



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES INTERLOMAS**

**VALIDACIÓN DEL USO DE BILIRRUBINÓMETRO
TRANSCUTÁNEO PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE
HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS.
ESTUDIO MONOCÉNTRICO EN PACIENTES
MEXICANOS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEONATOLOGIA

P R E S E N T A:

RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANÁN

**DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL ÁNGELES INTERLOMAS.**

TUTOR DE TESIS

DAVID OLDAK SKVIRSKY

ASESOR METODOLÓGICO

ANA CATALINA ALVAREZ ELÍAS

CIUDAD DE MEXICO. AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE NEONATOLOGÍA

DR RICARDO GUILLERMO GUERRERO KANÁN

TUTOR DE TESIS:
DR. DAVID OLDAK SKVIRSKY

ASESOR METODOLÓICO
DRA. ANA CATALINA ALVAREZ ELÍAS.

INDICE

Tabla de contenido

	Pag
- Resumen	4
- Introducción.....	5
- Marco teórico.....	7
o Epidemiología y problema asociado a hiperbilirrubinemia	
o Bilirrubina; metabolismo y características bioquímicas	
o Patogénesis y etiología de hiperbilirrubinemia no conjugada en neonatos	
o Mecanismos de daño neurológico inducido por bilirrubinas	
o Evaluación de hiperbilirrubinemia y prevención de kernicterus	
o Bilirrubinometría transcutánea en la evaluación de hiperbilirrubinemia	
o Eficacia de la bilirrubinometría transcutánea	
o Eficacia del bilirrubinómetro transcutáneo Bilicare [™]	
- Planteamiento del problema	20
- Justificación.....	20
- Objetivo Principal.....	20
- Preguntas de Investigación.....	21
- Hipótesis e hipótesis alterna.....	21
- Metodología y Diseño	21
- Selección y tamaño de muestra.....	23
- Análisis Estadístico.....	23
- Cronograma de Actividades.....	23
- Conflicto de Interés	24
- Consideraciones Éticas.	24
- Resultados	25
- Discusión	31
- Conclusiones	33
- Referencias Bibliográficas	34
- Anexo 1	
- Anexo 2	

RESUMEN

Introducción: La ictericia es causa frecuente de hospitalización en neonatos. El objetivo principal fue establecer la correlación entre bilirrubinometría transcutánea con el medidor transcutáneo BiliCare de Natus y bilirrubina sérica con el método, y su utilidad para identificar requerimiento de fototerapia.

Materiales y Métodos: Es un estudio descriptivo de correlación.

Incluyó neonatos con realización de bilirrubinometría transcutánea y bilirrubina sérica. Se calculan índices de correlación de Pearson para el promedio de la medición de ambos pabellones auriculares y el método de colorimetría enzimática con sal de diazonio. Se obtienen mediciones de desempeño de la prueba, con sensibilidad y especificidad para detectar niveles séricos mayores al percentil 75 de Bhutani o necesidad de fototerapia con las guías NICE 2010.

Resultados: Se incluyeron 57 Neonatos, con bilirrubinometría transcutáneos, Se tomaron 87 muestras de bilirrubina sérica, (mediana: 9.75 ± 3.75 mg/dl). Los índices de correlación de Pearson fueron para pacientes pretérmino de 0.96, Pretérmino tardío 0.968, término 0.903

Utilizando puntos de corte establecidos, para determinar niveles por encima de la percentil 75 y/o la necesidad de fototerapia, se obtuvieron, sensibilidad del 94 y 92% y especificidad del 97% y 81%

Con un valor predictivo positivo de 89 y 69% y valor predictivo negativo > 95% en ambos casos.

Discusión: Las mediciones transcutáneos se correlacionaron bien con la séricas con índices de correlación muy elevados con respecto a otros aparatos y con lo reportado en la literatura coincidimos en su eficacia. Sin embargo, se descartaron muestras tomadas con fototerapia por que no se realizaron de manera protocolizada y eran aleatorias. Las sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica es importante mencionar es mayor para detectar en el normograma de Bhutani pacientes de alto riesgo que en las guías NICE la necesidad e fototerapia pero con un alto confiabilidad.

Conclusión: Las mediciones transcutáneos, hubieran detectado la mayoría de infantes que requirieron fototerapia, confirmando la utilidad como método no invasivo en la práctica clínica.

Palabras Clave: Ictericia neonatal, bilirrubinometría transcutánea, hiperbilirubinometria.

VALIDACIÓN DEL USO DE BILIRRUBINÓMETRO TRANSCUTÁNEO PARA LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE HIPERBILIRRUBINEMIA EN RECIÉN NACIDOS. ESTUDIO MONOCÉNTRICO EN PACIENTES MEXICANOS

INTRODUCCIÓN

La ictericia representa una condición que requiere de evaluación médica, siendo en algunos países la causa más frecuente de reingreso hospitalario en etapa neonatal. Se estima que se presenta en 60% de los pacientes nacidos a término y en 80 % de pacientes menores de 36 semanas de gestación, durante la primera semana de vida. ⁽¹⁾

A pesar de que la hiperbilirrubinemia neonatal se considera un estado fisiológico inocuo, y transitorio en la mayoría de los recién nacidos, hay casos en los que el neonato puede desarrollar una encefalopatía hiperbilirrubinémica (kernicterus) causando un daño irreversible a nivel de sistema nervioso central. Por lo tanto, es imperativo tener una manera objetiva, que nos permita monitorizar, detectar, y categorizar a los pacientes con el fin de prevenir complicaciones mediante la instauración de un tratamiento temprano, además de prevenir gastos económicos y sociales por reingreso hospitalarios, y evitar exponer al paciente sano a los riesgos de estar en una en un hospital y a la toma de muestras. ⁽²⁾

El método que actualmente se utiliza y es el estándar de oro, es la determinación de los niveles de bilirrubina total en suero (BTS), obtenida por punción venosa, y es el método utilizado en la mayor parte de las guías clínicas de evaluación y tratamiento, al estratificar a los pacientes en normogramas específicos de acuerdo al riesgo y a la edad gestacional siendo esta estrategia a través de los años de gran utilidad en prevenir la encefalopatía hiperbilirrubinémica y sus secuelas. Sin embargo, continúa siendo un método invasivo que representa dolor y estrés al neonato, además de que se requiere de un mínimo de 0.4ml de sangre o el equivalente a 0.2 ml de suero para una medición única, incrementando el riesgo de bacteriemia, osteomielitis, e infección en el sitio de punción y en mediciones repetitivas puede aumentar el riesgo de anemia. ⁽³⁻⁴⁾

Una de las alternativas a este método es la bilirrubinometría transcutánea, que representa un método no invasivo, instantáneo e indoloro, sin complicaciones en el neonato descritas. Desde 1980 en que se creó y validó este tipo de aparato capaz de estimar la bilirrubina transcutánea, basado en el método de espectrofotometría, que hace referencia a la absorbancia de luz por la bilirrubina que es directamente proporcional a su concentración en el tejido subcutáneo ⁽⁵⁾; se han creado diferentes tipos de medidores en los que se han hecho importantes ajustes, ya que existen

otros cromóforos cutáneos (ejemplo, melanina, hemoglobina); que han incrementado su eficacia.

Esta segunda generación de bilirrubinómetros ha permitido crear métodos de screening lo suficientemente válidos y eficaces para detectar pacientes de alto riesgo, iniciar tratamientos de manera temprana, y disminuir el riesgo de readmisión hospitalaria, así como ha permitido disminuir el número de muestras de sangre. ⁽⁶⁾

Seleccionamos al bilirrubinómetro BiliCare de Natus ya que ha demostrado un alto coeficiente de correlación por arriba de 0.90 con significancia estadística de ($p < 0.001$) en dos estudios previos ⁽⁷⁻⁸⁾ que, aunque son muestras pequeñas y que ninguno de estos se ha realizado en población mexicana ofrece ventajas como la ausencia de consumibles, y la tecnología LED que es actualmente en el mercado el único con éstas características. Además el demostrar la eficacia en nuestra población, y comprobar la utilidad en pacientes en los que ya se inició tratamiento con fototerapia, nos permitirá estimar el beneficio sobre el costo de este método de medición para la creación una estrategia de screening que nos ayudará a identificar pacientes con alto riesgo, ofrecer un seguimiento adecuado, y prevenir la neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia así como los riesgos relacionados con la toma de muestra, y así mejorar la calidad de atención en el recién nacido.

Desconocemos si el peso al nacimiento, horas de vida, y edad gestacional al nacimiento interfieren con la validez de la medición, y con los resultados obtenidos. Pretendemos establecer la correlación de los resultados obtenidos con la bilirrubinometría transcutánea comparada con los niveles de la bilirrubina sérica central en recién nacidos a término o cercanos de término y pretérmino sanos con diagnóstico clínico de ictericia. En forma adicional se determinará la utilidad de la BTc para identificar el requerimiento temprano de fototerapia.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA Y PROBLEMA ASOCIADO A HIPERBILIRRUBINEMIA.

Desde que se empezó a administrar la inmunoglobulina para antígeno Rh (D) a las madres que tenían Rh negativo a finales de los años 60, la incidencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido (RN) ha disminuido dramáticamente, y con ello la incidencia de neurotoxicidad inducida por bilirrubina.⁽¹²⁾ A pesar de las medidas preventivas y las medidas terapéuticas tempranas todavía se siguen describiendo casos reportados de esta patología en otras condiciones principalmente hemolisis (esferocitosis hereditaria, deficiencia de piruvato cinasa, deficiencia de 6 fosfato deshidrogenasa) en pacientes prematuros, y en pacientes sanos de término y pretérmino tardíos alimentados al seno materno exclusivos sobre todo en su presentación temprana (<7 días). Otra de las causas principalmente de que estos casos se sigan presentando es la disminución de la hospitalización post nacimiento y el egreso temprano que impide al clínico la evaluación integral en las primeras 48 horas de vida del paciente. ⁽¹³⁾

Publicaciones recientes sobre la incidencia estimada de “Kernicterus” en países desarrollados estiman en rango de 1 en 30,000 (Sgro et al 2006) hasta 1 en 100,000 (Manning et al 2006) y se reportan una mayor frecuencia en pacientes pretérmino , y en pacientes nacidos en países en vías de desarrollo donde puede representar un problema endémico por ejemplo en Nigeria donde hasta el 3 % de los ingresos hospitalarios tienen evidencia de encefalopatía inducida por bilirrubina. ⁽¹³⁾

Sin embargo, a nivel mundial, se ha detectado un resurgimiento del kernicterus. En Europa y Estados Unidos (USA) se estima una incidencia de 1:50.000 a 1:100.000. ⁽¹³⁾ El alta precoz, la falta de advertencia a los padres del riesgo de la hiperbilirrubinemia y la ausencia de control por personal de salud, se mencionan como causas de la reaparición de esta patología.

En una revisión sistemática reciente de 19 artículos que mostraban una población muy heterogénea la presencia de alteraciones auditivas evaluadas con emisiones otacústicas en pacientes con hiperbilirrubinemia moderada < 20mg/dl se reportó alteraciones en una primera evaluación a los 7 días desde 13.2 hasta 83% de alteraciones , cuando se realizaron el mismo estudio a los 3 meses se encuentra alteraciones hasta en un 14.7%, y se encontró una evidente correlación entre los niveles y la edad gestacional al nacimiento del paciente. ⁽¹⁴⁾

BILIRRUBINA; METABOLISMO Y CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS:

La bilirrubina es un compuesto biológico potencialmente tóxico derivado del catabolismo del grupo heme que se encuentra en la hemoglobina (80% aproximadamente) mioglobina, citocromo, catalasa, peroxidasa y triptófano (20%); es un ácido débil de color amarillo y que es producida en mayor cantidad en el paciente recién nacido (RN) por aumento de su producción y por la disminución en la eliminación principalmente a nivel hepático.⁽¹⁵⁾ Este compuesto existe y se produce de manera continua, principalmente proveniente del recambio eritrocitario diario.

A nivel fetal la excreción está dada principalmente por la membrana fetoplacentaria, y metabolizada y excretada en el hígado materno lo que explica que los valores fetales y los maternos sean tan similares.

Dado que el grupo heme es parte integral del transporte de electrones dependiente de oxígeno que se encuentra en las mitocondrias y los citocromos microsomales todas las células pueden ser capaces de producir bilirrubina. Cuando la hemoglobina es catabolizada, la porción proteínica globina puede ser usada nuevamente como tal o bajo la forma de sus aminoácidos constituyentes. El hierro del grupo heme entra a la fuente común de hierro para también ser reutilizado. La heme oxigenasa es una enzima presente en el bazo, el principal sitio de recambio y lo que hace es que degrada el grupo heme en los macrófagos, abriendo el anillo tetrapirrólico para dar origen a una molécula lineal de 4 anillos pirrólicos llamada biliverdina, además de hierro libre (se oxida el Fe^{2+} a Fe^{3+}) y CO (monóxido de carbono).⁽¹⁶⁾ La heme oxigenasa -1 (HO-1) o también conocida como la proteína de choque térmico -32 (Heat shock protein - 32) es la isoforma inducible por su sustrato, y por la acción de gene HO-1 que en el neonato se debe el exceso del grupo heme y la presencia de radicales libres y que da lugar a la sobre expresión inducida da lugar a un aumento de la conversión a biliverdina. ⁽¹⁷⁾ También se encuentra presente en el tejido cerebral, hígado, pulmón e hígado.

La biliverdina es luego reducida vía por la enzima biliverdina reductasa dependiente de NADPH en el citosol celular para conversión a bilirrubina. Se calcula que 1 g de hemoglobina rinde 34 mg de bilirrubina. La formación diaria de bilirrubina en el ser humano adulto es aproximadamente de 250-350 mg; situación que en el neonato es mayor hasta 8 veces.

Una vez formada la bilirrubina en el sistema retículo endotelial, o en las células hepáticas es transportada principalmente por difusión pasiva mediante su unión reversible albumina en su forma no conjugada o indirecta (por la manera de medirse) que es principalmente hidrofóbica y se une en 2 sitios de alta afinidad y una de baja, y puede aparecer en su forma no unida a albumina en concentraciones muy bajas (<5.9ng/dl). Normalmente la porción unida albumina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, esta porción libre puede incrementarse en caso de que la concentración de bilirrubina sea muy elevada; esto es que sobrepase

su equivalencia molar en plasma (aproximadamente cuando tienen concentraciones 25-35mg/dl), en caso de hipoalbuminemia o presencia de sustancias y factores que desplazan o debilitan la unión de la bilirrubina con la albúmina como es el caso de lípidos intravenosos, medicamentos como ceftriaxona, trimetropim , acidosis, hipercalcemia.

La albumina transporta a través de las fenestraciones en los sinusoides hepáticos a través del espacio de Disse, y la captación de la bilirrubina por las células del parénquima hepático esta mediada por receptores específicos (alfa 2 glutatión S transferasa GSTA-2 y el transportador orgánico de polipéptidos 1 - OATP1B1) del polo sinusoidal del hepatocito. Ya en la célula hepática, el hepatocito toma la bilirrubina y la une a proteínas (ligandinas & proteínas y-z) para ser transportada al retículo endoplásmico. ⁽¹⁶⁾

La conjugación es el proceso en el cual se aumenta la solubilidad en agua o polaridad de la bilirrubina para el transporte canalicular hacia la bilis. Principalmente (80%) se conjuga con ácido glucurónico formándose monoglucoronido o diglucuronido de bilirrubina por acción de la enzima UDP- glucuronil transferasa (UDPGT-1). En baja proporción se forma sulfato de bilirrubina (20%). Se obtiene así la llamada bilirrubina conjugada o directa que se caracteriza por ser soluble en agua y no difundir a través de las membranas celulares. Bajo condiciones fisiológicas toda la bilirrubina secretada en la bilis se encuentra conjugada. El gen que mantiene la conjugación hepática de la bilirrubina se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2 (2q37) que codifica mediante un mismo promotor está bien descrito que actividad de la disfofoglucoronato -glucuronosil transferasa (UGT1A1) ⁽¹⁸⁾ es más baja en los primeros días de vida y que su actividad es inducible y puede verse afectada por mutaciones puntuales y polimorfismos bien descritos. El principal estímulo fisiológico para aumentar su actividad son los niveles séricos de bilirrubina. Puede ser estimulada por tratamiento farmacológico con fenobarbital.

La bilirrubina directa tomada por los lisosomas y el aparato de Golgi es sacada activamente hacia los canalículos biliares mediante el sistema multisistémico de transporte orgánico anionico (C-MOAT) ⁽¹⁶⁾ a la vesícula biliar y luego al intestino delgado. Por acción de las bacterias intestinales y por enzimas tipo β glucuronidasa puede desconjugarse y reabsorberse y es llevada a través de la circulación enterohepática hacia el hígado, para su nueva captación y conjugación. Por circulación enterohepática, la mayor parte (90%) vuelve al hígado y reinicia el circuito hacia al intestino. El 10% se excreta por orina ya que llega al riñón por la circulación general y filtra a través del glomérulo renal. A medida que se desarrolla la flora bacteriana se incrementa la formación de los urobilinógenos fecales ya que en el intestino además se puede transformar en urobilinógeno y se eliminarse por heces como estercobilinógeno.

PATOGENESIS Y ETIOLOGIA DE HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA EN NEONATOS.

La ictericia en un contexto clínico indica la presencia de bilirrubina en tejidos fuera de la circulación, y se encuentra en tejidos como la piel entre otros. ⁽²⁰⁾ Por lo que el balance en el paciente recién nacido entre la eliminación y la producción de la bilirrubina es lo que determina el grado de hiperbilirrubinemia, por lo que, conociendo los pasos principales en el metabolismo de la bilirrubina, y sabiendo las características particulares que tienen los pacientes recién nacidos como parte de su adaptación y cambios fisiológicos se puede inferir que esta alteración metabólica se explica por:

- a) Incremento de la producción de bilirrubinas:
 - a. Considerando que la principal fuente de grupo heme es la destrucción eritrocitaria, el paciente neonatal tiene hematocritos más elevados, además de una vida media del eritrocito menor a la del adulto.
 - b. Hay un incremento de la producción de heme oxidasa en los tejidos y el sistema reticuloendotelial.
 - c. En casos donde existen anticuerpos maternos contra antígenos eritrocitarios específicos como en el caso de enfermedad hemolítica del recién nacido.
 - d. Defectos congénitos de la membrana del eritrocito principalmente esferocitosis hereditaria, (estomatocitosis, eliptocitosis) .
 - e. Defectos enzimáticos del metabolismo eritrocitario principalmente deficiencia de 6 fosfato deshidrogenasa (deficiencia de piruvato cinasa, y porfiria eritropoyetica)
 - f. Causas de destrucción eritrocitaria secundarias (neocitólisis, sepsis, y situaciones de estrés oxidativo) ⁽²¹⁾
 - g. Policitemia, secuestro esplénico, y destrucción en sitios específicos (cefalohematoma)

- b) Disminución del metabolismo y la conjugación:
 - a) Una de los cambios adaptativos de la vida extrauterino es el aumento en la producción de la enzima UGT1A1, se estima que la actividad de la UGT es del 1% en comparación de los pacientes adultos, y que puede retrasarse su expresión hasta la semana 14. ⁽¹⁹⁾
 - b) Defectos principalmente en la enzima UGT1A1 (número de repeticiones de timina-adenina) que pueden presentarse con variaciones en la expresión de polimorfismos de la enzima de acuerdo con la etnia del paciente.
 - c) Síndrome de Crigler-Najjar tipo I y II principalmente se caracterizan por ausencia o disminución de la actividad de la enzima UGT1 A1 por lo que los pacientes presentan un cuadro de ictericia progresiva

con hiperbilirrubinemia progresiva, y su transmisión es autosómica recesiva.

- d) Síndrome Gilbert es la alteración enzimática más frecuente y se debe a una mutación en la región del promotor del gen de la UGT1 A1 con la consecuente disminución de la conjugación de la bilirrubina incrementado los niveles séricos y se presenta principalmente en pacientes alimentados con leche humana principalmente y situaciones que limiten la actividad hepática (ayuno, medicamentos principalmente) ⁽²²⁾
 - e) Polimorfismo OATP -2 Existe un estudio en pacientes Taiwaneses, variantes y polimorfismos de los transportadores orgánicos anionico (OATP-2) que se ha asociado a hiperbilirrubinemia severa y transitoria. ⁽²³⁾
 - f) Enfermedades sistémicas asociadas principalmente por disminución de la expresión enzimática a nivel hepático principalmente hipotiroidismo, galactosemia, y diabetes materna.
- c) Circulación enterohepática incrementada
- a. La causa más frecuente de este fenómeno es la alimentación exclusiva con leche humana, que en última instancia es una alteración “fisiológica” y que persiste regularmente después de la quinta semana de vida. Y con niveles séricos de BTS por encima de 5mg/dl. Se asocia principalmente a un factor presente en la leche humana que incrementa la absorción de bilirrubina a nivel intestinal. El más mencionado en la literatura es la beta glucuronidasa y su función principal es la desconjugación, de la bilirrubina a nivel intestinal con la absorción y se estima que hasta en 40% de las mujeres que están lactando puede encontrarse niveles altos de esta enzima. ⁽²⁴⁾
 - b. Debe diferenciarse de la forma temprana de ictericia e hiperbilirrubinemia asociada a la leche materna que aparece en pacientes deshidratados y es por alimentación subóptima y pérdida excesiva de peso en la primera semana de vida. ⁽²⁵⁾
 - c. Obstrucción intestinal, alteraciones de la motilidad, obstrucciones anatómicas. Está bien establecido que entre más proximal sea la obstrucción mayor absorción de bilirrubina (estenosis pilórica la ictericia ocurre hasta en 25% de los casos)
 - d. Ayuno prolongado

MECANISMOS DE DAÑO NEUROLÓGICO INDUCIDO POR BILIRRUBINAS.

El enfoque clínico que se le da a la hiperbilirrubinemia deriva del riesgo de ser una sustancia neurotóxica, que está íntimamente relacionada con los niveles séricos. El kernicterus, también conocido como encefalopatía por bilirrubina, fue descrito por primera vez en 1904 por Schomrl. ⁽²³⁾

La solubilidad característica de la bilirrubina no conjugada, predominante en el RN, permite su difusión en membranas lipídicas intactas, como la barrera hematoencefálica. Y esta es directamente proporcional a la concentración de bilirrubina no conjugada y principalmente su fracción libre (no unida a albumina) .⁽²⁶⁾

En estudios animales se ha demostrado que la bilirrubina no conjugada difunde a través de las membranas celulares y la barrera hematoencefálica (BHE) y que esta no es removida por los mecanismos principales que son bombas de eflujo de aniones orgánicos. Por lo que la exposición en agudo a las células principalmente neuronas puede resultar en estrés oxidativo y disminución de la proliferación neuronal, además produce la degeneración presináptica en las sinapsis glutamérgicas centrales. Con la consecuente inducción de apoptosis y muerte celular ⁽²⁷⁾

Además, la administración de bilirrubina resulta en la disminución de la densidad celular y la pérdida selectiva de las fibras de mielina en el VIII par craneal. Otra de las observaciones principales es la secreción de marcadores inflamatorios a nivel local, lo que contribuye a que incremente la permeabilidad de la BHE y la entrada consecuente de la bilirrubina. ⁽²⁸⁾

En otros estudios animales (ratas) se introdujo el concepto de la desregulación del homeostasis del calcio intracelular, como mecanismo de daño, mediante la disminución de la expresión de proteínas fijadoras de calcio en las células afectadas, y que puede ser un marcador de neurotoxicidad de alta sensibilidad, ya que esto resulta en células cultivadas del sistema troncal coclear en hipercitabilidad y consecuente daño excitotóxico. ⁽²⁹⁾ Por lo que la pérdida auditiva no se debe a un daño directo sobre la cóclea si no que está relacionado al daño celular al núcleo del tronco que al dañarse no produce los factores de transcripción necesarios para el desarrollo y mantenimiento de la función coclear normal.⁽³⁰⁾

El daño agudo o encefalopatía aguda neonatal por bilirrubina define un síndrome que resulta de la disfunción progresiva debida a la predilección de la toxicidad en las neuronas más que en las células de la glía y que principalmente se manifiesta por disfunción del globo pálido, núcleo subtalámico, y otras áreas principalmente del tálamo, sustancia negra, núcleos cerebelares y afectación de pares craneales (VI, III, VIII) ⁽³¹⁾ y esta forma aguda de daño se presenta en tres fases

Fase I: la fase inicial es reversible, se manifiesta con disminución de la actividad motora, letargia, hipotonía, mala succión y llanto agudo. Sin tratamiento se llega a la fase intermedia.

Fase II: Se caracteriza por la profundización del compromiso de conciencia (estupor), hipertensión, fiebre además de rigidez muscular en las cuatro extremidades, ocasionalmente se pueden presentar crisis convulsivas.

Fase III: Se caracteriza por pérdida del estado de conciencia y con tono fluctuante, hipo-hipertensión (opistótonos y retrocolis), trastornos de la mirada, convulsiones y

apnea. Algunos autores marcan la presencia de opistotonos como marcador de daño irreversible.

Se estima que las fases intermedia y avanzada tienen un 10% de mortalidad y un 70% de riesgo de evolución a kernícterus. ⁽³³⁾

El kernícterus o daño crónico inducido por hiperbilirrubinemia se caracteriza por parálisis cerebral extrapiramidal, hipoacusia sensorioneural, trastornos de la mirada y displasia del esmalte dental derivado de la toxicidad celular inducida por bilirrubina. Además del kernícterus se menciona un fenotipo patológico conocido como “disfunción neurológica inducida por bilirrubina”, que describe discapacidades sutiles del neurodesarrollo sin los hallazgos clásicos del kernícterus, que después de una cuidadosa evaluación, se atribuyen a la toxicidad por bilirrubina. ⁽³⁴⁾

En la Resonancia Magnética (RM) cerebral se objetiva la existencia de un aumento de señal simétrico en secuencias ponderadas en T1, FLAIR y leve hiperseñal en secuencias T2 turbo, a nivel de ambos núcleos palidales y regiones subtalámicas. El patrón de mielinización del resto de estructuras supra e infratentoriales es acorde a la edad del paciente. Otras regiones afectadas son el cerebelo (células de Purkinje, vermis), el núcleo dentado, regiones hipocámpales los núcleos cocleares, oculomotores y tronco cerebral. Las lesiones presentan evolutividad y cambian según el desarrollo cerebral.

EVALUACION DE HIPERBILIRRUBINEMIA Y PREVENCION DE KERNICTERUS:

Todos los neonatos tienen una concentración mayor de bilirrubina total en suero o plasma mayor a 1mg/dl (17.1micromol/L) que es el límite alto dentro del rango de normalidad del adulto. Conforme incrementa esta concentración se produce ictericia que es la tinción amarillenta en la piel, mucosas y escleras. El verdadero problema radica en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica lo que predispone a que la porción libre de bilirrubina no conjugada pueda cruzar y depositarse de manera patológica en algunas porciones del sistema nervioso central e inducir a una disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND, Bilirubin induced neurologic dysfunction) por lo que es importante establecer el rango de seguridad y definir un estado fisiológico para considerar el tratamiento oportuno en pacientes que se encuentran en un estado patológico.

DEFINICIONES OPERATIVAS ⁽¹⁻²⁾:

- a) Hiperbilirrubinemia neonatal en pacientes > 35 semanas de gestacional es definida como el valor de bilirrubina por encima de 95% o de 12.7mg/dl de acuerdo con el nomograma de Bhutani.
- b) Hiperbilirrubinemia neonatal severa es definida como la medición sérica de bilirrubina total de > 25mg/dl. Está asociada con riesgo incrementado de disfunción neurológica inducida por bilirrubina (BIND Bilirubin induced neurologic dysfunction)

- c) Encefalopatía aguda hiperbilirrubinémica (EAH) se utiliza para describir cualquier alteración neurológica en el contexto de hiperbilirrubinemia y BIND
- d) Kernicterus Encefalopatía crónica inducida por bilirrubina y secuelas permanentes de BIND.

El inicio de la evaluación de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría y las guías NICE (United Kingdom's National Institute of Health and Clinical Excellence) es que a todas las embarazadas les sea realizado la tipificación de su grupo sanguíneo que incluya la búsqueda de anticuerpos isoimunes irregulares. Si el grupo de la madre no se conoce, o es 0 o Rh negativo, se debe determinar el grupo del niño y realizar prueba de Coombs. Los niños de madres con grupo sanguíneo 0 corren el doble de riesgo de requerir tratamiento por hiperbilirrubinemia que los niños de madres del grupo sanguíneo A, y 5-10 veces mayor riesgo de exanguinotransfusión. La causa más frecuente de necesidad de exanguinotransfusión es la incompatibilidad AB0 entre la madre y el niño. ⁽³⁶⁾ El grupo sanguíneo O en la madre se debe considerar para ser un factor de riesgo independiente para el niño

Todos los recién nacidos deben ser evaluados en busca de ictericia. Aunque tradicionalmente se ha utilizado la distribución e intensidad de la ictericia como indicador de la concentración sanguínea de bilirrubina, recientes estudios clínicos han observado una pobre correlación entre la estimación visual y los niveles sanguíneos, por lo que la recomendación actual es que cualquier grado de ictericia debe ser comprobado mediante medición sérica (BST) o transcutánea de bilirrubina (BTc). El mejor método documentado para determinar el riesgo del hiperbilirrubinemia subsecuente es medir el BST o BTc y trazar los resultados sobre un nomograma

La cifra de bilirrubina debe ser interpretada en relación con la edad del niño en horas. Las gráficas de Bhutani et al de 1999 ⁽²⁾ han demostrado su eficacia para predecir el desarrollo de hiperbilirrubinemia severa en la primera semana de vida. Por lo que se diseñó nomograma representando la cuantificación de las concentraciones de bilirrubina según la edad del recién nacido en horas, estos investigadores crearon percentiles que se definieron en:

Zona de bajo riesgo: ubicada por debajo del percentil 40. Ningún niño ubicado en dicha zona desarrolló hiperbilirrubinemia significativa en el seguimiento.

Zona de riesgo intermedio bajo: ubicada entre los percentil 40 y 75. Sólo el 2,2% de los niños llegó a la zona de alto riesgo en el seguimiento.

Zona de riesgo intermedio alto: ubicada entre los percentil 76 y 95. El 12,9% llegó a la zona de alto riesgo.

Zona de alto riesgo: ubicada por encima del percentil 95. El 39,5% de los niños se mantuvieron en la zona de alto riesgo.

Un valor de bilirrubina en las zonas de riesgo bajo o intermedio-bajo en un recién nacido, sin ningún factor de riesgo epidemiológico, prácticamente elimina el riesgo de que se presente hiperbilirrubinemia grave en los días siguientes, mientras que los niños que muestran valores en las zonas de riesgo moderado-alto o alto precisan seguimiento estrecho o inicio de tratamiento precoz. Por tanto, estas gráficas son una guía sencilla y eficaz para el manejo de los niños de riesgo ⁽²⁾.

Una forma adicional de mejorar el potencial predictivo de las gráficas de Bhutani es utilizar la medición del monóxido de carbono en el aire espirado. Esta medida refleja la tasa de producción de bilirrubina e identifica por tanto a los niños con riesgo elevado de hiperbilirrubinemia, especialmente la debida a hemólisis o a defectos de conjugación. ⁽³⁷⁾

La valoración del riesgo de hiperbilirrubinemia debe incluir la búsqueda y reconocimiento de los factores de riesgo asociados a esta condición, pues su presencia modifica o matiza la actitud terapéutica. Entre éstos, hay que prestar especial atención a los niños de edad gestacional límite, entre 35 y 37 semanas, pues tienen más probabilidades de experimentar una pérdida excesiva de peso por una ingesta insuficiente, de ictericia intensa y prolongada y de daño neurológico asociado a bilirrubina.

Índice de riesgo niveles totales de bilirrubina en suero ⁽³⁶⁾ : Se desarrolló un índice para predecir los niveles totales de BTS de 25 mg/dL o más, en pacientes que no presentaban ictericia temprana, basado en alimentación exclusiva al pecho, edad gestacional, contusiones, edad materna \geq de 25 años, sexo del neonato, presencia de cefalohematoma y raza. El índice en base a factores de riesgo clínicos fue perceptiblemente mejor para predecir hiperbilirrubinemia comparada con una determinación temprana de BST.

Los principales factores de riesgo identificados son ⁽¹⁾:

- a) Incompatibilidad AB0: Los RN con incompatibilidad AB0 con títulos maternos de anti-A o del anti-B de IgG \geq 512X, los niveles de bilirrubina de cordón \geq 4 mg/dl o prueba de Coombs directo del positivo de la sangre de cordón representan una categoría del “alto riesgo”, y deben ser hospitalizados para evaluación frecuente y la terapia apropiada. La fototerapia profiláctica está asociada a una reducción significativa de TSB en las primeras 48 horas de la vida. Las ventajas clínicas de esta estrategia no han podido ser probadas. ⁽³⁷⁾
- b) Incompatibilidad D (Rh): Es la causa más frecuente de ictericia neonatal no fisiológica y en el 97% de los casos se debe a isosensibilización para el antígeno Rh D. Un alto título materno de anticuerpos anti-Di \geq 64 se asocia a un riesgo elevado de hiperbilirrubinemia severa para los recién nacidos. La administración profiláctica de inmunoglobulina Anti-D, ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y como consecuencia disminuyeron los RN ictéricos por este motivo.

- c) Deficiencia de G6PD: Se debe investigar deficiencia de G6PD en RN con hiperbilirrubinemia significativo, porque puede desarrollar un aumento repentino en el BST. Además, éstos niños requerirán intervención a niveles más bajos de BST. Se debe tener en cuenta que la hemólisis puede elevar los niveles de G6PD, de modo que un nivel normal en un RN no descarta la deficiencia de G6PD, y debieran pedirse nuevos controles a los 3 meses.
- d) Otros Factores de riesgo: Alimentación a pecho. Mayor pérdida de peso (más de 5%) en la primera semana. Sexo masculino. Edad gestacional < 35 semanas. Diabetes materna con hijo macrosómico, Hematomas. Raza Oriental.

La clave de la prevención del desarrollo de kernicterus en pacientes pretérmino y de término son principalmente: ⁽²⁷⁾

- a) Evaluar el riesgo de desarrollo de hiperbilirrubinemia
- b) Seguimiento y tiempo suficiencia de hospitalización para la evaluación clínica
- c) Iniciar de manera efectiva y a tiempo el tratamiento de la hiperbilirrubinemia con fototerapia y exanguinotransfusión.

La real utilidad de las guías publicadas tanto de la Academia Americana de Pediatría y las guías NICE (United Kingdom's National Institute of Health and Clinical Excellence) así como los normograma Bhutani son el establecimiento temprano de la terapia adecuada para prevenir la subsecuente encefalopatía. La hiperbilirrubinemia grave (≥ 20 mg/dl) debe ser tratada de inmediato. La agresividad con que esto se lleve a cabo dependerá de las características del niño, de su situación clínica y de los factores de riesgo concomitantes. ^(1,2,34,35)

BILIRRUBINOMETRÍA TRANSCUTÁNEA EN LA EVALUACIÓN DE HIPERBILIRRUBINEMIA:

El bilirrubinómetro transcutáneo es un tipo de instrumento no mide la bilirrubina circulante, sino más bien la cantidad del pigmento que se ha movido desde el suero hasta el tejido. Si esto representa la cantidad de bilirrubina que está disponible para desplazarse hacia el tejido neuronal, este método podría ofrecer una mejor información que aquella provista por la medición de BST en lo que concierne al riesgo de impregnación neurológica, aunque esto todavía no está demostrado. ⁽³⁾

La bilirrubinometría transcutánea fue inicialmente introducida en Japón en 1980 ⁽⁵⁾ como un método de tamizaje para el diagnóstico de la ictericia neonatal. En la últimas dos décadas se desarrolló la bilirrubinometría transcutánea como un método no invasivo, seguro, no doloroso de la estimación de la bilirrubina total reportando resultados instantáneos. Los antiguos bilirrubinómetros se basaban en la medición de la luz reflejada por la piel mediante el uso de dos longitudes de onda y proveía un índice numérico. ⁽⁴¹⁾ La exactitud de la estimación era limitada por el efecto de la pigmentación de la piel. En años recientes una nueva generación de bilirrubinómetros transcutáneos se desarrolló con modelos que tienen un

microespectrofotómetro que determina la densidad óptica de la bilirrubina y la diferencia de los demás componentes cutáneos.

Los bilirrubinómetros transcutáneos aportan datos obtenidos en forma no invasiva ofrecen un valor estimado de la BST, pues se han encontrado estrecha correlación entre las determinaciones de BTc y de BST en diferentes grupos raciales ⁽⁴⁰⁾

Sin embargo la determinación de BTc no es un sustituto de la BST pero puede ser muy útil, debido a que el objetivo es evitar que una BTS significativamente alta sea pasado por alto, (de acuerdo con la edad del neonato en horas y otros factores de riesgo), y se ha estimado datos actuales que sus valores corresponden a alrededor de 2 a 3 mg/dl inferiores a la bilirrubina sérica, especialmente en niveles inferiores a 15mg/dl. En algunos centros evalúan al lactante a través de BTc y obtiene una BST siempre que la BTc sea mayor al percentil 75. ⁽⁴²⁾

En los últimos años se han diseñado varios aparatos que miden la bilirrubina a través de la piel; los más estudiados, el Minolta/Hill-Room Air Shields Transcutaneous Jaundice Meter-103 y el BiliCheck™, han mostrado una buena correlación con los valores séricos de bilirrubina y son útiles como método de cribado. ⁽⁴³⁾ El mejor lugar para hacer la medición es la zona media del esternón, que es una zona habitualmente cubierta. La medición en la cara puede ser menos fiable si el niño ha estado expuesto a la luz del día.

EFICACIA DE LA BILIRRUBINOMETRIA TRANSCUTANEA

Son diferentes estudios los que comparan su eficacia como prueba diagnóstica para la identificación de pacientes de riesgo sin embargo estos resultados varían de acuerdo a la población, el tipo de instrumento, y la exposición previa a fototerapia tanto terapéutica como luz de día.

Un estudio realizado en Tailandia comparo dos bilirrubinómetros transcutáneos: el Minolta, y el Spectrx con un total de 154 mediciones a diferentes edades postnatales (desde la 19 hasta las 160 horas), los coeficientes de correlación entre ambos aparatos respecto a la medición de la bilirrubina sérica fueron significativos y similares: 0,80 y 0,82 respectivamente. A un nivel de bilirrubina sérica mayor de 15 mg/dl ambos instrumentos obtuvieron sensibilidades del 100%. La operación de los instrumentos se describió como simple y no complicada. De igual manera están descritos estudios en población china en los que también comparan estos bilirrubinómetros donde se logró establecer que son comparables. ⁽⁴⁷⁾

En noviembre del 2006, se publicó un nuevo estudio sobre el uso del bilirrubinómetro Minolta en recién nacidos de la China completando 997 muestras, las cuales fueron tomadas en su mayoría en recién nacidos a término o cercanos al término. En este estudio se obtuvo un coeficiente de correlación de 0,83 ($p < 0,001$). Utilizando el percentil 75 del normograma de Bhutani de zonas de riesgo de ictericia

se podrían identificar todos los casos con una sensibilidad y valor predictivo negativo del 100%.⁽⁴⁵⁾

Boo y colaboradores describieron un estudio realizado en Malasia, en el cual se incluyeron 345 recién nacidos ictericos de término y definieron que si se usan valores limítrofes predeterminados con sensibilidad y especificidad razonable puede ser una medida útil para identificar infantes con niveles de bilirrubinas patológicos que requieran toma de muestra sanguínea, admisión hospitalaria y tratamiento.⁽⁴²⁾

Por otra parte, en un estudio publicado en el 2004, Maisels y colaboradores evaluaron un nuevo bilirrubinómetro transcutáneo en diferentes grupos poblacionales (blancos, negros, Hispánicos, indios/Pakistanés y asiáticos) demostrando que tenía una buena correlación con el nivel sérico de bilirrubinas. Cabe resaltar que en los recién nacidos negros los valores de bilirrubina sérica estaban por encima de los reportes del bilirrubinómetro (3 mg/dl en el 17,4 % de los infantes negros).⁽⁴⁷⁾

En el trabajo de Grabenhenrich y colaboradores compararon las mediciones de bilirrubina total y transcutánea (utilizaron un bilirrubinómetro JM-103) previo, durante y posterior al tratamiento con fototerapia, en la cual incluyeron 86 pacientes (47 de término y 39 pretérmino) con 189 mediciones y encontraron que la diferencia entre ambos métodos antes de la fototerapia era de -0.6mg/dl (SD 1.9mg/dl) y durante el tratamiento se encontró que la correlación era cada vez mayor conforme más tiempo estaba el paciente en fototerapia. A las 8, 16, y 24 horas de tratamiento era de -1.8, -1.1 y -0.8 mg/dl de diferencia respectivamente.

Los autores concluyeron que era una herramienta muy útil y explican que la variabilidad que se presenta con el tratamiento se debe a que el equilibrio en las concentraciones sanguíneas y cutáneas que se logran hasta 18-24 horas del inicio de fototerapia.⁽¹⁰⁾

La utilización de los bilirrubinómetros transcutáneos ha servido para disminuir el uso excesivo de toma de bilirrubinas séricas mediante punciones innecesarias. La medición de BTC ha sido incluso propuesta como un método equivalente a la BST antes del egreso institucional del recién nacido para estimar el riesgo de hiperbilirrubinemia y reducir las tasas de readmisión por ictericia.⁽⁹⁾

En un estudio muy amplio del 2009 con 38.182 infantes con más de 35 semanas de edad gestacional al nacer, y a quienes se les realizó screening universal de bilirrubinas según la guía reciente de la Academia Americana de Pediatría, ya sea con bilirrubina sérica central o con bilirrubinometría transcutánea, se demostró que esta medida disminuye en forma significativa la incidencia de hiperbilirrubinemia severa (niveles que requieran exanguinotransfusión) en el 62%. No encontraron diferencias en el impacto del screening al comparar la toma de bilirrubina sérica central, con la toma de bilirrubinometría transcutánea.⁽⁴⁸⁾

EFICACIA DEL BILIRRUBINOMETRO TRANSCUTANEO BILICARE TM

El medidor de bilirrubina no invasivo BiliCare es un dispositivo de sondeo de bilirrubina transcutánea que usa tecnología de transmisión en vez de reflexión. Usa la oreja del neonato como un tejido de emplazamiento para su medición. Emite luz en dos longitudes de ondas en la oreja y mide el espectro de la luz que regresa al medidor; a su paso por el tejido y la luz es obstruida por las moléculas de bilirrubina que absorben algo de esa luz y con esto se estima la cantidad de bilirrubinas. La fuente de luz usada proviene de dos semiconductores de diodos emisores de luz (LED), uno azul y otro verde. Un circuito de alta precisión controla la absorción de la luz y el espesor del tejido y calcula en función de ellos el nivel de bilirrubina, de manera muy eficaz sin necesidad de corregir la medición con fórmulas estimadas, sin necesidad de calibración previo a la medición como en otros aparatos, y no utiliza consumibles, ni repuestos. ANEXO 1.

Se ha establecido la eficacia de este bilirrubiómetro en dos estudios patrocinados por la compañía Natus fabricante del BiliCare™. El primero en la Universidad de Soroka, Be'er Sheva, en Israel donde la muestra fue de 75 pacientes todos mayores de 36 semanas de gestación (SDG), encontraron que el coeficiente de correlación era mayor de 0.95, y además encontraron que de acuerdo con el punto de corte que fue < 11mg/dl y > 12mg/dl encontraron que la sensibilidad era de 94% y 80%, respectivamente a su vez encontraron una alta especificidad 98 y 99% para identificar estos niveles que categorizaban a los pacientes en alto y bajo riesgo con un valor predictivo negativo de más de 98% en ambos cortes. ⁽⁷⁾

El otro realizado en Chita, Rusia en 144 pacientes de los cuales 107 eran mayores de 35 SDG y 37 tenían entre 25 y 35 SDG; encontraron que no había diferencias en la eficacia de este método en relación con la edad gestacional, ni con el color de la piel ($p < 0.0001$), reportaron un coeficiente de correlación (r) de 0.93, muy similar al reportado previamente ⁽⁸⁾. Comparándola con la reportada en algunos revisiones sistemáticas con otros bilirrubiómetros que utilizan la medición en esternón, cabeza y abdomen donde se alcanzan r de 0.83 (0.72-0.90) ⁽⁸⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

A pesar de que se han perfeccionado los métodos de medición sérica de bilirrubina en el recién nacido para la evaluación de la ictericia, la búsqueda de “nuevos métodos” menos invasivos y exactos como la bilirrubinometría transcutánea ofrecen una forma conveniente debido a su sencillez, eficacia, rapidez, buena relación entre coste y efectividad, con ausencia de riesgos.

Sin embargo, es necesario validar cualquier tipo de instrumento de medición previo a la aceptación como método alternativo. Existen sólo dos estudios con muestras pequeñas que han validado el uso del bilirrubinómetro Bilicare™

Se propone un estudio de validación de eficacia y corroborar su utilidad para identificar pacientes de alto riesgo, proponer niveles de corte para un seguimiento correcto, y así prevenir complicaciones y secuelas propias de la encefalopatía hiperbilirrubinémica, costos médicos y riesgos hospitalarios.

JUSTIFICACIÓN:

La neurotoxicidad asociada a la hiperbilirrubinemia y su detección oportuna impactan en el neurodesarrollo y el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

La medición sérica de bilirrubinas implica un procedimiento invasivo y representa la extracción de sangre que en algunos pacientes de alto riesgo (prematurez, bajo peso al nacimiento) puede condicionar complicaciones a corto plazo e impactar en la supervivencia, así como aumentar los costos de hospitalización y la necesidad de transfusiones sanguíneas.

La medición de bilirrubinas transcutánea es una herramienta para identificar pacientes de alto riesgo o que requieren de una intervención por hiperbilirrubinemia indirecta en recién nacidos de término y pre-término sin exponer a los riesgos de la toma de muestra.

La validación del BiliCare previo a la estandarización en su uso es imperativo para poder establecer la confiabilidad, y corroborar su eficacia como herramienta no invasiva y equiparable a la medición sérica.

OBJETIVO PRINCIPAL.

- Determinar si las mediciones de un bilirrubinómetro transcutáneo (Bilicare Gerium Medical Ltd) se correlacionan con las concentraciones de la bilirrubina total sérica (BTS).
- Analizar si la edad gestacional, peso al nacimiento, horas de vida, interfieren en las medidas del bilirrubinómetro en relación con las bilirrubinas séricas.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba bilirrubinometría transcutánea en la identificación de requerimiento de fototerapia de los recién nacidos a término o pretérmino con diagnóstico clínico de ictericia

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación cuantificable entre la medición de bilirrubina total sérica y la bilirrubinometría transcutánea con el medidor Bilicare de Natus?

¿Qué valor de sensibilidad y especificidad tiene la medición de bilirrubinas mediante bilirrubinometría transcutánea en comparación con el estándar de oro para identificar pacientes de alto riesgo?

HIPÓTESIS

La correlación cuantificable (r) entre la medición de bilirrubina total directa y la bilirrubinometría transcutánea es mayor 0.90

Esperamos que la sensibilidad para identificar pacientes de alto riesgo de desarrollar encefalopatía será mayor o igual a 95% y con una especificidad mayor o igual al 80% , respecto al estándar de oro.

METODOLOGIA Y DISEÑO

- Se trata de un estudio descriptivo de correlación
- Estudio de pruebas Diagnósticas.
- Transversal analítico, comparativo.
- En una cohorte de pacientes pediátricos nacidos en la sala de parto del Hospital Ángeles Lomas que cursen con ictericia en los primeros 7 días de vida, y a los que a criterio del médico tratante se les solicite bilirrubina sérica (BST) medida de manera convencional en el laboratorio se realizará una medición de bilirrubina transcutánea con el bilirrubinómetro Bilicare™ de Natus
- VARIABLE INDEPENDIENTE. Ictericia en recién nacidos de término y pretérmino.
- VARIABLE DEPENDIENTE. - La cuantificación de bilirrubinas séricas con el método convencional y transcutánea con el BiliCare.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión	Criterios de Eliminación
<p>Todos los pacientes nacidos en la Unidad de Tococirugía del Hospital Ángeles de Interlomas que presenten ictericia diagnosticada clínicamente. La evaluación clínica se realizará mediante la escala de medición de Kramer.</p>	<p>Se excluirán pacientes con enfermedad cardiovascular compleja o respiratoria severa, así como hemoglobinopatías . Transfusión previa.</p>	<p>Paciente que no se solicite bilirrubinas séricas. Muestra sanguínea insuficiente para la realización del estudio sérico comparativo.</p>

- La medición transcutánea se realizará de acuerdo a como lo especifica el manual del Bilicare™ por personal médico (médicos adscritos del área o residentes de neonatología únicamente) previamente capacitado en la toma del mismo.
- La Medición de bilirrubina sérica mediante método automatizada con el sistema ACHITECT cSystem [REF 6L45-21] por el método de reacción de colorimetría enzimática con sal de diazonio y se realizara una medición de bilirrubina transcutánea con el bilirrubinómetro Bilicare™ de Natus
- Se realizarán una medición en cada oreja y se compararan, posteriormente se obtendrá un promedio de ambas, y se utilizara la medición mayor para clasificar al paciente en los normograma de Bhutani (1-2) et al, y en los normogramas propuestos por las guías NICE 2015 (6)
- Los datos del estudio fueron recolectados de manera prospectiva y registrados por el investigador principal de manera electrónica en una hoja de datos en el programa Excel 2016
- Se realizarán curvas de correlación partir de los niveles séricos de bilirrubinas totales y con la medición transcutánea, se graficará al paciente en los normogramas propuestos por Bhutani y según las tanto para un método como con el otro, que se compararan para saber si ambos identifican en el mismo rubro de tratamiento sugerido (Fototerapia, Exanguinotransfusión, o rango de seguridad) con ambos métodos, y determinar si son equiparables. ANEXO 2.
- Se analizará la sensibilidad y especificidad tanto del promedio como de la medida mayor para identificar pacientes con alto, intermedio alto riesgo y necesidad de fototerapia de acuerdo ambos métodos con las curvas diseñadas para el método séricos

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA:

Se realizó por diferencia de proporciones, en base a la siguiente formula:

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{e^2}$$

Donde:

n = talla de la muestra.

t = nivel de confianza deducido a partir de la tasa de confianza (tradicionalmente 1,96 para una tasa de confianza del 95%) ley normal centrada reducida.

p = proporción aproximada de la población que presenta la característica estudiada en el estudio. Cuando esta proporción se ignora, se puede realizar un pre-estudio o sino p = 0,5.

e = margen de error

Se estima un tamaño de muestra de: 132 Mediciones en 2 grupos:
(Pretérmino 66 muestras – Termino 66 muestras)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos descriptivos se presentarán como media y una desviación estándar en caso que su distribución sea normal y como mediana y rango intercuartil en caso de distribución no normal.

Las variables cuantitativas se evaluarán mediante correlación de Pearson o Spearman acorde a su distribución. La presencia o no de hiperbilirrubinemia se analizará mediante Chi-cuadrada entre los 2 grupos.

Finalmente se obtienen mediciones de desempeño de la prueba, realizando énfasis en la sensibilidad y la especificidad, tomando como puntos de corte niveles específicos de bilirrubina sérica total según la edad postnatal, y por otra parte tomando como puntos de corte el percentil 75 de riesgo de las curvas de Bhutani y rango de fototerapia en guías NICE 2010 .

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Inicio de mediciones	Mediciones	Mediciones	Mediciones	Mediciones	Análisis Resultados	Entrega de Tesis Para graduación oportuna.

CONFLICTO DE INTERES:

No existe conflicto de interés, el aparato de medición (BiliCare™) es proporcionado por la compañía que lo patenta que es Natus pero el estudio no es financiado por la misma y además ni las mediciones, ni los resultados están manipulados por esta.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Se trata de un riesgo menor al mínimo, ya que el uso del dispositivo transcutáneo no representa un método invasivo y los pacientes que serán sometidos toma de muestra tienen una indicación clínica realizada de rutina y solo por indicación del médico tratante en el servicio de Neonatología.

El protocolo de investigación se apega a la última Declaración de Helsinki publicada en 2015, así como a lo establecido en las normas CIOMS para estudios Biomédicos y en la Ley General de Salud.

RESULTADOS:

Entre el lapso de diciembre de 2015 y Junio 2016 en un lapso de 6 meses se incluyeron un total de 55 pacientes con un total de 87 mediciones en ambas orejas: 7 en pacientes prematuros < 34 SDG, 33 en pacientes pretérmino tardío entre 34.1-36.6 SDG, y 47 en pacientes de término > 37 SDG de gestación. Se excluyeron pacientes con síndrome colestásico, hiperbilirrubinemia secundaria a hemolisis o que hayan requerido transfusión o que estuvieran en tratamiento con fototerapia.

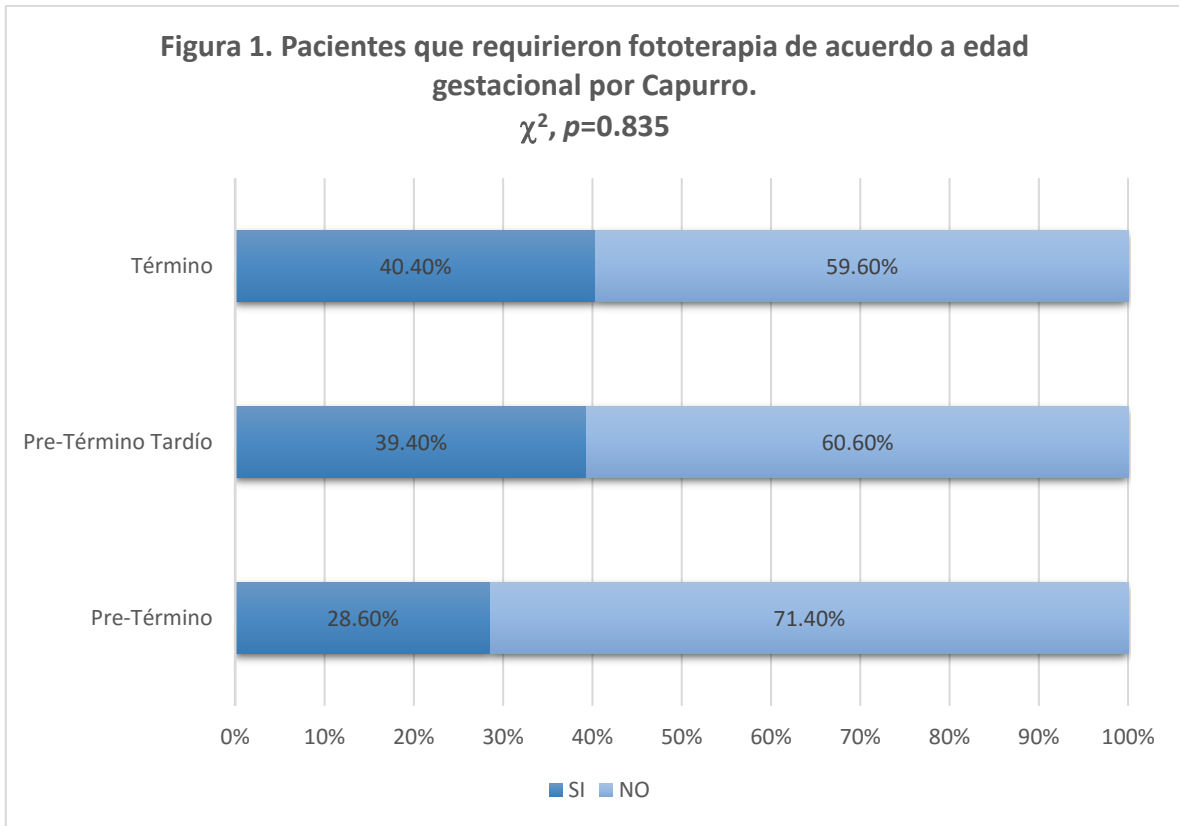
Tabla 1. Descripción de las características generales de 87 pacientes recién nacidos que evaluados por ictericia.

n=87	Característica	Valor
	Edad gestacional por Capurro [semanas] (mdn, RIQ 25-75)	37.0 (35.0-38.5)
	Clasificación de la Edad gestacional por Capurro (n, %)	7.0 (8.0)
	• Pre-Término	33.0 (37.9)
	• Pre-Término Tardío	47 (54.4)
	• Término	
	Tiempo de VEU al presentar ictericia [horas] (mdn, RIQ 25-75)	48.0 (26.0-72.0)
	Tiempo de VEU al presentar ictericia [días] (mdn, RIQ 25-75)	2.00 (1.08-3.00)
	Bilis Total sérica [mg/dL] (md, DE)	9.72 ± 3.75
	Bilis Indirecta sérica [mg/dL] (md, DE)	9.17 ± 3.78
	Bilis Directa sérica [mg/dL] (mdn, RIQ 25-75)	0.45 (0.38-0.55)
	Temperatura Corporal [°C] (mdn, RIQ 25-75)	36.8 (36.5-36.8)
	Bilis Total sérica [mmol/L] (mdn, RIQ 25-75)	162.45 (114.74-218.36)

Mdn: mediana, RIQ: rango intercuartil, md: media, DE: Desviación Estándar, VEU: vida extrauterina

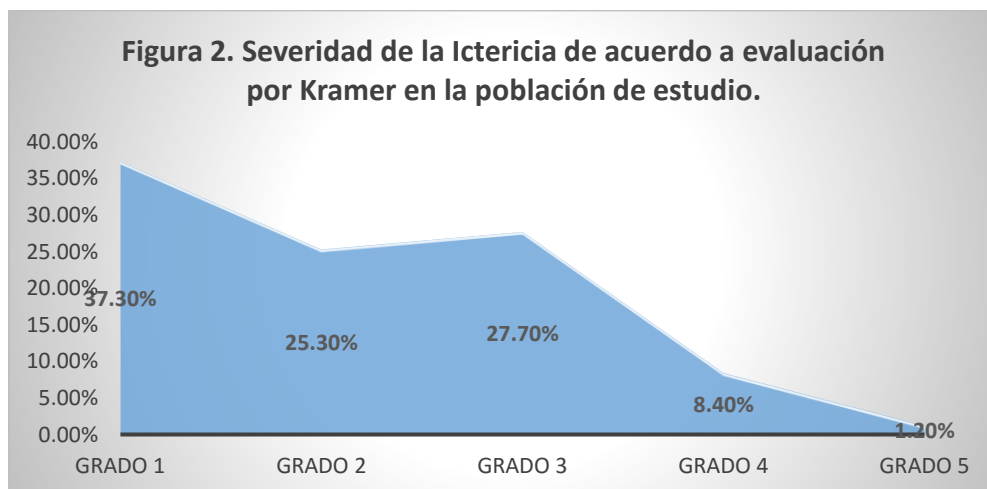
INTERPRETACIÓN: Tabla 1.

La mediana de edad tiende a término. La población se distribuyó homogéneamente entre los pacientes de término y pretérmino, (45 vs 55 %). El tiempo medio en presentar la sintomatología fueron 48 hrs.



INTERPRETACIÓN Figura 1.

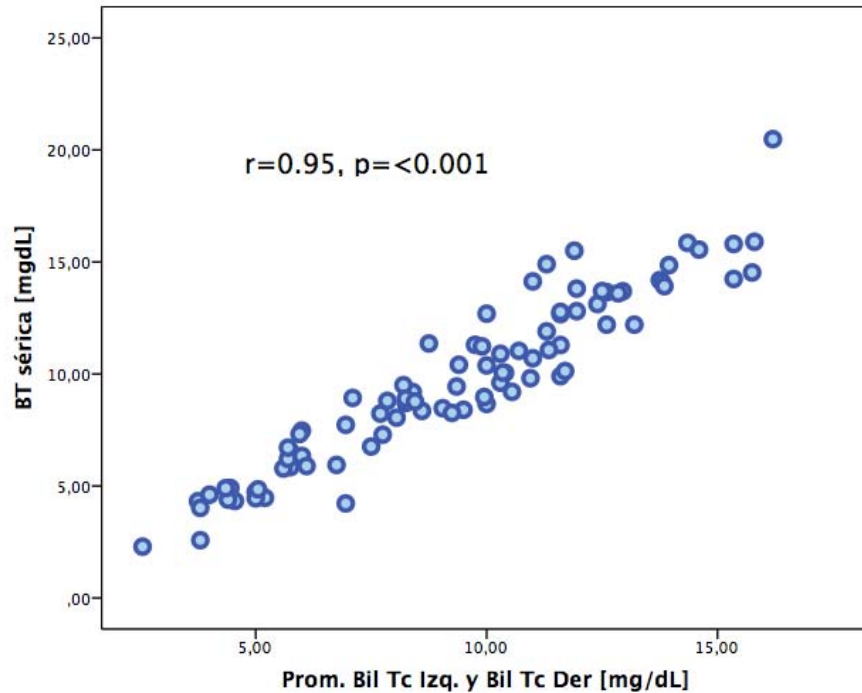
El porcentaje de pacientes que requirieron fototerapia por grupo de edad fue mayor en los pacientes de término. Esta frecuencia se distribuyó homogéneamente en los otros dos grupos de edad.



INTERPRETACIÓN. Figura 2.

Los grados Leves (1 y 2) tuvieron una frecuencia acumulada de 62.6%. Sólo el 9.8% de la población presentó los grados severos (4 y 5)

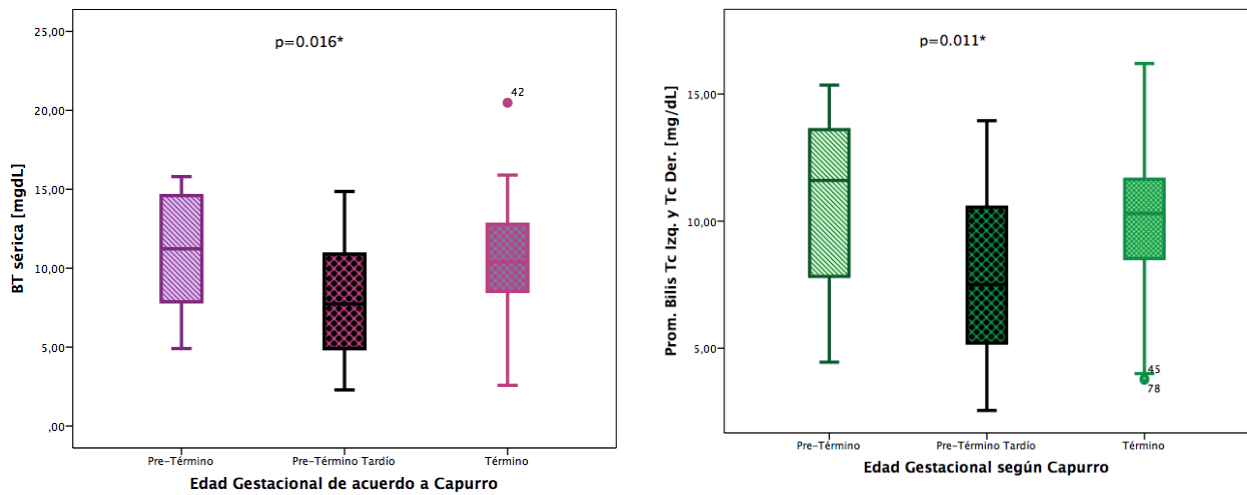
Figura 3. Correlación de Pearson entre las mediciones de Bilirrubina sérica y el Promedio de las mediciones de la Bilirrubina por método transcutáneo, de orejas izquierda y derecha.



INTERPRETACIÓN. Figura 3.

La correlación entre el Estándar de Oro y el Promedio del Bilirrubinómetro cutáneo de ambas orejas fue alto, 95% siendo significativo.

Figura 4. Comparación entre métodos, Bilirrubinómetro cutáneo y Gold Estándar de acuerdo a grupo por edad gestacional.



INTERPRETACIÓN. Figura 4.

Al evaluar los resultados cuantitativos de la bilirrubina por ambos métodos corrigiendo por grupo de edad, se aprecia como se amplía la variabilidad de los resultados al utilizar el método transcutáneo, teniendo diferencias significativas únicamente intergrupo.

Tabla 2. Comparación de las Deltas entre los niveles de bilirrubina séricos (Estándar de Oro) y los niveles de bilirrubina por Promedio de Bilirrubinómetro entre los diferentes grupos de edad. ANOVA una vía.

n=87	Deltas de Bilirrubina Sérica y Transcutánea [mg/dL]	<i>p</i>
Pre-término	0.375 ± 1.00	0.816
Pre-Término tardío	0.243 ± 0.795	
Término	0.418 ± 1.45	
GLOBAL	0.349 ± 1.20	

INTERPRETACIÓN. Tabla 2.

Cuantitativamente se observa una variabilidad mayor entre la evaluación con el bilirrubinómetro y el estándar de oro en el grupo de pacientes de menor edad gestacional. Sin embargo, esto no alcanza diferencias significativas.

A nivel global la medición entre ambos métodos variabilidad de -0.851 a 1.549 mg/dL.

Tabla 3. Correlaciones de Spearman de los niveles de Bilirrubina medidos en suero y el promedio de bilirrubina entre la oreja izquierda y derecha medido tras-cutáneo.

Bilis Sérica y Transcutánea [mg/dL]	Rho Spearman	<i>p</i>
Pre-término	0.964	<0.001*
Pre-Término tardío	0.968	<0.001*
Término	0.903	<0.001*

INTERPRETACIÓN Tabla 3.

Al realizar correlación de ambos métodos por grupos de edad, las correlaciones fueron fuertes en los tres grupos, sin embargo, en el grupo de término fue menor

90%, comparada con los otros dos grupos 96%. Traduciendo una eficacia menor del método alternativo en éste grupo de edad en éste grupo de edad.

Tabla 4. Evaluación de pruebas diagnósticas de acuerdo a indicación de Fototerapia por BHUTANI. Comparación entre el estándar de Oro (Sérico) y Prueba propuesta (Bilirrubinómetro Transcutáneo).

BHUTANI	FtTx Tc SI	FtTx Tc NO	Total
FtTx Serica. SI	a 17 (19.5)	b 2 (2.3)	19 (21.8)
FtTx Serica. NO	c 1 (1.1)	d 67 (77.0)	68 (78.2)
Total	18 (20.7))	69 (79.3)	87 (100)
Sensibilidad:	0.94	Especificidad:	0.97
Falsos positivos:	0.02	Falsos negativos:	0.05
Valor predictivo positivo:	0.89	Valor predictivo negativo:	0.98
Prevalencia:	0.21	Certeza diagnóstica:	0.96
Razón de verosimilitud Positiva	0.33	Razón de Verosimilitud Negativa	0.06

INTERPRETACIÓN TABLA 4.

La proporción de pacientes enfermos con prueba positiva fue de 94%, la proporción de no enfermos con prueba negativa fue de 97%. La probabilidad que tiene el paciente de presentar hiperbilirrubinemia significativa al tener la prueba positiva es de 89%. La probabilidad de estar libre de enfermedad con una prueba negativa es de 98%.

La prevalencia de la enfermedad en la población de nuestro hospital es de 21%. Sin embargo, la razón de verosimilitud positiva es de 33%.

La proporción de falsos positivos corresponde al 2% y de falsos negativos al 5%

Tabla 5. Evaluación de pruebas diagnósticas de acuerdo a indicación de Fototerapia por NICE. Comparación entre el estándar de Oro (Sérico) y Prueba propuesta (Bilirrubinómetro Transcutáneo).

NICE 2010	FtTx Tc SI	FtTx Tc NO	Total
FtTx Serica. SI	a 25 (28.7)	b 11 (12.6)	36 (41.4)
FtTx Serica. NO	c 2 (2.3)	d 49 (56.3)	51 (58.6)
Total	27 (31)	60 (69.0)	87 (100)
Sensibilidad:	0.92	Especificidad:	0.81
Falsos positivos:	0.18	Falsos negativos:	0.07
Valor predictivo positivo:	0.69	Valor predictivo negativo:	0.96
Prevalencia:	0.31	Certeza diagnóstica:	0.85
Razón de verosimilitud Positiva	0.48	Razón de Verosimilitud Negativa	0.09

INTERPRETACIÓN TABLA 5.

La proporción de pacientes enfermos con prueba positiva fue de 92%, la proporción de no enfermos con prueba negativa fue de 81%. La probabilidad que tiene el paciente de presentar hiperbilirrubinemia significativa al tener la prueba positiva es de 69%. La probabilidad de estar libre de enfermedad con una prueba negativa es de 96%. La prevalencia de hiperbilirrubinemia en rango patológico de nuestra población de estudio es de 31%. Sin embargo, la razón de verosimilitud positiva es de 4.84%. La proporción de falsos positivos corresponde al 18% y de falsos negativos al 7%

DISCUSION:

La utilidad de la bilirrubinometría transcutánea en la práctica clínica diaria, se determina por su capacidad para detectar la ictericia severa. Este estudio se constituye como el primero realizado en nuestro medio, que se realiza sobre el desempeño de la bilirrubinometría transcutánea, y específicamente del medidor transcutáneo BiliCare de Natus en la práctica clínica diaria. Dentro de las principales ventajas ya descritas en cuanto a la forma fácil y reproducible de la medición, además de que no requiere de consumibles, y utiliza tecnología LED.

Cuando comparamos nuestro estudio con los otros dos realizados en diferentes poblaciones con el mismo instrumento:

Población	Soroka , Israel ⁽⁷⁾	Chita, Rusia ⁽⁸⁾	Estado de México, México
Pacientes	75	144	55
Mediciones	75	432	87
Índice Correlación Pearson	0.95	0.93	0.95 *
Sensibilidad **	80	NA	92
Especificidad	98	NA	81
VPN	95	NA	96

* En nuestro estudio utilizamos el promedio de ambas orejas, no solo una medición. En los otros dos estudios no explican si solo fue una medición.

** Detección de BTS > 12mg/dl

Los altos coeficientes de correlación entre BST y BTC descritos en esta investigación son similares a los reportados en otras poblaciones, tanto para neonatos de término y prematuros ^(7,8). Sin embargo, el presente estudio demuestra las inconveniencias de usar la correlación como la única medida de concordancia, pues a pesar de que existe una alta correlación, aún puede existir un margen de error cuando solo se utiliza una medición aislada, por lo que realizamos una medición en cada pabellón auricular y sospechamos que las principales causas de error en la medición son:

- El uso de fototerapia, encontramos tenían diferencias muy amplias entre un pabellón auricular, con otro.
- El uso de antifaz para prevenir daño ocular cubre parcialmente el pabellón por lo que la diferencia era aún más amplia entra ambas mediciones
- El estar acostado sobre el pabellón auricular y la medición inmediata.

Utilizando puntos de corte establecidos, para determinar niveles por encima del percentil 75 y/o la necesidad de fototerapia, se obtuvieron, sensibilidad del 94 y 92% y especificidad del 97% y 81%

Con un valor predictivo positivo de 89 y 69% y valor predictivo negativo > 95% en ambos casos, lo que sugiere que aunque sea una medición se mantiene una gran exactitud para detectar pacientes de alto riesgo de acuerdo con los normogramas de Bhutani aunque no sea tan eficaz para detectar la necesidad de fototerapia, por

lo que se pudiera utilizar como un método de screening muy eficaz. (Error alfa menor del 5%)

Uno de los puntos a considerar es que no se alcanzó la muestra estimada por falta de mediciones lo que, si bien sería importante para poder asegurar estadísticamente la confiabilidad del estudio, no descarta que los resultados sean veraces, y que el método se pueda reproducir. Otra situación es que solo se realizaron muestras en individuos con piel clara, y la muestra de prematuros fue muy limitada, y a pesar de que no se encontraron diferencias en la efectividad del aparato de medición y no hay significancia estadística existe el sesgo de población que puede estar presente. Las mediciones de BTc realizada en pacientes con fototerapia presentaban una diferencia muy amplia, pero estas no se realizaron de forma protocolizada ya que eran solicitadas por el médico tratante, a diferentes horarios y no se encontró una correlación entre horas y efectividad por lo que se descartaron del estudio, y se mantuvo la recomendación del fabricante de no utilizar mientras el paciente se encuentra en tratamiento

Una interrogante aclarada en este estudio es si la medición de BTC puede ser efectivamente empleada como una técnica segura y equivalente a la BST para estimar el riesgo de hiperbilirubinemia severa antes del egreso del recién nacido, como ha sido recomendado en estudios previos ^(49,50,51) Los índices de correlación tan elevados superan a otros instrumentos de medición por lo menos en efectividad, en una revisión sistemática ⁽⁵²⁾ donde se evaluaron 22 estudios que cumplieron los criterios de inclusión; 21 estudios informaron resultados como coeficientes de correlación, con las estimaciones agrupadas de $r = 0,83$ para cada sitio de medición. Las estimaciones agrupadas de los infantes, de gestación 32 semanas eran similares a la población en general prematura ($r = 0,89$ [dente intervalo del 95%: 0,82 – 0,93]). Para los 2 dispositivos (es decir, JM103 y BiliCheck), los resultados fueron comparables en el sitio de frente, aunque el dispositivo JM103 exhibió mejor correlación en el esternón. El análisis de los diagramas de Bland - Altman (13 estudios) reveló sesgo despreciable en la medida de acuerdo a el sitio de medición frente o esternón mediante dispositivo el BiliCheck o JM-103; sin embargo, el dispositivo de JM-103 exhibió mayor precisión que el BiliCheck (SD para BTC–diferencias de bilirrubina sérica total: 24.3 y 31.98 mmol/L, respectivamente). Al compararlo con nuestro estudio y los resultados de otros realizados con el Bilicare de Natus el índice de correlación que se alcanza es de más 0.95 y de manera equiparable en cuanto a la detección de hiperbilirubinemia significativa podemos considerar una superioridad significativa con diferencias de 17.1 y 19.5 mmol/L entre BTc y BTs.

CONCLUSIONES:

Podemos concluir que la bilirrubinometría transcutánea se constituye en un método rápido, barato, y de fácil realización. Este estudio confirma que la correlación con la bilirrubina sérica central, en nuestro entorno clínico y en nuestro tipo de pacientes es buena, con un Índice de correlación de 0.96 y que la bilirrubinometría transcutánea es útil como método de screening o tamizaje para la predicción del desarrollo de hiperbilirrubinemia severa y para detectar pacientes que necesitan de tratamiento inmediato tanto en pacientes pretérmino tardío como de término y de raza predominantemente blanca.

Nuestros resultados, y los resultados de los otros estudios de validación de este instrumento de medición, reafirman que el screening con este instrumento de medición, proporciona un desempeño equivalente al de la toma de muestra sanguínea central. Es importante recordar que en la práctica clínica, siempre que se tenga un nivel de bilirrubina transcutánea mayor de 15 mg/dl, se recomienda tomar un nivel de bilirrubina sérica central.

Sin embargo, el uso de este instrumento aun no puede recomendarse para el seguimiento del tratamiento con fototerapia, pues el efecto sobre la bilirrubina cutánea que produce el tratamiento, afecta la correlación existente con la bilirrubina sérica central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316.
2. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
3. Dai J, Parry DM, Krahn J. Transcutaneous bilirubinometry: its role in the assessment of neonatal jaundice. *Clin Biochem*. 1997;30 (1):1–9
4. Lilien LD, Harris VJ, Ramamurthy RS, Pildes RS. Neonatal osteomyelitis of the calcaneus: complication of heel puncture. *J Pediatr*. 1976;88(3):478–480
5. Yamanouchi I, Yamauchi Y, Igarashi I. Transcutaneous bilirubinometry: preliminary studies of noninvasive transcutaneous bilirubin meter in the Okayama National Hospital. *Pediatrics*. 1980;65(2):195–202
6. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem*. 2005;51(3): 540–544
7. Gerium Medical Ltd. Universidad de Soroka , Be'er Sheva, Israel 2013 PENDIENTE DE PUBLICAR.
8. Kuznik Boris MD , A noninvasive method of bilirubin measurements in term and preterm infants. Chita State Medical Academy Chita, Rusia, 2012 PENDIENTE DE PUBLICAR.
9. Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review Gaurav Nagar, Ben Vandermeer, Sandra Campbell and Manoj Kumar *Pediatrics* 2013;132;871;
10. Grabenhenrich J, Grabenhenrich L, Bühner C, Berns M Transcutaneous bilirubin after phototherapy in term and preterm infants. *Pediatrics*. 2014 Nov;134(5):e1324-9. Epub 2014 Oct 20.
11. 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.
12. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581.
- 13 Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through system-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24:650-662.
13. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*. 2006 Feb;117(2):474-85.

14. Akinpelu OV1, Waissbluth S, Daniel SJ. Auditory risk of hyperbilirubinemia in term newborns: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Jun;77(6):898-905. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.03.029.
15. Lightner DA, McDonagh AF: Structure and metabolism of natural and synthetic bilirubin, *J Perinatol* 1(Suppl):13–16, 2001.
- 16 Vert P. [Physiopathology of neonatal hyperbilirubinemia] *Arch Pediatr*. 1998 Sep;5(9):1028-30. Review. French. PMID: 9789638
16. Cu, Koni, Leie, et al: Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6, *J Biol Chem* 276:9626–9630, 2001.
17. Maines MD: The heme oxygenase system: A regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37:517-554, 1997
18. Huang CS, Huang MJ, Lin MS, et al: Genetic factors related to unconjugated hyperbilirubinemia amongst adults, *Pharmacogenet Genomics* 15:43–50, 2005
19. Kaplan M, Hammerman C: Bilirubin and the genome: the hereditary basis of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia, *Curr Pharmacogenomics* 3:21-42, 2005.
20. Reiser DJ Neonatal jaundice: physiologic variation or pathologic process. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2004 Jun;16(2):257-69
21. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, et al: Hemolysis and hyperbilirubinemia in direct antiglobulin titer positive, ABO blood group het-erospecific neonates. *J Pediatr* 157:772-777, 2010
22. Stevenson DK, Dennery PA, Hintz SR: Understanding newborn jaundice. *J Perinatol* 21(suppl 1):S21-S24; discussion: S35-S29, 2001
23. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS *Pediatr Res*. 2004;56(5):682.
24. Gartner LM, Auerbach KG: Breast milk and breastfeeding jaundice. *Adv Pediatr* 34:249-274, 1987
25. Gourley GR: Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 7:135-141, 2002
26. Ahlfors CE: Unbound bilirubin associated with kernicterus: A historical approach. *J Pediatr* 137:540-544, 2000
27. Watchko JF: Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns, *Neuromolecular Medicine* 8:513-529, 2006a.
28. Brites D. The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. *Front Pharmacol* 2012;3:88.
29. Belal AJ. Effect of hyperbilirubinemia on the inner ear in Gunn rats. *J Laryngol Otol* 1975;89:259e65.

30. Brites D, Fernandes A, Falcao AS, Gordo AC, Silva RFM, Brito MA. Biological risks for neurological abnormalities associated with hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2009;29(Suppl. 1):S8e13
31. Fernandes A, Falcao AS, Abranches E, Bekman E, Henrique D, Lanier LM, et al. Bilirubin as a determinant for altered neurogenesis, neuritogenesis, and synaptogenesis. *Dev Neurobiol* 2009;69:568e82.
32. Haustein MD, Read DJ, Steinert JR, Pilati N, Dinsdale D, Forsythe ID. Acute hyperbilirubinaemia induces presynaptic neurodegeneration at a central glutamatergic synapse. *J Physiol* 2010;588:4683e93.
33. Stevenson, Hendrik J. Vreman, J. Wong, Bilirubin Production and the Risk of Bilirubin Neurotoxicity, *Semin Perinatol* 35:121-126 © 2011
34. Brow A. kernicterus: past, present and future. *NeoReview* 2008;4:33.
35. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009;123(2):524-32.
- 36 Keren R, Bhutani V. Predischage risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2007;8:e68-76.
37. Davidson L, Thilo E. How to make kernicterus a never event. *Neo Reviews* 2003;4:e308-13.
38. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al: Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches, *J Perinatol* 24:650-662, 2004.
39. Thayyil S, Marriott L. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for serum bilirubin estimations in term and near term infants ?. *Arch Dis Child*, 2004. 10: 1311-1312
40. Limitations and Opportunities of Transcutaneous Bilirubin Measurements. Nienke Bosschaart, *Pediatrics* 2012;129:689
41. William D. Engle, Jackson, Engle, Transcutaneous bilirubinometry . *Seminars in perinatology* .2014.08.007
42. Boo NY, Ishair S. Prediction of severe hyperbilirubinemia using the bilicheck transcutaneous bilirubinometer. *J Paediatr Health*. 2007 Apr;43(4):297-302
43. 136. Newman T. Universal bilirubin screening, guidelines, and evidence. *Pediatrics*. 2009;124(4):1199–1201.
44. Sanpavat S, Nuchprayoon J. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers Minolta AirShields Jaundice Meter JM103 and Spectrx Bilicheck in Thai neonates . *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005. Nov; 36 (6):1533-7.
45. Ho EV, Lee SY et al. BiliCheck transcutaneous Bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the Chinese Population. *Hong Kong Med J*. 2006 Apr;12(2):99-102

46. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on Severe Hyperbilirubinemia and Phototherapy Use. *Pediatrics*, 2009, October; 124(4): 1031-1039
47. Maisels MJ, Ostrea EM Jr, Touch S y cols. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics*, 2004; 113(6), 1628-1635
48. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on Severe Hyperbilirubinemia and Phototherapy Use. *Pediatrics*, 2009, October; 124(4): 1031-1039.
49. Corzo Pineda JA, Jurado Hernández VH, Tejera Orozco JL, Martínez González M. Bilirubinometría transcutánea y egreso hospitalario temprano en neonatos de bajo riesgo con ictericia. *Ginecol Obstetr Mex* 2001; 69:194-199.
50. Thayyil S, Marriott L. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for serum bilirubin estimations in term and near term infants? *Arch Dis Child* 2005; 90(12):1311-1312.
51. Petersen JR, Okorodudu AO, Mohammad AA, Fernando A, Shattuck KE. Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. *Clin Chem* 2005; 51(3):540-544. originally published online October 14, 2013;
52. Gaurav Nagar, Ben Vandermeer, Sandra Campbell and Manoj Kumar: Reliability of Transcutaneous Bilirubin Devices in Preterm Infants: A Systematic Review. *Pediatrics* 2013;132;871

ANEXO 1.-



ANEXO 2

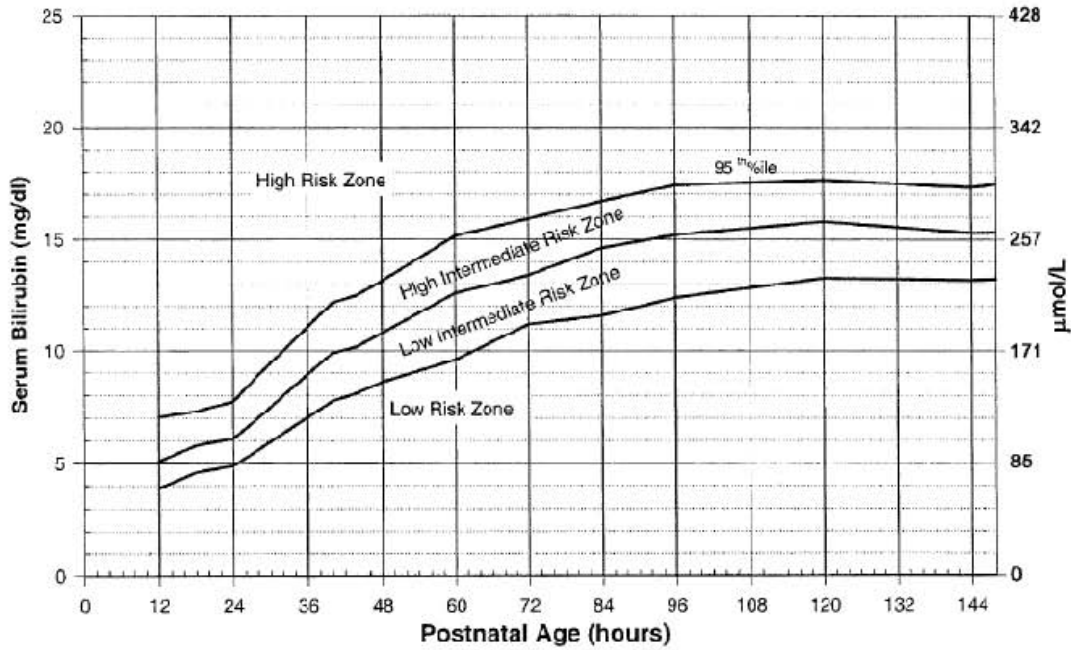
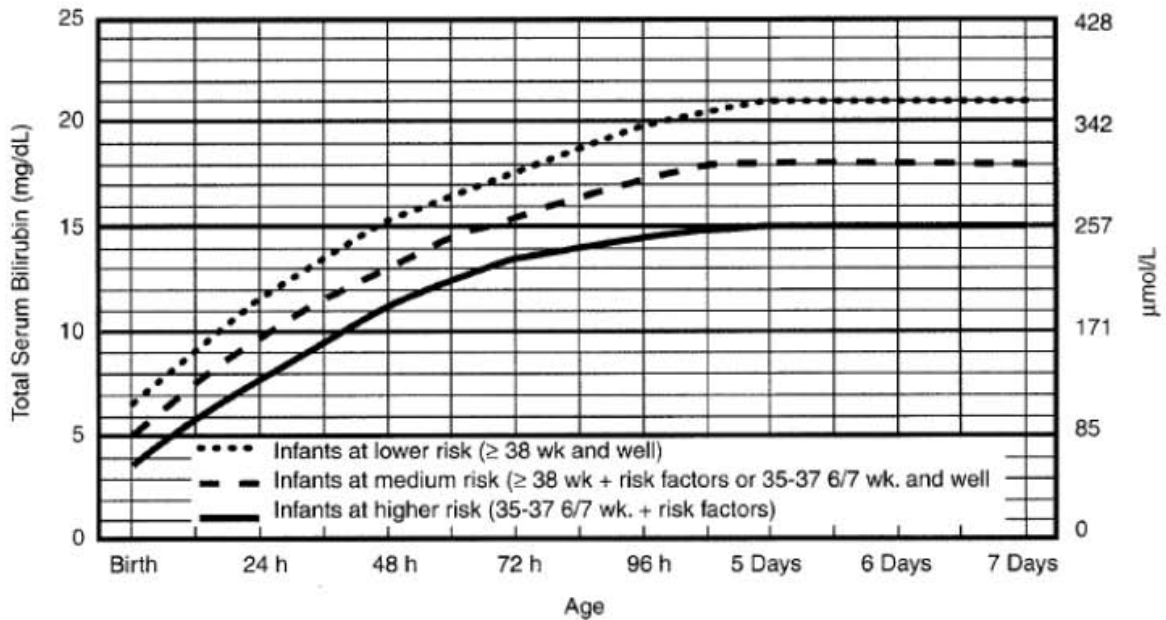


Fig 2. Nomogram for designation of risk in 2840 well newborns at 36 or more weeks' gestational age with birth weight of 2000 g or more or 35 or more weeks' gestational age and birth weight of 2500 g or more based on the hour-specific serum bilirubin values. The serum bilirubin level was obtained before discharge, and the zone in which the value fell predicted the likelihood of a subsequent bilirubin level exceeding the 95th percentile (high-risk zone) as shown in Appendix 1, Table 4. Used with permission from Bhutani et al.³¹ See Appendix 1 for additional information about this nomogram, which should not be used to represent the natural history of neonatal hyperbilirubinemia.



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin $< 3.0\text{g/dL}$ (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.