

Contribución de la hemólisis a la ictericia temprana en el neonato normal

M. Jeffrey Maisels, MB, BCh, y Elizabeth Kring, RN

OBJETIVO: La ictericia neonatal es consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la eliminación de la bilirrubina, y nuestro objetivo fue aclarar la contribución del aumento de la producción de bilirrubina a la hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

MÉTODOS: Medimos la concentración final espiratoria de monóxido de carbono, corregido respecto al monóxido de carbono ambiental en 108 neonatos ictericos (concentración sérica de bilirrubina total superior al percentil 75) en los 4 primeros días tras el parto y en 164 recién nacidos de control de nuestra unidad de neonatos sanos.

RESULTADOS: Los valores medios de concentración final espiratoria de monóxido de carbono disminuyeron en los recién nacidos de control durante los 4 primeros días, mientras que aumentaron en el grupo hiperbilirrubinémico, y las diferencias entre los recién nacidos ictericos y los no ictericos fueron estadísticamente significativas todos los días.

CONCLUSIONES: Antes del alta hospitalaria, la mayoría de los recién nacidos con valores de bilirrubina superiores al percentil 75 están produciendo una cantidad de bilirrubina significativamente mayor que los neonatos con menores valores de bilirrubina. Estos datos indican que el aumento del catabolismo del hemo es el mecanismo primario responsable de la hiperbilirrubinemia durante los 4 primeros días tras el parto.

La ictericia neonatal es la consecuencia de un desequilibrio entre la producción y la eliminación de bilirrubina¹ y, aunque la hiperbilirrubinemia neonatal es muy frecuente, en muchos recién nacidos no se encuentra una causa patológica identificable de la hiperbilirrubinemia^{2,3}. La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hemo que, en su paso inicial, forma monóxido de carbono (CO): se forma una molécula de CO y una de bilirrubina por cada molécula de hemo degradada^{4,5}. Por lo tanto, la medición de la concentración final espiratoria de CO corregida respecto al CO ambiental (ETCOc) es un índice directo del catabolismo del hemo y de

la producción de bilirrubina⁴ y los valores de ETCOc pueden indicar si el aumento de la producción de bilirrubina está contribuyendo a la hiperbilirrubinemia.

Nuestro objetivo fue determinar si el aumento del metabolismo del hemo y la producción de bilirrubina contribuye a la hiperbilirrubinemia en los neonatos durante los 4 primeros días de vida.

MÉTODOS

Entre el 1 de junio y el 31 de octubre de 2001, y tras obtener el consentimiento informado, medimos los valores de ETCOc en 108 neonatos ictericos y 164 de control de nuestra unidad de recién nacidos sanos. Todos los niños tenían ≥ 36 semanas de gestación y estaban bien. Los neonatos ictericos fueron identificados mediante el protocolo neonatal estándar en vigor en aquel momento. El personal de enfermería obtuvo una medición transcutánea de bilirrubina (TcB), mediante el Minolta JM-102 Jaundice Meter, en cualquier neonato con aspecto icterico. El JM-102 ofrece un índice de TcB. Si este índice supera un determinado valor, fijado para la edad en horas del recién nacido (y establecido en el protocolo de la unidad neonatal), se obtuvo una bilirrubina sérica total (BST). La BST se midió en el laboratorio clínico mediante un sistema diazo (Beckman Synchron DxC-800). Los recién nacidos cuya BST superó el percentil 75 para la edad en horas⁶ constituyeron el grupo de estudio (n = 108). Los controles fueron una muestra de conveniencia de recién nacidos de edad similar de la unidad de neonatos sanos. Los recién nacidos fueron designados como controles si, en el momento de la medición ETCOc, no estaban ictericos o si, de estar ictericos, su valor de BST no superó el percentil 75. Se excluyó del estudio a los recién nacidos (pacientes o controles) de ≤ 35 semanas de gestación o que padecían dificultad respiratoria o cualquier alteración que necesitara el traslado a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Ninguno de los recién nacidos de control recibió fototerapia, mientras que 16 (15%) de los neonatos ictericos recibieron posteriormente fototerapia. Las mediciones ETCOc se realizaron con el Natus CO-Stat[®] End Tidal Breath Analyzer (Natus Medical, San Carlos, California). Comparamos la ETCOc de estos neonatos (n = 108) con la de la población de control (n = 164). El Comité de Ética del hospital aprobó este estudio.

RESULTADOS

Las tablas 1 y 2, y la figura 1 muestran los resultados. Los valores medios de ETCOc disminuyeron en el grupo de control durante los 4 primeros días, mientras que aumentaron en el grupo hiperbilirrubinémico, y las diferencias entre los recién nacidos ictericos y los no ictericos fueron estadísticamente muy significativas en todos los días. Entre los recién nacidos ictericos, 88/108

Department of Pediatrics, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, Estados Unidos.

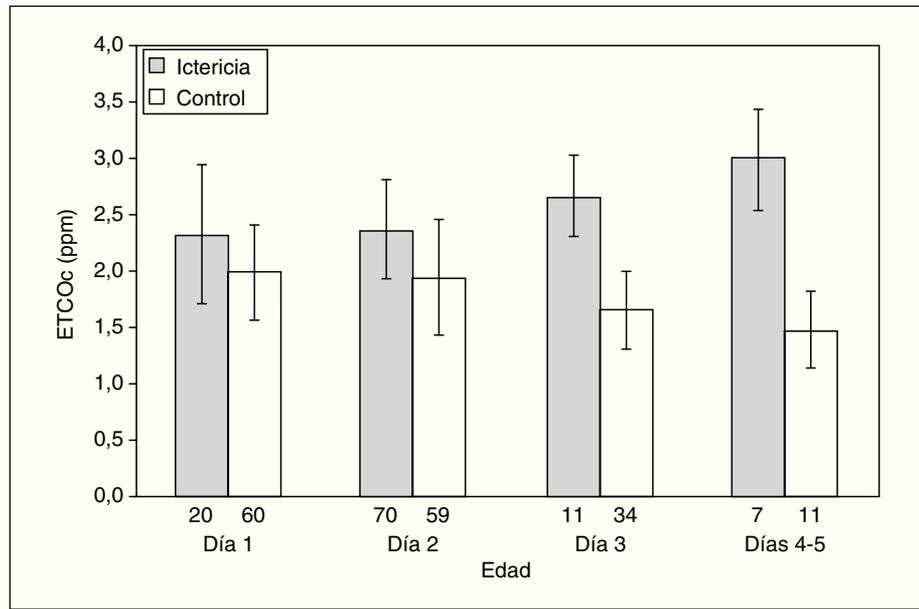


Fig. 1. ETCOc en recién nacidos ictericos y de control. Los valores corresponden a la media \pm DE de cada grupo de edad. Las cifras al pie de cada barra corresponden al número de neonatos estudiados en cada grupo.

TABLA 1. Datos demográficos de las poblaciones icterica y de control

	Ictérica N = 108	Control N = 164	P*
Media del peso al nacimiento (g)	3.501 \pm 473	3.427 \pm 514	0,23
Edad gestacional (semanas)	39,1 \pm 1,5	39,1 \pm 1,4	0,84
Varones	53 (49,1%)	85 (51,8%)	0,75
Lactancia materna (incluye la mixta)	91 (84,2%)	133 (81,1%)	0,61
Raza ^b			
Blanca	83 (76,9)	131 (79,9)	0,66
Negra	7 (6,5)	22 (13,4)	0,11
Oriente medio	13 (12,0)	4 (2,4)	0,00
Asiática, latinoamericana o desconocida	5 (4,6)	7 (4,2)	0,87

Los valores son media \pm DE. *Datos continuos, test t bilateral; proporciones, χ^2 . ^bSegún la descripción de la madre.

(81,5%) valores de ETCOc fueron superiores a la media y 28/108 (25,9%) superiores a 2 desviaciones estándar por encima de la media de los neonatos de control.

DISCUSIÓN

La medición de la ETCOc es una determinación incruenta, fácil de obtener, de la producción de bilirrubina en el neonato y ofrecemos datos de una población normal, y otra hiperbilirrubinémica de neonatos de \geq 36 semanas de gestación durante los 4 primeros días de vida. Como grupo, los recién nacidos hiperbilirrubinémicos (BST \geq percentil 75 para la edad en horas) tuvieron valores de ETCOc significativamente mayores que la población de control en todos los días.

Estos recién nacidos estaban a cargo de profesionales privados, sin que hubiera protocolo establecido para determinar el grupo sanguíneo de la madre y del recién nacido, ni para solicitar hemograma y recuento reticulocitario. Por ello no podemos ofrecer datos sobre la incidencia de incompatibilidad ABO u otras posibles causas patológicas de la hiperbilirrubinemia, como la

TABLA 2. Valores de ETCOc en neonatos ictericos y de control. Concentración sérica de bilirrubina (BST) en recién nacidos ictericos

Edad	BST (mg/dl) Neonatos ictericos	ETCOc ppm		p*
		Ictericos	Control	
Día 1	8,0 \pm 2,8	2,32 \pm 0,61	1,99 \pm 0,42	0,000
Día 2	9,4 \pm 2,0	2,37 \pm 0,44	1,94 \pm 0,51	0,000
Día 3	13,3 \pm 1,1	2,66 \pm 0,36	1,66 \pm 0,34	0,000
Días 4-5	17,4 \pm 2,6	2,99 \pm 0,45	1,49 \pm 0,33	0,000

Los valores son media \pm DE. La mayoría de los recién nacidos de control careció de mediciones de la BST. *Test U de Mann-Whitney para los valores de ETCOc, neonatos ictericos frente a controles.

deficiencia de G6PD. La tabla 1 muestra la demografía racial de las poblaciones de estudio y de control. Como el 77% de los recién nacidos ictericos eran de raza blanca no hay razones para sospechar que la deficiencia, no diagnosticada, de G6PD fuera una causa importante (y oculta) de la hiperbilirrubinemia. Sin embargo, el grupo icterico contó con un número significativamente mayor de recién nacidos de Oriente medio y con menos neonatos de raza negra. Es posible que alguno de estos recién nacidos padeciera una deficiencia de G6PD pero, como sólo 13/108 neonatos eran de Oriente medio, aunque todos fueran deficientes en G6PD (situación poco probable) no explicaría el aumento de la producción de bilirrubina del resto de los neonatos ictericos. La media de ETCOc en los recién nacidos ictericos de Oriente medio fue 2,41 \pm 0,43 ppm, sin diferencias respecto al resto del grupo icterico (2,43 \pm 0,50 ppm). En estudios anteriores de nuestra población neonatal, cerca del 32% de los recién nacidos sometidos a fototerapia durante la hospitalización presentaba una incompatibilidad ABO con prueba de Coombs positiva⁷ aunque en la mayoría no se identificó una causa patológica de la hiperbilirrubinemia. De los 108 recién nacidos ictericos, sólo 16 (15%) recibieron fototerapia con posterioridad.

Carecemos de una explicación sencilla del evidente aumento de la producción de bilirrubina en los recién nacidos ictericos durante los 4 primeros días. Como esperábamos, los valores de ETCOc de la población normal disminuyeron durante ese período⁸. En un gran estudio internacional⁹, las mediciones de ETCOc obtenidas a las 30 ± 6 horas en una población neonatal no contribuyó de forma significativa a la predicción de la hiperbilirrubinemia posterior, aunque indicó que algunos recién nacidos con hiperbilirrubinemia posterior mostraban evidencia temprana de aumento del metabolismo del hemo. Si pudiera realizarse, la medición seriada de la ETCOc en los días 1-4 tras el parto podría predecir mejor la hiperbilirrubinemia posterior que una determinación aislada.

Es difícil obtener documentación de laboratorio de los grados leves de hemólisis en el neonato. No es probable que estos recién nacidos muestren disminución de la concentración de hemoglobina, aumento del recuento de reticulocitario o anomalías en el frotis periférico. En cualquier caso, estas pruebas de laboratorio suelen ser inespecíficas y poco sensibles en el neonato^{2,10}. La medición de la carboxihemoglobina sanguínea mediante cromatografía de gases¹¹ (no disponible en los laboratorios clínicos) y la ETCOc ofrece mediciones directas del metabolismo del hemo. Como la capacidad neonatal de conjugar y eliminar la bilirrubina está significativamente alterada en los primeros días, incluso un pequeño aumento de la tasa de producción de bilirrubina puede contribuir al desarrollo de una hiperbilirrubinemia significativa. Bartoletti et al¹² encontraron que 6 recién nacidos normales con niveles de BST > 12 mg/dl y ninguna causa aparente de ictericia tenían niveles elevados de CO y, consecuentemente, de la producción de bilirrubina.

Como el aumento de la producción de bilirrubina parece constituir un importante mecanismo del desarrollo de la hiperbilirrubinemia durante los 4 primeros días tras el parto, es muy probable que una intervención diseñada para disminuir la producción de bilirrubina previniera la mayoría de los casos de ictericia neonatal temprana. La mesoporfirina-estaño es un fármaco que inhibe la producción de bilirrubina y ha demostrado su eficacia en la prevención y el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal temprana¹³. Nuestros datos ofrecen una explicación de su eficacia en esta población (aunque prevendría la ictericia incluso si no aumentara la producción de bilirrubina).

CONCLUSIONES

Antes del alta hospitalaria, la mayoría de los recién nacidos de ≥ 36 semanas de gestación con valores de

BST superiores al percentil 75 producen una cantidad de bilirrubina significativamente superior a los que muestran menores valores de BST. Esto señala al aumento del catabolismo del hemo como principal mecanismo responsable de la hiperbilirrubinemia en los 4 primeros días tras el nacimiento.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por una beca de Natus Medical, San Carlos, California. La compañía ha interrumpido la fabricación del CO-Stat® End Tidal Breath Analyzer.

Agradecemos la asesoría y la revisión del manuscrito de Thomas Newman, MD, MPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 2002;110(4). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/4/e47
2. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics*. 1988;81:505-11.
3. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1992;90:741-3.
4. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem*. 1994;40:1934-9.
5. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, et al. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest*. 1971;50:1-9.
6. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103:6-14.
7. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:669-72.
8. Maisels MJ, Kring E. End-tidal carbon monoxide concentration (ETCO) in the normal and isoimmunized newborn [resumen]. *Pediatr Res*. 1994;35:239A.
9. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics*. 2001;108:31-9.
10. Newman TB, Easterling MJ. Yield of reticulocyte counts and blood smears in term infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 1994;33:71-6.
11. Vreman HJ, Mahoney JJ, Stevenson DK. Carbon monoxide and carboxyhemoglobin. *Adv Pediatr*. 1995;42:303-34.
12. Bartoletti AL, Stevenson DK, Ostrander CR, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities. *J Pediatr*. 1979;94:952-5.
13. Kappas A. A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics*. 2004;113:119-23.