la habilidad del médico y otros trabajadores de la salud para reconocer la ictericia clínicamente significativa y predecir la bilirrubinemia basado en la progresión cefalocaudal tiene limitaciones prácticas (American Academy of Pediatrics Subcommittee on 2004; De Luca, Jackson et al. 2009).

La elaboración de nomogramas de bilirrubinas séricas totales, basado en percentilas por horas de vida, es un recurso empleado para evaluar la habilidad para la predicción de la hiperbilirrubinemia significativa. Al comparar la concentración de bilirrubinas, con valor de corte de 6 mg/dL en las primeras 24 horas de vida, muestra la mayor sensibilidad diagnóstica (100%) para la predicción de hiperbilirrubinemia neonatal significativa hacia las 72 horas de vida neonatal. Tabla 12.

Las diferencias en las concentraciones séricas de bilirrubinas (expresadas en mg/dL), son estadísticamente significativas persisten en el seguimiento de los neonatos durante los primeros cinco días de vida, en la predicción de hiperbilirrubinemia significativa. Tabla 13.

Una estrategia es el tamiz previo al egreso del neonato con ictericia visible, mediante la determinación de bilirrubinas séricas; su impacto clínico se ha estimado en la predicción de los casos de hiperbilirrubinemia > 25 mg/dL con necesidad de exsanguinotransfusión

y limitar el reingreso hospitalario en neonatos con edad gestacional  $\geq$  a las 35 semanas de gestación (Kaplan, 2007 #51). Con esta estrategia de evaluación de 18079 recién nacidos, el 1.9 % requirió fototerapia y cuatro casos exsanguinotransfusión. De los 342 neonatos tratados con fototerapia en el 21.6 % se requirió la readmisión hospitalaria y el 42 % de ellos no presentar valores de ictericia evidente como para justificar la determinación de bilirrubinas previas a su egreso. Solamente un neonato excedió los valores de bilirrubina de 25 mg/dL, sin identificarse casos con kernícterus (Kaplan, 2007 #51).

En la evaluación de la capacidad diagnóstica, sensibilidad, especificidad, y valores predictivos cuando se realiza mediante la cuantificación de las bilirrubinas séricas totales, varía de acuerdo a la distribución percentilar (Romagnoli, 2012 #43). El valor predictivo negativo es constantemente alto, mientras que la especificidad en la predicción de hiperbilirrubinemia significativa es significativamente menor. Tabla 14.

En la práctica neonatológica actual es la determinación de bilirrubinas séricas totales antes del egreso hospitalario en estratos del recién nacido de alto, intermedio o bajo riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia significativa, se emplea el nomograma de Buthani (Bhutani, 1999 #44); aquí se propone en límite superior a la percentila 95 de la Br sérica por edad de vida. La designación de riesgo y los cambios subsecuentes de las BrS totales pueden ser fácilmente vigilados mediante este nomograma predictivo. Adicionalmente se puede comparar con las concentraciones de Br sérica total cuantificado por otros autores, que también emplean determinaciones horarias.

Dos reportes señalan que el reingreso de los neonatos por hiperbilirrubinemia, muestran que el 2.7 % y el 3.6 %, han mostrado que las concentraciones de Br sérica total se han ubicado en la zona de bajo riesgo de ictericia (por debajo del percentil 40), mientras que el 13.5-40 % se ubicaron en la zona de bajo a intermedio riesgo, con percentila 40-75 de bilirrubinas; estos resultados representan un riesgo significativo de resultados falso negativo (Slaughter, 2009 #45; Kaplan, 2007 #46). Las diferencias en las diferentes tasas de falsos negativos puede explicarse por las diferencias en la población estudiada, origen étnico, así como por factores genéticos y ambientales que afectan el curso de la hiperbilirrubinemia neonatal.

Una sola herramienta, escala o nomograma, no puede ser empleada de manera aislada como herramienta de predicción. La controversia principal que se ha señalado al nomograma de Butahi (Bhutani, 1999 #44) se refiere a la falta de validez externa y verificación de los datos mediante el seguimiento pediátrico o neonatal.

En la comparación del nomograma de Buthani (Bhutani, 1999 #44), obtenido mediante la recolección retrospectiva de datos, con otros nomogramas a partir de valores obtenidos de manera prospectiva de neonatos, independiente del desarrollo de ictericia, es un recurso que ha permitido validar estos resultados.

En la predicción de hiperbilirrubinemia significativa, la percentila 50 de bilirrubina sérica entre las 49-96 horas de vida, presenta sensibilidad del 100 %. Usando la percentila 75 entre las 24-48 horas, tiene sensibilidad del 88 % y sensibilidad del 95.7 % cuando se efectúa entre las 49-72 horas de vida. La comparación entre diferentes nomogramas, por ejemplo entre las 24 y 96 horas de vida, presentan diferencias cuando se emplea la

percentila 95 entre los nomogramas de Butahi y el nomograma italiano, pero el valor predictivo negativo permanecen constantemente altos. Tabla 15.

El tamiz universal en neonatos con ictericia visible mediante el empleo de la BrTc, ha sido evaluada bajo la medición de readmisión hospitalaria de neonatos con edad gestacional  $\geq 35$  semanas (Bromiker, 2012 #52).

En 25439 neonatos evaluados, 143 casos (0.1 %), fueron readmitidos por presentar hiperbilirrubinemia significativa ( $18.7 \pm 1.7$  mg/dL, a las  $125 \pm 54$  horas de vida). Los casos falso positivo en el tamiz de bilirrubinemia previo a su egreso ocurrió en 46 casos (32.2 %), de esos 6 neonatos (4.2 %) estuvieron en zona baja de ictericia (percentil  $\leq 40$ ) y 40 casos (28 %) en zona de riesgo intermedia-baja (percentil 41-75, riesgo relativo 7.62, IC 95 % 3.23-17.96). en los casos con zona de alto riesgo 76 neonatos (53.1 %) estuvieron en percentil 76-95 (riesgo relativo 25.321, IC 95 % 11.3-58.1) y 21 casos en zona de alto riesgo (percentil  $>95$ , riesgo relativo 27.78. IC 95 % 11.23-68.70). Estos resultados no apoyan la eficiencia de la práctica de efectuar la determinación de bilirrubinas séricas previas al egreso, especialmente cuando los neonatos se ubicaron en la zona de bajo riesgo, pues no eliminan la probabilidad de readmisión por hiperbilirrubinemia (Bromiker, 2012 #52).

La minería de datos es un área de reciente incorporación al análisis y toma de decisiones en medicina. Su aplicación proviene de los algoritmos empleados en la inteligencia artificial. Las bases de esta metodología en la minería de datos es la habilidad para identificar patrones y relaciones entre grandes cantidades de datos que

pueden mejorar la construcción de modelos que reúnan las tareas de asignar una etiqueta de clase a los datos o casos no etiquetados. Estas herramientas se han aplicado para mejorar el diagnóstico de la ictericia neonatal, contribuyendo a la reducción de los casos de ictericia neonatal en quienes se identifica equivocadamente el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal.

En el análisis comparativo de los diferentes métodos predictivos de acuerdo al resultado y la y la precisión predictiva tiene problemas particulares, especialmente por la diversidad de criterios para definir hiperbilirrubinemia significativa. Tabla 16.

Se han evaluado diversos modelos de predicción para evaluar la combinación de los resultados que permitan identificar a la combinación de variables asociadas a hiperbilirrubinemia significativa o a la necesidad de fototerapia (Ferreira, 2012 #38). Tabla 17.

Las evaluaciones iniciales de estos modelos de predicción, señalan que aquellos basados en árbol de decisión pueden tener mayor accesibilidad e interpretación, que los modelos de predicción cerrados.

El modelo perceptron multicapa presenta similar precisión en la identificación de hiperbilirrubinemia que lo reportado por Keren & Butahi, ABC de 0.84 vs 0.83, respectivamente. Sin embargo, debido a sus mejores resultados en precisión diagnóstica, el pediatra deberá evaluar su evaluación en la combinación de factores de riesgo y los niveles de Br reportados para el neonato; hecho que coincide con lo señalado por la AAP y por las recomendaciones de NICE.

En los modelos de regresión logística, los resultados con mayor precisión en la predicción es la combinación de BrTc a las 8-16 horas de vida y, BrTc a las 16-24 horas de vida, edad gestacional e incompatibilidad neonatal a grupo ABO.

### **Necesidad de determinación de bilirrubinas séricas.**

Una de las medidas de impacto en las diferentes metodologías para la estimación de la ictericia, mediante evaluación visual o con bilirrubinometría transcutánea, es la reducción de la necesidad de punción venosa para la cuantificación de las bilirrubinas séricas.

En la evaluación prospectiva y aleatoria de los neonatos (Mishra, 2009 #48) muestra la reducción de la necesidad de muestreo sanguíneo de Br séricas cuando se emplea BrTc, reducción del 34 % (IC 95 % 10-51 %) comparado con la evaluación visual de la progresión cefalocaudal de la ictericia 17.5 vs 26.4 %, riesgo relativo 0.66 (IC 95 % 0.49-0.90). La BrTc reduce la necesidad de la toma de Br sérica en una de cada 11 evaluaciones (Mishra, 2009 #49).

Estos resultados están fuertemente instituidos por la práctica de cada institución para la valuación visual de la progresión cefalocaudal de la ictericia. Cuando se realiza al menos cada 12 horas, se reduce la tasa de muestro para la determinación de Br séricas; este hecho es de impacto significativo en la actividad cotidiana de detección de ictericia (Mishra, 2009 #49).

### **Guías de práctica clínica.**

La redacción de las guías clínicas se basa en evidencia insuficiente para genera el grado de evidencia de primer nivel, lo que genera diferencias en las prácticas clínicas, particularmente el ver su incorporación en la evaluación rutinaria en las instituciones y sistemas de cuidado y atención del recién nacido (Woodgate, 2011 #54; Bratlid, 2011 #55; Editorial Board of Chinese Journal of, 2010 #56; Schwartz, 2011 #60).

Existe variabilidad en las estrategias, material e impacto de las diversas intervenciones educativas para la detección temprana de la ictericia por parte de la familia o los trabajadores de la salud, contenidas en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (Editorial Board of Chinese Journal of, 2010 #56; Russell, 2013 #57).

Aunque existen intervenciones con evidencia científica basadas en los buenos resultados de la mejor práctica clínica (Dani, 2011 #63), como es el caso de la identificación de los factores de riesgo, la modalidad de la evaluación de la ictericia o hiperbilirrubinemia previa al egreso hospitalario (Luna, 2009 #65); existen otros más que requieren validación dentro de cada contexto clínico como es el caso del criterio que define hiperbilirrubinemia significativa (Dani, 2011 #63) o los valores horarios de bilirrubina sérica o transcutánea, evaluación global en neonatos nacidos pretérmino (Van Imhoff, 2011 #62) o bien la medición de los impactos como reingreso hospitalario, mortalidad o encefalopatía relacionada con las secuelas neurológicas (Hansen, 2011 #59; Atkinson, 2011 #61; Alkalay, 2010 #64; Academy of Breastfeeding Medicine Protocol, 2010 #66).

### **Recomendaciones de los autores.**

La simple evaluación de la progresión cefalocaudal de la ictericia, no es útil para determinar la predicción de hiperbilirrubinemia neonatal significativa.

La combinación de identificación de los factores de riesgo, la concentración de bilirrubinas séricas totales ajustadas por edad en horas y edad gestacional, incluyendo el la determinación transcutánea de bilirrubinas séricas; todo ello incorporado en un sistema de atención oportuna y seguimiento neonatal, se constituyen como la evidencia científica actual más relevante.

Existen diferencias estadísticamente significativas con impacto clínico relevante en la comparación entre los diferentes nomogramas empleados para la predicción de hiperbilirrubinemia significativa (Romagnoli, 2012 #43).

La combinación de las diferentes metodologías se ha estado sometiendo a validación clínica en términos de su utilidad para el inicio y respuesta a fototerapia o evaluación previa a su egreso (Bhutani, Stark et al. 2013), con resultados variables. La combinación de BrTc y BrT, ajustada a la edad posnatal, combinada con otras variables clínicas podría predecir la necesidad posterior de uso de la fototerapia; por lo que esta práctica podría convertirse en una intervención altamente recomendable de su implementación (Bhutani, Stark et al. 2013).

El empleo de la detección cefalocaudal en la progresión de la ictericia, la consideración de factores de riesgo y el empleo de un nomograma de bilirrubinas (por ejemplo transcutánea), ofrece la mejor capacidad de predicción de la hiperbilirrubinemia significativa.

Desde la descripción original de Kramer, fue señalado que la aparición cefalocaudal de la ictericia tiene un valor estimativo en la concentración inicial de bilirrubinas séricas; sin

embargo, muestra un pobre valor predictivo en el desarrollo de hiperbilirrubinemia significativa.

Queda por establecer la capacidad predictiva de la progresión cefalocaudal de la ictericia para el desarrollo de hiperbilirrubinemia clínicamente significativa, en presencia de un adecuado control de las variables confusoras dependientes de la lectura interobservador.

Si bien la descripción de Kramer para la identificación de las zonas de fijación de bilirrubina se encuentra establecidas desde su descripción original, se encuentra un nicho de oportunidad efectuar la validación metodológica de esta maniobra clínica.

En vista del retardo en las intervenciones favorables del neonato y la falta de acceso a medidas de tratamiento, cada comunidad o centro de atención en salud deberá suscribir la carga de salud local para las familias y neonatos con ictericia; las prioridades necesarias para facilitar el acceso a la educación de las familias para implementar un adecuado sistema de vigilancia, detección temprana y tratamiento de la ictericia; la educación y entrenamiento del personal de salud que atiende a recién nacidos para detectar y tratar la ictericia (Woodgate, 2011 #54).

Tabla 1. Valores de bilirrubina indirecta (mg/dL) y la zona de fijación (Kramer 1969)

Zona dérmica	Descripción	Neonatos de término			Neonatos de pretérmino		
		n	Promedio (1ds)	Amplitud	n	Promedio (1ds)	Amplitud
1	Cabeza y cuello	13	5.9 ± 0.3	4.3-7.8	2	...	4.1-7.5
2	Tronco hasta el ombligo	49	8.9 ± 1.7	5.4-12.2	14	9.4 ± 1.9	5.6-12.1
3	Ombligo a rodillas	52	11.8 ± 1.8	8.1-16.5	8	11.4 ± 2.3	7.1-14.8
4	Brazo y antebrazo, Rodillas a tobillos	45	15.0 ± 1.7	11.1-18.8	24	13.3 ± 2.1	9.3-18.4
5	Palmas de las manos, plantas de los pies	29	...	15.0-18.0	34	...	>10.5

Diagrama 1. Búsqueda de la información

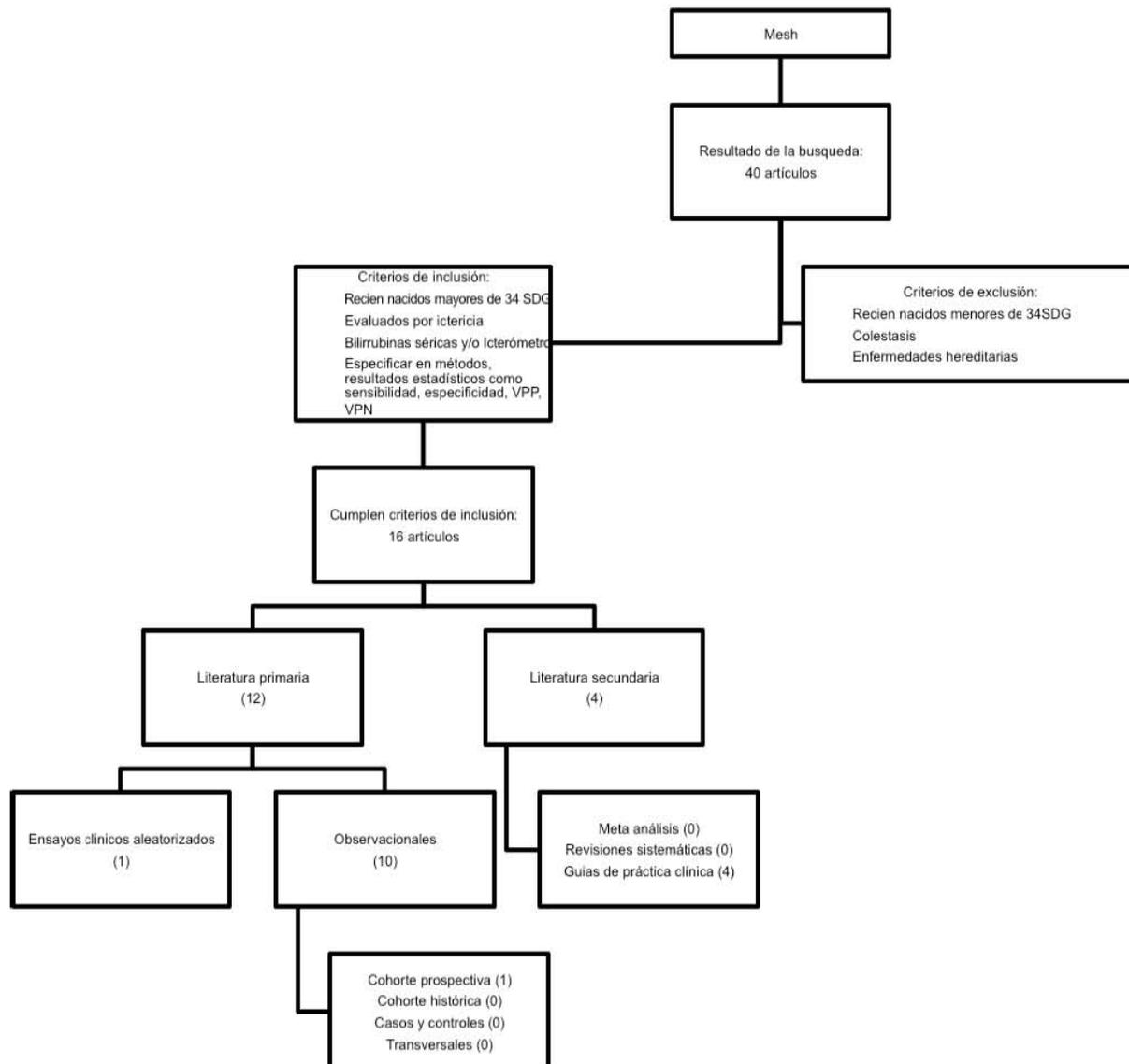




Tabla 3. Estimación de sensibilidad y especificidad diagnóstica en la comparación de métodos: Ictericia vs Icterómetro.

Autor, año	Pacientes (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
De Luca 2008	517	98.5	75.3
Lozano 2009	65	95.8	70.6
Knupfer 2001	135	78.0	72.5
Ho 2006	77	100	78
TOTAL	1055	93.07	74.1

Tabla 4. Estimación de valor predictivo positivo y negativo diagnóstico en la comparación de métodos: Ictericia vs Icterómetro.

Autor, año	Pacientes (n)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Knupfer 2001	135	60.8	85.8
Ebbesen 2002	261	26.0	100
Total	396	43.4	92.9

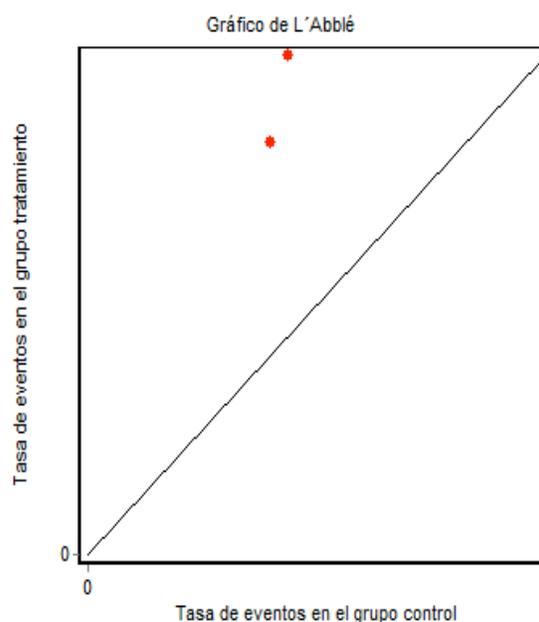
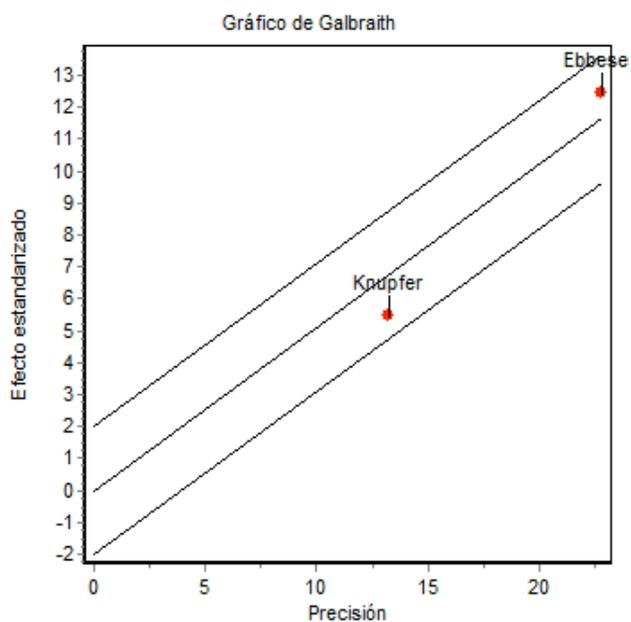
**Meta-análisis 1: Diferencia de riesgos comparando la evaluación de la progresión cefalocaudal de la ictericia vs icterómetro en el desarrollo de hiperbilirrubinemia neonatal significativa.**

**PRUEBA DE HETEROGENEIDAD**

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's

Estadístico Q (Ji-cuadrado)	gl	Valor p
2.3124	1	0.1283

Estadísticos de heterogeneidad	Estimador
Varianza entre estudios	0.0050
Varianza intra-estudios	0.0029
Coefficiente RI entre estudios)	0.6353 (Prop. de varianza total debida a la varianza entre estudios)
Coef. variación entre estudios	0.1387

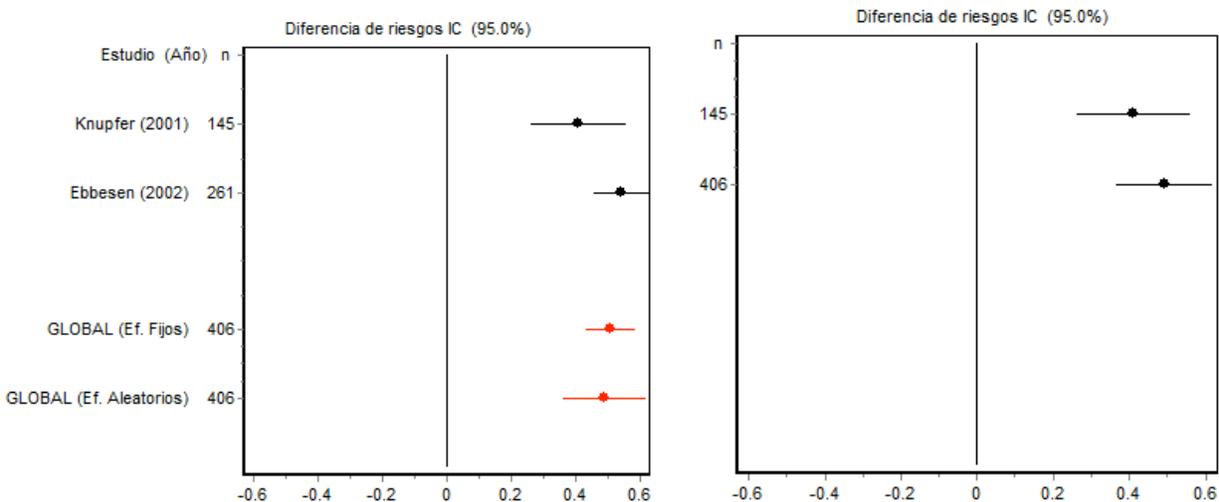


## RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS

Estudio	Año	n	d	IC (95.0%)	(%) E. fijos	E. aleat.
Knupfer	2001	145	0.4105	0.2625	0.5585	25.1640
Ebbesen	2002	261	0.5433	0.4574	0.6291	74.8360
Efectos fijos		406	0.5099	0.4356	0.5841	
Efectos aleatorios		406	0.4912	0.3641	0.6182	

## FOREST PLOT

## METANÁLISIS ACUMULADO (Efectos aleatorios)



Sesgo de publicación

Prueba de Begg

Estadístico Z Valor p

-----  
0.0000-----  
1.0000

Tabla 5. Estimación de sensibilidad y especificidad diagnóstica en la comparación de métodos: Icterómetro vs Bilirrubinas séricas.

Autor, año	Pacientes (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Madlon–Kay 2001	164	100	85
Stevenson 2001	1370	76	60
De Luca 2008	517	93.2	35.5
Bhutani 2000	490	100	88.1
Atkinson 2003	48819	94.5	89.1
Engle 2005	121	100	34
Barko 2006	120	96	82
Webster 2006	405	89	54
Karon 2008	146	95	63
TOTAL	52152	93.74	65.63

Tabla 6. Estimación de valor predictivo positivo y negativo diagnóstico en la comparación de métodos: Icterómetro vs Bilirrubinas séricas.

Autor, año	Pacientes (n)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Bhutani 2000	490	32.86	100
Engle 2005	121	58	100
Barko 2006	120	58	99
Webster 2006	405	10	99
TOTAL	1136	39.71	99.5

Tabla 7. Distribución de valores de BrTc y estimación visual por zona de riesgo de Buthani (Henríquez, 2011 #47)

Zona de riesgo	Bilirrubina visual		BrTc	
	Casos	%	Casos	%
A	58	47.2	62	50.4
B	47	38.2	29	23.6
C	9	7.3	15	12.2
D	9	7.3	17	13.8

Tabla 8. Estimación de sensibilidad y especificidad diagnóstica en la comparación de métodos: ictericia vs bilirrubinas séricas.

Autor, año	Pacientes (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Madlon–Kay 2001	164	100	85
Stevenson 2001	1370	76.7	50.8
Hatzenbuenhler 2006	976	50	88.5
TOTAL	2510	75.56	74.76

Tabla 9. Estimación de valor predictivo positivo y negativo diagnóstico en la comparación de métodos: Ictericia vs Bilirrubinas séricas.

Autor, año	Pacientes (n)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
Stevenson 2001	1370	13.0	85.8
TOTAL	1370	13.0	85.8

**Meta-análisis 2: Diferencia de riesgos comparando la evaluación de la progresión cefalocaudal del icterómetro vs de la determinación de bilirrubinas séricas en la predicción de hiperbilirrubinemia neonatal significativa.**

**PRUEBA DE HETEROGENEIDAD**

Prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's

Estadístico Q (Ji-cuadrado)      gl      Valor p

-----  
485.6969                      -----  
3      0.0000

Estadísticos de heterogeneidad      Estimador

-----  
Varianza entre estudios

0.1651

Varianza intra-estudios

0.0009

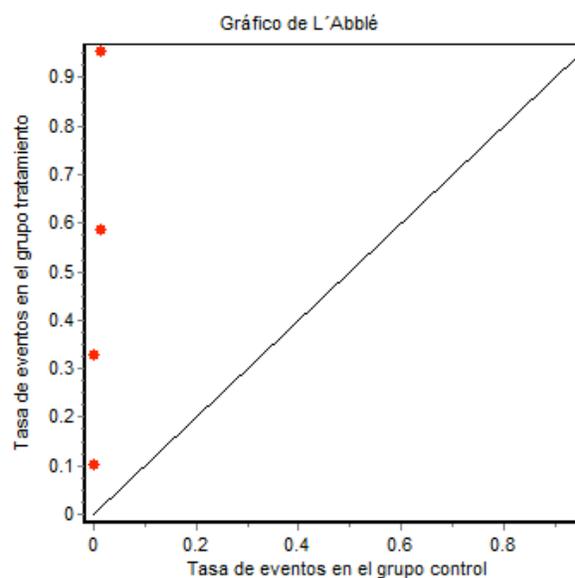
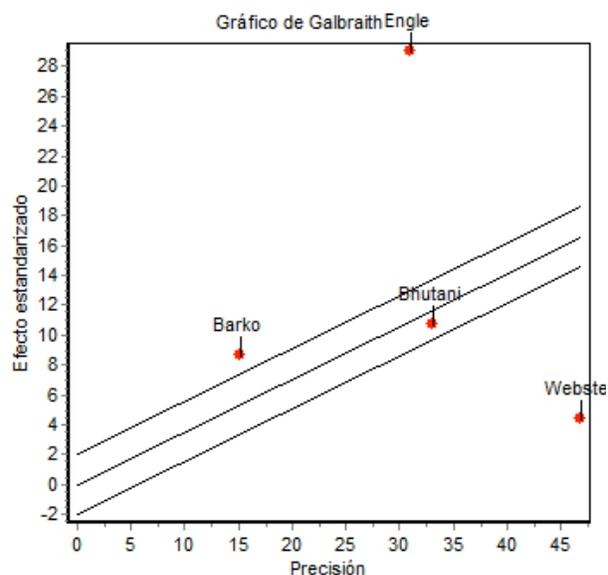
Coeficiente RI

0.9946 (Prop. de varianza total debida a la

varianza entre estudios)

Coef. variación entre estudios

1.1498

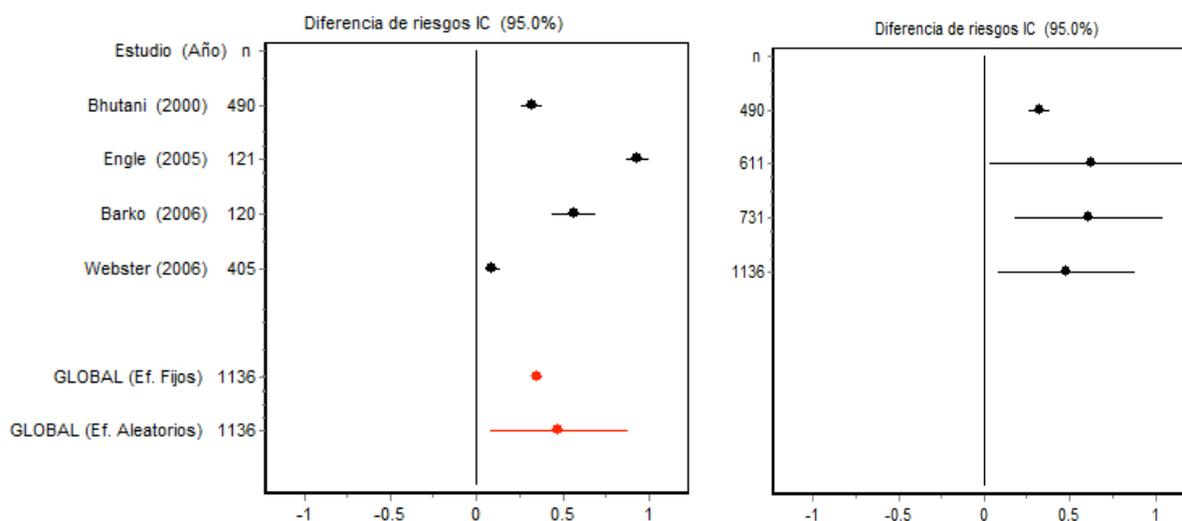


## RESULTADOS INDIVIDUALES Y COMBINADOS

Estudio	Año	n	d	IC(95.0%)	Efectos (%)	
					E. fijos	E. aleat.
Bhutani	2000	490	0.3224	0.2632	0.3817	24.3742 25.1137
Engle	2005	121	0.9342	0.8710	0.9974	21.4308 25.0947
Barko	2006	120	0.5667	0.4378	0.6955	5.1531 24.6082
Webster	2006	405	0.0926	0.0508	0.1343	49.0419 25.1834
Efectos fijos		1136	0.3534	0.3241	0.3826	
Efectos aleatorios		1136	0.4782	0.0780	0.8783	

## FOREST PLOT

## META-ANÁLISIS ACUMULADO(Efectos aleatorios)



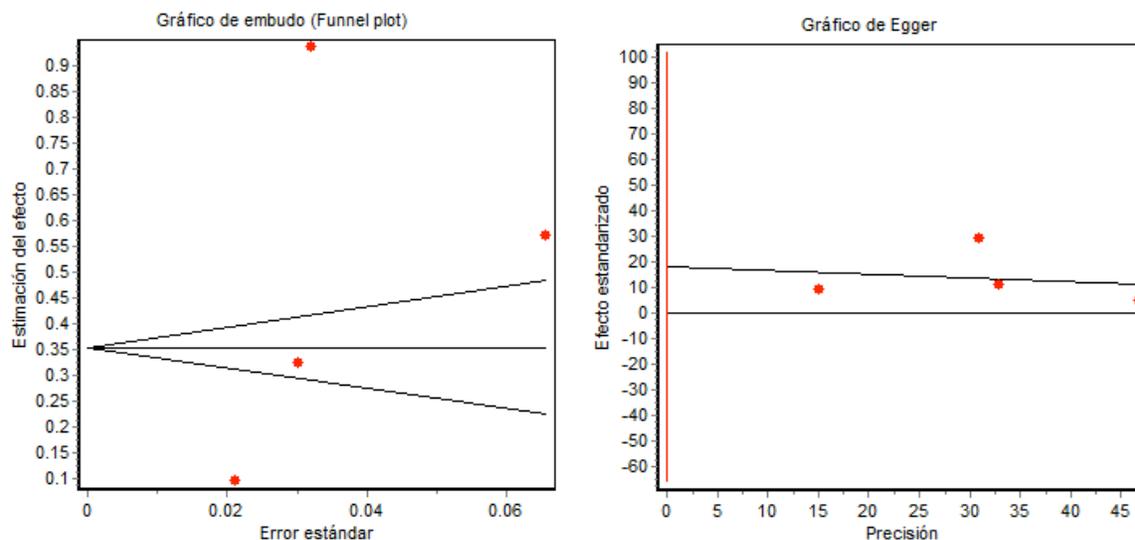
## SESGO DE PUBLICACIÓN

Prueba de Begg  
Estadístico Z Valor p

-----  
1.0190      0.3082

Prueba de Egger  
Estadístico t    gl    Valor p

-----  
0.9081      2      0.4597



## ANALISIS DE SENSIBILIDAD

## MODELO EFECTOS ALEATORIOS

Estudio omitido	Año	n	d	IC(95.0%)		Cambio relativo (%)
				L. Inferior	L. Superior	
Bhutani	2000	646	0.530	-0.0779	1.1393	10.99
Engle	2005	1015	0.3199	0.0902	0.5497	-33.09
Barko	2006	1016	0.4493	-0.0323	0.9310	-6.03
Webster	2006	731	0.6080	0.1783	1.0377	27.15
GLOBAL		1136	0.4782	0.0780	0.8783	

## Gráfico de influencia

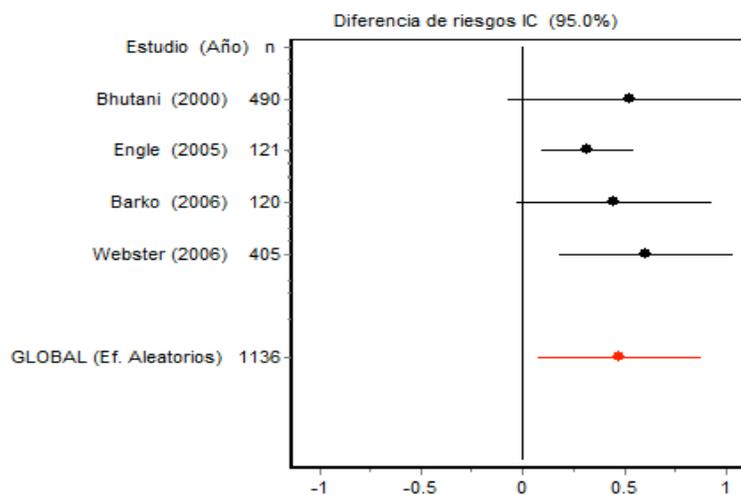


Tabla 10. Comparación entre la identificación visual de la ictericia y estándar de referencia.

Autor	Grupos de estudio	Estándar de referencia	Asociación estadística
Acosta-Torres(Acosta-Torres, Torres-Espina et al. 2012)	Neonatos de origen Caucásico, indígenas Wayùn y afroamericanos	BrS  Muestra de sangre venosa	Análisis de regresión-correlación.  Al 3er. Día de VEU, con BrS 12.0 mg/dL ( $\pm 3.4$ ), el 62.8 % de los RN presentaron ictericia en Z3.  Sin diferencias en etnicidad

BrS: Bilirrubina total sérica. RN. Recién nacidos. VEU: vida extrauterina. Z1-5: zonas de fijación dérmica de la bilirrubina en la Escala de Kramer

Tabla 11. Diferencias intraobservador en la estimación de la progresión cefalocaudal de ictérica.

Autor Diseño	Objetivo	Tipo de neonatos	Intervención	Medias de resultado	Resultados
Karen 2009 (Keren, Tremont et al. 2009). Cohorte	Determinar la precisión de la evaluación visual previa al egreso para estimar la concentración de Br y predecir hiperbilirrubin emia significativa	Término y Pos término	Enfermeras usando la escala de Kramer	Color de la piel.  Correlación entre grado de ictericia y Br  Precisión predictiva de ictericia en neonatos que desarrollarán hiperbilirrubine mia significativa.	Negros vs no negros: Spearman's rho =0.45 y 0.55, p=0.13. Correlación débil entre RN <38 semanas (rho = 0.29) comparada con RN ≥ 38 semanas, rho=0.53, p=0.05.  Pobre predicción (c- statistic = 0.65), pero la ausencia de ictericia tiene alta sensibilidad y valor predictivo negativo (95 y 99 %%), para descartar hiperbilirrubine mia significativa
Szabo 2004 (Szabo, Wolf et al. 2004)	Comparar la predicción de hiperbilirrubin emia VS estimación visual vs BrTc	Término	Médicos y Enfermeras	Visual Minolta JM- 102 Bilicheck	R2: 0.740. CCI 0.67 (1.5 zonas) R2 0.900. CCI: 0.93 (0.89- 0.97). R2 0.900 CCI: 0.88 (0.26-150)

Bauer 2008	Estimar la confiabilidad de la evaluación visual para detectar hiperbilirrubinemia significativa	Término y cercanos a término	neonatólogos enfermeras	Br totales vs Evaluación visual (media, ds y amplitud)	6.7+/-2.9 (0.4-18.2 mg/dL) 6.6+/-3.2 (0.0-17.2 mg/dL) Correlación de Pearson r=0.752, P < .0001. Baja concordancia (0.615) con valores de BrS en zona de alto riesgo. ABC=0.825, para Brs en zona de alto riesgo. ABC 0.638 con egreso temprano < 36 horas ABC =0.613 en prematuro tardío amplia variación interobservador (Kappa, 0.363).
---------------	--	------------------------------	-------------------------	--	---

CCI: coeficiente correlación intraclass e IC 95 % mg/dL. ABC: área bajo la curva.

Tabla 12. Bilirrubinas séricas en las primeras 24 horas de vida y predicción de hiperbilirrubinemia (Alpay, 2000 #50)

Bilirrubinas (mg/dL)	Br pico <20 mg/dL en >72 horas de vida (n)	Necesidad de fototerapia (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
<6	292	0	100	60	6.7	100
>6	192	4.8				

Tabla 13. Valores de bilirrubina en los primeros cinco días de vida y desarrollo de hiperbilirrubinemia (Alpay, 2000 #50)

Bilirrubinemia	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Significativa (n 60)	7.17 ±1.57 (6.76-7.58)	10.95 ±1.78 (10.42-11.35)	13.7 ±0.81 (13.31-14.14)	18.86±1.79 (18.14-19.58)	18.75±1.94 (18.06-19.44)
No significativa (n 438)	5.04±1.79 (4..87-5.22)	7.75±2.41 (7.62-8.08)	10.09±1.13 (9.79-10.38)	11.37±2.82 (10.91-11.83)	12.46±2.03 (11.95-12.97)

Todos los casos con diferencia significativa  $p < 0.01$

Tabla 14. Capacidad diagnóstica en la distribución percentilar de las bilirrubinas séricas totales en la predicción de hiperbilirrubinemia significativa (Romagnoli, Tiberi et al. 2012).

Edad (horas) percentilas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
24-48				
<50	96.0	57.6	8.4	99.7
<75	88.0	77.3	13.5	99.4
<90	48.0	92.9	21.4	97.8
49-72				
<50	100	64.1	5.9	100
<75	95.7	83.9	11.8	99.9
<90	73.9	95.1	25.4	99.4
73-96				
<50	100	69.0	4.6	100
<75	100	87.6	10.8	100
<90	85.7	95.5	22.2	99.8

Tabla 15. Comparación en la capacidad predictiva entre el nomograma italiano (Romagnoli, Tiberi et al. 2012) y nomograma de Buthani (Bhutani, 1999 #44) en la concentración de bilirrubinas séricas.

Edad (horas) percentilas	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
24-96				
<40 Buthani	98.2	63.6	6.6	99.9
<50 Italiano	98.2	63.3	6.5	99.9
<75 Buthani	80.0	88.1	14.9	99.4
<75 Buthani	92.7	82.8	12.3	99.8

Tabla 16. Comparación en la precisión de las estrategias de evaluación de riesgo de Hiperbilirrubinemia (Ferreira, Oliveira et al. 2012).

Modelo	Resultado predictivo	Área bajo la curva ABC (IC 95 %)
Factores de riesgo		
Chou, 2003	Indicaciones para fototerapia	0.69 (no reportada)
Chou, 2003	BrT > 20 mg/dL	0.79 (no reportada)
Karen, 2005	BrT > percentil 95	0.71 (0.66-0.76)
Newmanm 2005	BrT > 20 mg/dL	0.69 (no reportada)
Newmanm 2005	BrT > 25 mg/dL	0.83 (0.77-0.89)
BrT previo al egreso		
Karen, 2005	BrT > percentil 95	0.83 (0.80-0.86)
Newmanm 2005	BrT > 20 mg/dL	0.79 (0.77-0.81)
Newmanm 2005	BrT > 25 mg/dL	0.83 (0.77-0.89)
BrT y factores de riesgo		
Newmanm 2005	BrT > 20 mg/dL	0.86 (0.84-0.88)

BrT: bilirrubina sérica total.

Tabla 17. Resultados en la comparación de diferentes algoritmos en la predicción diagnóstica con sensibilidad y especificidad del 90% en la predicción de la necesidad de fototerapia

Algoritmo	Factores de riesgo			BrTc			Factores de riesgo y BrTc		
	ABC	IC 95 %	Esp	ABC	IC 95 %	Esp	ABC	IC 95 %	Esp
WEKA J48	0.47	0.42-0.52	0.09	0.79	0.74-0.84	0.43	0.75	0.70-0.80	0.33
Simple CART	0.46	0.41-0.51	0.10	0.76	0.71-0.81	0.42	0.77	0.72-0.82	0.41
Naive Bayes	0.72	0.67-0.77	0.38	0.82	0.77-0.87	0.54	0.88	0.84-0.92	0.56
Bayes net	0.74	0.69-0.79	0.42	0.73	0.68-0.78	0.35	0.87	0.83-0.91	0.60
Peceptron multicapa	0.70	0.65-0.75	0.35	0.84	0.80-0.88	0.53	0.81	0.76-0.86	0.50
SMO	0.53	0.48-0.58	0.15	0.50	0.45-0.55	0.12	0.72	0.67-0.77	0.54
RLS	0.72	0.67-0.77	0.39	0.80	0.75-0.85	0.41	0.89	0.85-0.93	0.56

ABC: área bajo la curva. IC 95: intervalo de confianza del 95 %. Esp: especificidad.

BrTc: determinación transcutánea de bilirrubinas a las 24 horas de vida. SMO:

sequential minimal optimization. RLS: regresión logística simple.

ID	AÑO	DISEÑO	(n)	Selección de pacientes	Tipo de pacientes SDG	Objetivo	Evaluidor	intervención
11343502	2001	Ensayo clínico	164	Con ictericia	Menores de 2 días de vida	Comparar tres métodos de evaluación de la ictericia.	enfermeras	icterómetro ingram
11803421	2001	Cohorte	1370	1998–1999	Recien nacido de término	Determinar monóxido de carbono (CO) corregido para el ambiente de CO al final de la espiración (ETCOc), como una sola medición o en combinación con la bilirrubina total en suero (STB) mediciones, pueden predecir el desarrollo de la hiperbilirrubinemia en los primeros 7 días de vida.	personal de salud	(Hitachi 917 analizador de espectrofotometría [Roche-Diagnostics, Tokyo, Japan], bilirrubinómetro Unistat [Reichert Jung, Vienna, Austria])
19102050	2008	Observacional	517	Recien nacidos de termino	>37	Determinar la utilidad de la evaluación visual de la ictericia comparada con bilirrubina sérica y bilirrubina transcutánea	enfermería	Bilicheck TM
10920173	2000	Prospectivo	490	2 servicios se evaluaron	35–42 sdg 2000–5665 g	Comparar la efectividad de la bilirrubina transcutánea (no invasiva) vs la bilirrubina sérica	médicos y enfermería	BiliCheck (SpectRx Inc, Norcross)

11952010	2002	Prospectivo	261	UCIN 1999–2000	>35	Medición de bilirrubina transcutánea y bilirrubina sérica en 3 grupos de diferentes edades gestacionales	médicos y enfermeras	BiliCheck (SpectRx, Norcross, GA, USA)
12728109	2003	Retrospectivo	48819	1995–1996	>37	El propósito de este estudio fue examinar el apego a la guía la de atención médica, Bilirrubinas séricas comparado con icterómetro	médicos y enfermeras	Bilicheck TM
15908989	2005	Prospectivo	121	Septiembre 2002–noviembre 2003 todos los nacimientos	35–41	Determinar como predice el bilirrubinómetro comparado con bilirrubinas séricas en hiperbilirrubinemia	médicos y enfermeras	Bilirrubinómetro Minolta JM-103
16407962	2006	Prospectivo	120	Enero a junio 2005	35–42	Evaluar bilirrubinas séricas así como por medio de icterómetro	médicos y enfermeras	BiliCheckt (SpectRx, Inc, Norcross, GA)
16651290	2006	Cohorte	101272	2001 a 2002 y 2003 a 2004	>35	Determinar bilirrubina sérica o trascutanea a todo paciente recién nacido antes del egreso	enfermeras	BiliChek; SpectRx Inc, Norcross, GA
11323451	2006	Prospectivo	405	<48 h 49 a 72 h	Todos los recién nacidos de término	Ictericia con la progresión cefalocaudal y bilirrubinas séricas	enfermeras, médicos	
19019777	2008	Prospectivo	146	Agosto 2006 a julio 2007	Todos los recién nacidos de término	Evaluación del bilicheck con bilirrubinas séricas para predecir hiperbilirrubinemia	médicos y enfermeras	Bilicheck MD
20357808	2010	Prospectivo	976	Septiembre 2004 a marzo 2005	Recién nacidos con ictericia menores de 60 días	evaluación clínica de la ictericia comparada con bilirrubina sérica	médicos	

**Base de datos**

## **Bibliografía**

- Acosta-Torres, S. M., M. T. Torres-Espina, et al. (2012). "[Usefulness of the Kramer's index in the diagnosis of hyperbilirubinemia of the newborn]." Invest Clin **53**(2): 148-156.
- Ahlfors, C. E. and A. E. Parker (2010). "Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborns with jaundice." Pediatrics **126**(3): e639-643.
- Ahlfors, C. E., R. P. Wennberg, et al. (2009). "Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice." Clin Chem **55**(7): 1288-1299.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on, H. (2004). "Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation." Pediatrics **114**(1): 297-316.
- Bhutani, V. K., A. R. Stark, et al. (2013). "Predischage screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy." J Pediatr **162**(3): 477-482 e471.
- Chou, S. C., R. H. Palmer, et al. (2003). "Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model." Pediatrics **112**(6 Pt 1): 1264-1273.
- De Luca, D., G. L. Jackson, et al. (2009). "Transcutaneous bilirubin nomograms: a systematic review of population differences and analysis of bilirubin kinetics." Arch Pediatr Adolesc Med **163**(11): 1054-1059.
- Economics, I. o. H. (2013). "Transcutaneous Bilirubinometry for the Screening of Hyperbilirubinemia in Neonates  $\geq 35$  Weeks' Gestation." Edmonton AB: Institute of Health Economics.

- Ferreira, D., A. Oliveira, et al. (2012). "Applying data mining techniques to improve diagnosis in neonatal jaundice." BMC Med Inform Decis Mak **12**: 143.
- Ip, S., M. Chung, et al. (2004). "An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia." Pediatrics **114**(1): e130-153.
- Keren, R., X. Luan, et al. (2008). "A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants." Pediatrics **121**(1): e170-179.
- Keren, R., K. Tremont, et al. (2009). "Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **94**(5): F317-322.
- Knudsen, A. and F. Ebbesen (1997). "Cephalocaudal progression of jaundice in newborns admitted to neonatal intensive care units." Biol Neonate **71**(6): 357-361.
- Kramer, L. I. (1969). "Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn." Am J Dis Child **118**(3): 454-458.
- Newman, T. B., P. Liljestrand, et al. (2005). "Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns." Arch Pediatr Adolesc Med **159**(2): 113-119.
- Okada, H., T. Kusaka, et al. (2012). "Influence of bilirubin photoisomers on unbound bilirubin measurement in clinical settings." Ann Clin Biochem **49**(Pt 6): 595-599.
- Purcell, N. and P. J. Beeby (2009). "The influence of skin temperature and skin perfusion on the cephalocaudal progression of jaundice in newborns." J Paediatr Child Health **45**(10): 582-586.

Romagnoli, C., E. Tiberi, et al. (2012). "Development and validation of serum bilirubin nomogram to predict the absence of risk for severe hyperbilirubinaemia before discharge: a prospective, multicenter study." Ital J Pediatr **38**: 6.

Szabo, P., M. Wolf, et al. (2004). "Detection of hyperbilirubinaemia in jaundiced full-term neonates by eye or by bilirubinometer?" Eur J Pediatr **163**(12): 722-727.