

Artículo original

Enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO y desarrollo de ictericia grave en recién nacidos de término: factores predictivos precoces

ABO hemolytic disease and developing of significant hyperbilirubinemia in term newborns: early predictive factors

Dra. María del C. Covas*, Dra. María S. Medina*, Dra. Siloia Ventura*,
Lic. Dora Gamero**, Dr. Antonio Giuliano*, Dra. María E. Esandi* y
Dr. Ernesto Alda*

RESUMEN

Introducción. El alta hospitalaria precoz ha incrementado el riesgo de desarrollar ictericia grave en recién nacidos de término (RNT) con enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO.

Objetivos. a) Identificar factores que permitan predecir el desarrollo de ictericia grave (que requiere fototerapia), en la primera semana de vida; b) analizar la capacidad predictiva de la bilirrubina indirecta (BI) determinada entre las 24 y 36 h para predecir el desarrollo de ictericia grave entre el 2° y el 7° días de vida.

Material y métodos. Posterior al consentimiento informado, se realizaron determinaciones de laboratorio entre las 24 y 36 h, 3°, 4°-5° y 6°-7° días de vida. La capacidad predictiva de la BI entre las 24 y 36 h se evaluó mediante el análisis de la curva de eficacia diagnóstica (ROC) y la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de distintos valores límite de BI.

Resultados. Ciento setenta y dos (172) de 1.263 RNT (13,6%) presentaron incompatibilidad ABO. Se incluyeron 126 niños, de los cuales 28 (22%) presentaron ictericia grave. Estos últimos presentaron valores de BI entre las 24 y 36 h más elevados que aquellos RNT que no desarrollaron ictericia grave. Se excluyeron 46 niños (33 sin consentimiento, 11 controles incompletos y 2 por razones clínicas). Un valor de BI $\geq 8,75$ mg% entre las 24 y 36 h fue el punto de corte que presentó la menor tasa de clasificación incorrecta: sensibilidad 78%, especificidad 83%, VPP 45% y VPN 95%.

Conclusiones. La BI entre las 24 y 36 h de vida, contribuiría a identificar a los recién nacidos a término con incompatibilidad ABO que presentan un riesgo mayor de presentar ictericia grave entre el 2° y el 7° días de vida.

Palabras clave: ictericia neonatal, incompatibilidad ABO, alta precoz.

SUMMARY

Early hospital discharge has increased the risk of severe jaundice in term neonates with ABO incompatibility and hemolytic disease.

Aims. a) To identify predictive factors of severe hyperbilirubinemia (requiring phototherapy) in the first week of life; b) to determine the serum unconjugated bilirubin (UB) level cutoff at 24-

36 hours that better predicts severe hyperbilirubinemia.

Method. After parental consent was obtained, lab tests were measured at 24-36 hours, 3rd, 4-5th, 6-7th days of life. Predictive capacity of the serum UB level was assessed through the ROC curve analysis and estimation of the sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of different serum UB level cut-offs.

Results. ABO incompatibility was identified in 172 (13.6%) of 1.263 healthy term newborns; 126 babies were included, 28 of them (22%) developed severe hyperbilirubinemia; 46 were excluded (33 did not grant consent, 11 were lost to follow up and 2 received NICU's care). These last had higher UB level at 24-36 hours than those that did not develop the condition during the first week of life. A serum UB value of 8.75 mg% at 24-36 hours showed the best performance: sensitivity 78%, specificity 83%, positive predicted value 45% and negative 95%.

Conclusions. Serum UB at 24-36 hours of life might contribute to identify those term newborns with ABO incompatibility that have the highest risk of developing severe jaundice.

Key words: neonatal jaundice, ABO incompatibility, early discharge.

* Servicio de Neonatología.

** Bioquímica. Laboratorio Central. Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca.

Conflicto de intereses: nada que declarar.

Correspondencia: Dr. Ernesto Alda. eralda@criba.edu.ar

Recibido: 25-6-08
Aceptado: 28-11-08

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hemolítica ABO del feto y el recién nacido es una patología inmunológica producida por isoanticuerpos. Estos anticuerpos (anti-A y anti-B) son naturales y están presentes en el suero de casi todas las personas del grupo O; su presencia se produce naturalmente, por estimulación con sustancias contenidas en alimentos o bacterias; esto explicaría la posibilidad de que el primer hijo (grupo A o B) estuviera afectado.

La enfermedad hemolítica ABO tiende a ocurrir en madres con altos niveles de anticuerpos (IgG), únicos capaces de atra-

vesar la placenta, pero su determinación directa es difícil. Tanto la prueba de Coombs cuanto la detección de anticuerpos por otros métodos tienen escaso valor predictivo para la hemólisis.¹

La tendencia actual a dar el alta hospitalaria precoz por razones médicas, sociales y económicas, ha incrementado la morbilidad en recién nacidos de término debido al desarrollo de enfermedades que, dada la brevedad de la internación conjunta, no logran ser identificadas de manera oportuna. Se ha demostrado que los recién nacidos cuya alta hospitalaria se otorga antes de las 72 h del parto presentan un riesgo de readmisión mayor, comparado con los que se externan después, y la ictericia es la causa comunicada más frecuente de readmisión en el período neonatal precoz.^{2-5, 6-10} A esto se agrega el hecho de que un número elevado de recién nacidos (>10%) no serían controlados después del tercer día de vida.¹¹ Por otra parte, un estudio mostró que el 0,36% de los recién nacidos sanos de término con ictericia leve y alta después de las 72 h de vida, también pueden desarrollar hiperbilirrubinemia moderada y grave.⁷

Estos factores contribuirían a explicar la reaparición de casos de ictericia nuclear (*kernicterus*) en los últimos años, que tanto han preocupado a la comunidad médica y público en general: en Estados Unidos, se comunicaron 22 casos entre 1991 y 1995.¹²

Como respuesta al incremento en los casos de esta enfermedad se ha buscado el modo de identificar, de manera precoz, a aquellos grupos de recién nacidos con riesgo más elevado de presentar esta patología. Diversos estudios han investigado el valor de la bilirrubina obtenida en el primer día de vida, como factor predictivo del desarrollo de hiperbilirrubinemia grave por enfermedad hemolítica ABO, en recién nacidos de término.¹³⁻¹⁶ Sarici y col.¹⁷ establecieron la utilidad de la determinación de bilirrubina total en las primeras 6 h de vida, para predecir el desarrollo de ictericia grave en los primeros cinco días de vida. Esta información permitiría iniciar fototerapia en forma precoz y prevenir riesgos de tratamientos más complejos (exanguinotransfusiones) y la aparición de *kernicterus*. Sobre la base de los resultados de este estudio, los autores elaboraron un nomograma que diferencia tres zonas de acuerdo al riesgo de desarrollo de hiperbilirrubinemia grave que requiere tratamiento (alto, moderado y bajo riesgo) (Figura 1).

En el Servicio de Neonatología del Hospital Privado del Sur (HPS) se decidió adoptar el nomograma de Sarici para sistematizar el control y manejo de la hiperbilirrubinemia en recién nacidos de término con incompatibilidad ABO. Teniendo en

cuenta la escasa información disponible sobre la frecuencia y manejo de este cuadro en nuestro país, se realizó un estudio cuyo propósito fue describir su incidencia en una población de recién nacidos a término e identificar factores que permitan predecir, de manera precoz, aquellos recién nacidos con mayor riesgo de desarrollar ictericia grave. Esta información permitirá un seguimiento más estricto de estos casos y, eventualmente, la indicación del tratamiento de manera más oportuna, reduciendo así el riesgo de aparición de complicaciones graves (*kernicterus*).

OBJETIVOS

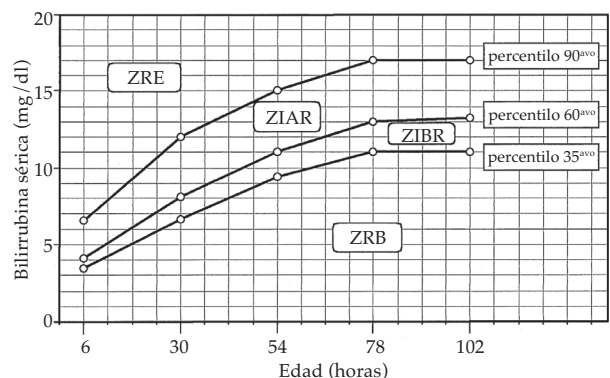
Primarios

- Identificar factores que permitan predecir, de manera precoz, el desarrollo de ictericia grave en la primera semana de vida de recién nacidos con incompatibilidad ABO.
- Analizar la capacidad predictiva de los valores de bilirrubina indirecta determinada entre las 24 y 36 h de vida e identificar el punto de corte con el que se logra la menor tasa de clasificación incorrecta de desarrollar ictericia grave.

Secundarios

- Describir la incidencia anual de incompatibilidad ABO en la población de recién nacidos a término asistidos en el Servicio de Neonatología del HPS.

FIGURA 1. Nomograma de riesgo para desarrollar ictericia grave (>P90^{avo})



Fuente: Tomado de Sarici SU, Yurdakok M, Serdar MA, et al. (cita 17).

Nota aclaratoria: En el nomograma se definen las zonas de riesgo para desarrollar ictericia: ZRE significa zona de riesgo elevado, ubicándose por arriba del P90^{avo}; ZIAR es la zona intermedia alta, entre los P60^{avo} y 90^{avo}; ZIBR representa la zona intermedia baja, entre los P60^{avo} y 35^{avo} y ZRB o zona de bajo riesgo para los <P35^{avo}.

- Comparar la evolución de la bilirrubina en los primeros 6 días de vida, entre los recién nacidos con incompatibilidad ABO que requirieron tratamiento con fototerapia y los que no lo requirieron.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohorte prospectivo.

Población

Criterios de elegibilidad: Recién nacidos de término (≥ 37 semanas de gestación) nacidos en el Hospital Privado del Sur de Bahía Blanca, en un período de 12 meses consecutivos (20/03/2005-19/03/2006).

Criterio de inclusión: Recién nacidos con grupo sanguíneo A o B de madre O Rh positivo o negativo.

Criterios de exclusión: a) Madre Rh negativa sensibilizada; b) recién nacidos cuyos padres no otorgaron el consentimiento informado.

Criterio de eliminación: a) Recién nacido que requirió internación en las primeras 72 h de vida, excepto por ictericia; b) recién nacido en quien no fue posible completar el algoritmo de seguimiento de manera apropiada.

METODOLOGÍA

Se solicitó el consentimiento informado a los padres de todos aquellos recién nacidos de término que cumplieron el criterio de inclusión.

Entre las 24-36 h se realizó titulación de aglutininas A o B (con mercaptoetanol y sin él) en la madre y determinaciones del hematocrito, prueba de Coombs directa, bilirrubina total y fraccionada, esferocitos y reticulocitos en todos los recién nacidos incluidos. La determinación de la bilirrubina y el hematocrito se repitieron entre las 48-60 h, 72 y 126 h y en el 6°-7° días según algoritmo de seguimiento de la incompatibilidad ABO adoptada por el servicio (*Figura 2*). Se consideró que un niño presentaba ictericia grave, cuando en alguna de las determinaciones requirió tratamiento con fototerapia, al presentar valores de bilirrubina total en la zona de alto riesgo del nomograma de Sarici¹⁷ ($>P90^{avo}$). De acuerdo a las horas de nacido, se establecieron diferentes puntos de corte.

Cuando la bilirrubina total superó los 20 mg%, se trató al recién nacido con doble fuente de fototerapia (superior e inferior). El tratamiento se realizó en internación conjunta con su madre.

Como variables independientes se consideran, además de las determinaciones de laboratorio, los siguientes antecedentes perinatales: gestación, abortos previos, incompatibilidad ABO previa con requerimiento de fototerapia, tipo de parto, sexo,

peso de nacimiento y al alta hospitalaria (determinados por balanza de báscula con pesas corregidas), edad gestacional (por fecha de última menstruación corroborada por el método de Capurro), puntuación de Apgar, alimentación en la primera semana (lactancia materna exclusiva, suplementación artificial o mixta).

Se determinaron en el recién nacido: grupo sanguíneo, Rh, prueba de Coombs directa, hematocrito, reticulocitos, esferocitos, bilirrubina total y directa. No se realizaron la prueba de elusión de anticuerpos en el recién nacido, ni la investigación de anticuerpos irregulares con panel selector en el suero materno.

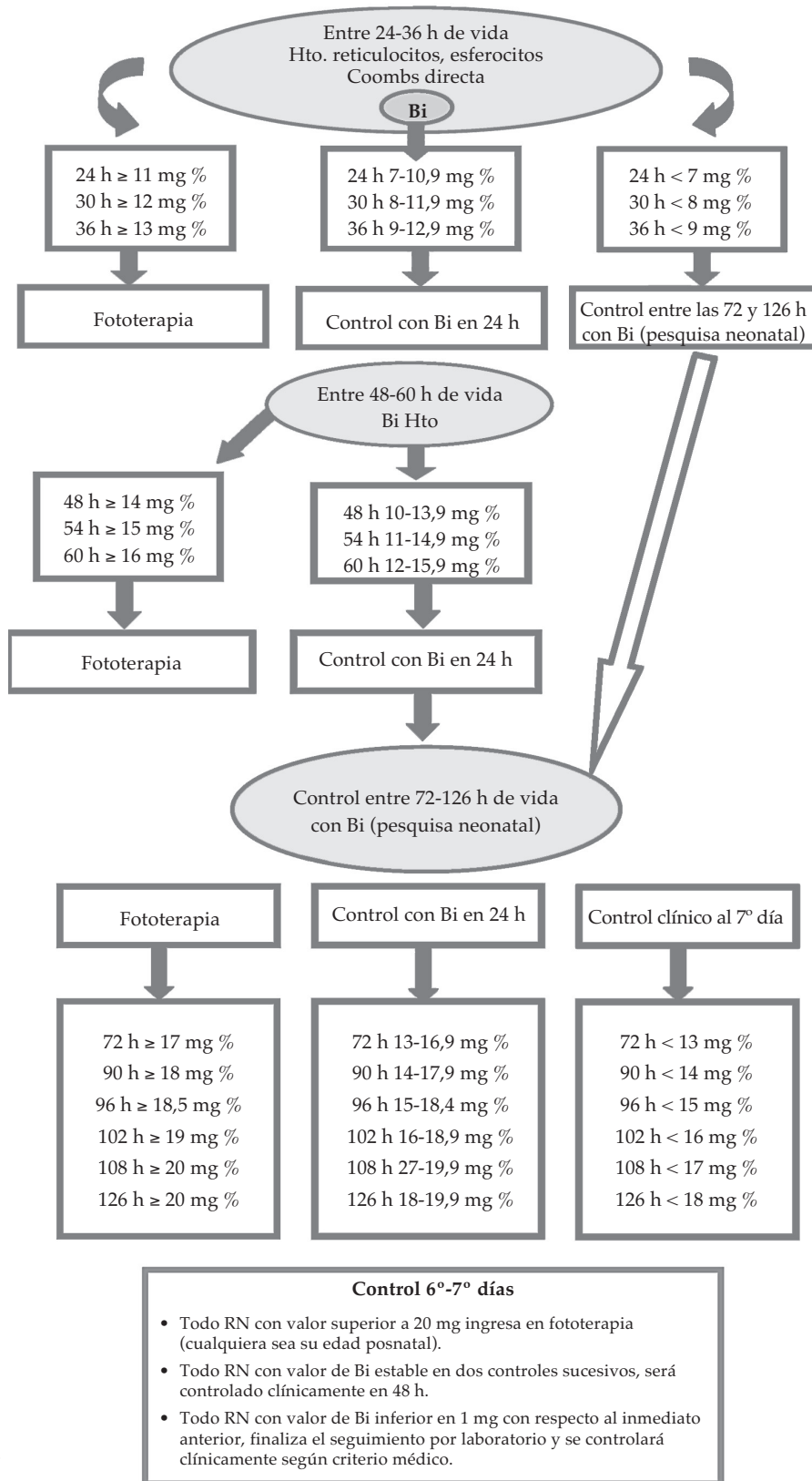
Para el dosaje de bilirrubina directa y total, se utilizó un sistema birreactivo, por reacción de punto final, con muestras de suero o plasma, mediante un analizador automático de química clínica. Para determinar bilirrubina directa, la muestra fue solubilizada en medio ácido y la bilirrubina medida por la formación de azobilirrubina con dicloroanilina diazotada. El color formado fue proporcional a la concentración de bilirrubina directa de la muestra.

Exactitud del método utilizado: el error sistemático proporcional medio, obtenido a un valor de 1,4, fue 0,01 mg/dl (0,7%). El sistema utilizado permite dosar concentraciones de bilirrubina directa hasta 12 mg/dl, minimizando la necesidad de dilución de muestras con concentraciones elevadas. La bilirrubina indirecta fue separada de la albúmina y solubilizada por acción de un acelerador. Las bilirrubinas directa e indirecta fueron medidas por la formación de azobilirrubina con dicloroanilina diazotada. El color formado fue proporcional a la concentración de bilirrubina total de la muestra.

Exactitud del método utilizado: el error sistemático proporcional medio, obtenido a un valor de 1,4, fue 0,02 mg/dl (1,2%). El sistema utilizado permite dosar concentraciones de bilirrubina total hasta 30 mg/dl sin necesidad de diluir las muestras.

La prueba de antiglobulina indirecta para la titulación de aglutininas A o B se realizó de la siguiente manera: los hematíes fueron suspendidos en solución salina y enfrentados con el suero que contenía los anticuerpos. Se incubó a 37°C para favorecer la reacción ag-ac; se efectuaron los lavados y se adicionó el reactivo de Coombs, evaluándose posteriormente la aglutinación. Con este procedimiento se detectaron anticuerpos IgM e IgG. Para distinguirlos se realizó, paralelamente, el mismo procedimiento, pero tratando una alícuota del suero con 2-mercaptoetanol diluido 1/100 para neutralizar la IgM, de manera de titular solamente los anticuerpos IgG, que son los que atraviesan

FIGURA 2. Algoritmo de seguimiento de la incompatibilidad ABO en recién nacidos de término



Bi: Bilirrubina total.
Hto: hematócrito.

placenta y producen la enfermedad hemolítica. Se procedió a informar anticuerpos totales sin tratamiento con 2-mercaptoetanol y anticuerpos IgG con 2-mercaptoetanol. Se utilizó suero de la madre del recién nacido, el cual se enfrentó con un *pool* de glóbulos A o B según el grupo del niño. El título en ambos casos se informó como la mayor dilución del suero que presentó aglutinación.

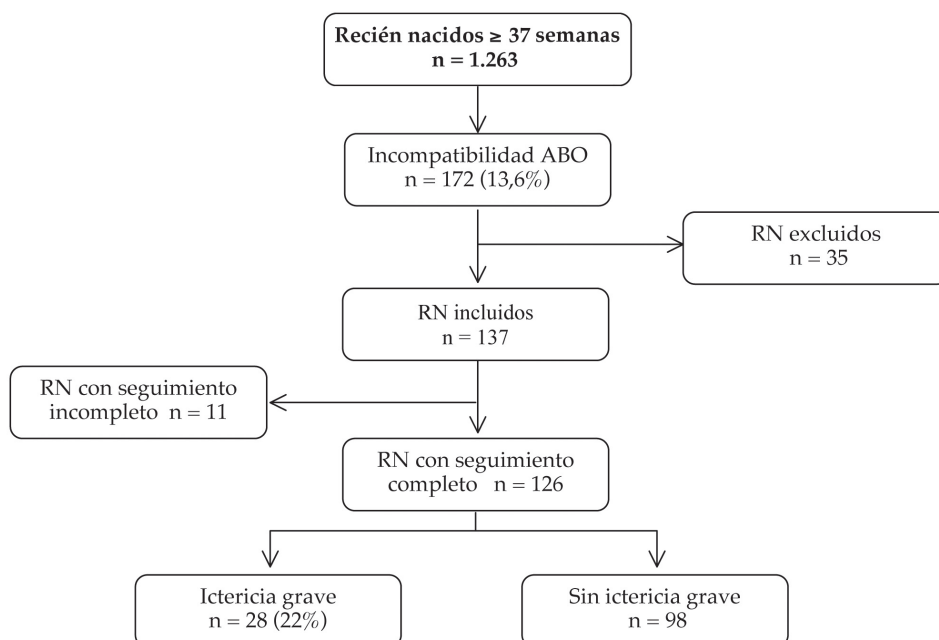
Métodos de análisis de datos

La frecuencia de incompatibilidad ABO en recién nacidos de término se estimó por medio de la incidencia acumulada. Los factores predictivos de ictericia grave se identificaron por medio del análisis bifactorial (prueba de la Ji al cuadrado [χ^2] en el caso de variables categóricas y de comparación de las medianas en el caso de las variables cuantitativas) y multifactorial, incluyendo sólo aquellas variables que en el análisis bifactorial presentaron un valor $P \leq 0,10$.

La capacidad de la bilirrubina indirecta (BI), determinada entre las 24-36 h de vida, para predecir el desarrollo de ictericia grave y requerimiento de fototerapia entre el 2° y 7° días de vida, se evaluó por medio del análisis de la curva de eficacia diagnóstica (*Receiver Operating Characteristic*: ROC). Se excluyeron de este análisis, los recién nacidos que recibieron fototerapia entre las 24 y 36 h debido a valores elevados de bilirrubina. A partir de las

coordenadas de la curva, se estimó el valor de bilirrubina indirecta que permite discriminar, de manera más precisa, a aquellos neonatos que desarrollarán ictericia grave en la primera semana de vida, de aquellos que no lo harán. Se estimaron también el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) y el cociente de probabilidades diagnóstico (*Diagnostic Odds Ratio*: DOR) correspondiente a los distintos valores de bilirrubina indirecta.¹⁸ Estos parámetros permiten describir la precisión de una prueba diagnóstica en una única medida. En el caso del índice de Youden, una prueba presenta menor capacidad para discriminar entre aquellos que presentan el cuadro y los que no lo presentan, cuando se aproxima a 0. Por el contrario, el DOR se calcula como el cociente de las razones de verosimilitud positiva y negativa y su valor se ubica en el intervalo de 0 a infinito. Cuanto mayor es el DOR, mayor es la capacidad de la prueba para discriminar entre los que presentan el cuadro de aquellos que no lo presentan. El valor de bilirrubina a las 24-36 h de vida con los índices de Youden y DOR más altos, permitieron identificar de manera más precisa a los recién nacidos que desarrollaron ictericia grave de aquellos que no la presentaron. En el caso del DOR, se estimaron los IC al 95% por medio del método propuesto por Armitage y Berry.¹⁹ Para este cálculo se empleó la calculadora estadística desarrollada por Herbert.²⁰

FIGURA 3. Descripción de la población de estudio



RESULTADOS

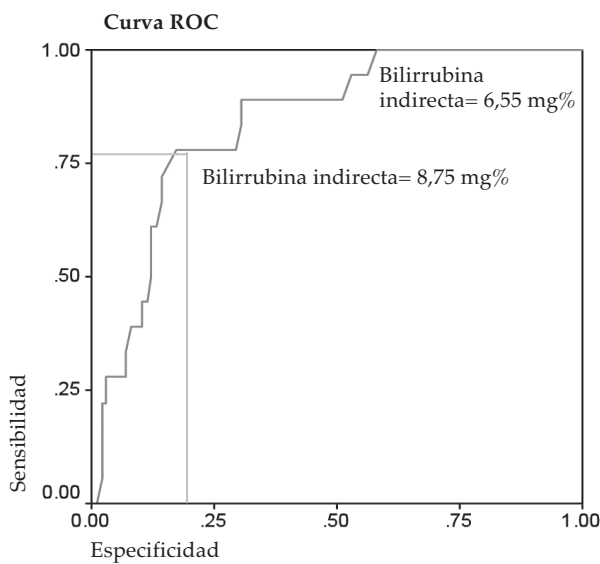
Descripción de la población de estudio

Se asistieron 1.263 recién nacidos de término, de los cuales 172 (13,6%) presentaron incompatibilidad ABO (O-A o O-B). De los 172 niños con incompatibilidad, 35 debieron excluirse; en 33 casos sus padres no otorgaron el consentimiento informado y 2 presentaron patología en las primeras 72 h de vida (un recién nacido con cardiopatía congénita grave y otro con dificultad respiratoria transitoria). De los 137 niños incluidos, 11 presentaron un seguimiento incompleto (residencia en localidades alejadas). De los 126 niños que completaron el seguimiento, 28 (22%) presentaron ictericia grave (Figura 3).

Factores asociados al desarrollo de ictericia grave

Dentro de las características perinatales, sólo el antecedente de aborto previo y de incompatibilidad ABO que requirió fototerapia en embarazo previo, presentaron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de ictericia grave en el análisis bifactorial. En el caso de los parámetros bioquímicos, la concentración media de esferocitos y bilirrubina indirecta fue mayor en los recién nacidos que desarrollaron este cuadro que en aquellos que no lo hicieron, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, sólo la bilirrubina indirecta mostró estar relacionada con el desarrollo de ictericia grave en la primera semana de vida, en el análisis multifactorial (Tabla 1).

FIGURA 4. Curva ROC: Sensibilidad y especificidad de la bilirrubina indirecta a las 24-36 h para detectar a los neonatos que presentaron ictericia grave entre el 2° y 7° días



Capacidad predictiva de la bilirrubina indirecta a las 24-36 h

El área bajo la curva de eficacia diagnóstica (ROC) para la bilirrubina indirecta fue 0,84 (IC 95% [0,75-0,93]). Por medio de este análisis, pudo establecerse que un valor de BI a las 24-36 h $\geq 6,55$ mg % fue el que presentó mayor sensibilidad para identificar a los niños que desarrollaron ictericia grave entre el 2° y el 7° días (Figura 4). La sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron del 100%, pero la especificidad del 42% y el valor predictivo positivo 24%. El valor de BI que demostró un mejor balance entre la sensibilidad y la especificidad fue 8,75 mg %, con los resultados más elevados del DOR e índice de Youden (Tabla 2).

Evolución de los valores de bilirrubina en la primera semana de vida

Los valores de BI difirieron en el grupo que desarrolló ictericia grave respecto de aquel que no lo hizo. En todos los casos, las diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 3).

Ningún recién nacido presentó una prueba de Coombs directa positiva. Asimismo, ningún niño requirió exanguinotransfusión ante aumentos de la bilirrubina sérica, a pesar del tratamiento con fototerapia.

DISCUSIÓN

El diagnóstico y seguimiento de la ictericia neonatal ha sido y es motivo de preocupación en todos los centros que asisten recién nacidos.²¹ Este estudio aportó evidencia útil sobre la relación entre la bilirrubina indirecta determinada a las 24-36 h de vida y la aparición de ictericia grave en la primera semana de vida, en recién nacidos con incompatibilidad ABO. Este parámetro bioquímico permitiría identificar a los recién nacidos con mayor riesgo de desarrollar este cuadro e intervenir de manera más oportuna. Estos resultados poseen mayor relevancia, en un escenario en el que prevalecen las altas institucionales cada vez más precoces, y ante la preocupación renovada por el incremento de encefalopatía por hiperbilirrubinemia (*kernicterus*) evidenciado en el plano internacional.²²⁻²⁶

Este cuadro es la causa más frecuente de hemólisis neonatal y consecuentes ictericia y anemia evolutiva. En este estudio se observó que 14 de 100 neonatos de término presentaron incompatibilidad ABO. Esta frecuencia, así como el grupo que desarrolló ictericia grave en la primera semana de vida, fueron similares a las comunicadas por Sarici y col.¹⁷ en un estudio realizado en Turquía, aunque algo superiores a las referidas por otros autores.^{27,28}

TABLA 1. Relación entre distintas características perinatales y parámetros bioquímicos con el desarrollo de ictericia grave en la primera semana de vida

| Variables independientes (categóricas) | Ictericia grave (n= 28) | Análisis bifactorial | | Análisis multifactorial | |
|--|-------------------------|----------------------|------------|-------------------------|---------|
| | | OR crudo [IC 95%] | Valor P | OR ajustado [IC 95%] | Valor P |
| <i>Características perinatales</i> | | | | | |
| Sexo | | | | | |
| Hombres | 21% (13/61) | 0,90 | NS-0,8 | No se incluye | |
| Mujeres | 23% (15/65) | [0,38-2,09] | | | |
| Gestación | | | | | |
| Primigesta | 23% (14/61) | 1,02 | NS-0,9 | No se incluye | |
| No primigesta | 22% (14/65) | [0,44-2,37] | | | |
| Terminación embarazo | | | | | |
| Parto vaginal | 22% (11/51) | 1,06 | NS-0,9 | No se incluye | |
| Cesárea | 23% (17/75) | [0,45-2,51] | | | |
| Puntuación Apgar | | | | | |
| Apgar < 7 al 1° | 40% (2/5) | 2,43 | NS-0,3 (#) | No se incluye | |
| Apgar ≥ 7 al 1° | 22% (26/120) | [0,40-15,3] | | | |
| Aborto previo | | | | | |
| SÍ | 46% (6/13) | 3,85 | 0,03 | 4,43 | 0,08 |
| NO | 18% (20/110) | [1,17-12,7] | | [0,83-23] | |
| Antecedente de incompatibilidad ABO que requirió fototerapia | | | | | |
| SÍ | 67% (4/6) | 8,00 | 0,02 (#) | 6,16 | 0,21 |
| NO | 20% (24/120) | [1,3-46,2] | | [0,36-105] | |

| Variables independientes (numéricas) | Ictericia grave (n= 28) | No ictericia grave (n= 98) | Análisis bifactorial (*) Valor P | Análisis multifactorial (**) | |
|--------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------|
| | | | | OR ajustado IC 95% | Valor P |
| <i>Características perinatales</i> | | | | | |
| Edad gestacional (semanas) | | | | | |
| mediana (RI) | 39 (2) | 39 (2) | NS-0,9 | No se incluye | |
| Peso al nacimiento en g | | | | | |
| mediana (RI) | 3.335 ± 667 | 3.385 ± 470 | NS-0,9 | No se incluye | |
| Peso al alta institucional en g | | | | | |
| mediana (RI) | 2.995 ± 657 | 3.100 ± 480 | NS-0,7 | No se incluye | |

Parámetros bioquímicos a las 24-36 h de vida

| | | | | | |
|---|--------------|-------------|--------|---------------------|--------|
| Hematócrito inicial | | | | | |
| mediana (RI) | 57% (9,5) | 54% (9) | 0,22 | No se incluye | |
| Reticulocitos mediana (RI) | | | | | |
| | 3% (5,6) | 2,1% (1,9) | 0,52 | No se incluye | |
| Esferocitos | | | | | |
| mediana (RI) | 1,75% (2,45) | 0,8% (0,6) | <0,001 | 1,46 [0,84-2,55] | 0,18 |
| Aglutininas A o B (sin mercaptoetanol) mediana (RI) | | | | | |
| | 512 (944) | 128 (448) | 0,25 | No se incluye | |
| IgG (con mercaptoetanol) mediana (RI) | | | | | |
| | 24 (120) | 16 (56) | 0,90 | No se incluye | |
| Bilirrubina indirecta (mg %) | | | | | |
| mediana (RI) | 11,3 (3,9) | 6,9 (2,7) | <0,001 | 2,16 [1,51-3,08] | <0,001 |
| Bilirrubina directa (mg %) | | | | | |
| mediana (RI) | 0,50 (0,30) | 0,50 (0,30) | 0,64 | No se incluye | |

Nota: RI= Rango intercuartilo. (*) Se empleó la prueba de comparación de mediana; (**) se empleó la prueba de regresión logística múltiple; (#): dado que más de una celda tenía un valor esperado menor a 5, se empleó la Prueba exacta de Fisher.

Distintas razones étnicas y geográficas pueden ser las causas de estas diferencias.²⁹ En una población estudiada en el Hospital Italiano de Buenos Aires, en 1981, Ceriani y col.³⁰ describen una prevalencia de incompatibilidad ABO del 11% (589/5.346); de estos niños, 4,6% (27/589) presentaron enfermedad hemolítica, definida por titulación materna elevada de anti-A o anti-B, y reticulocitos > 4,5%.

De todas las características perinatales y parámetros bioquímicos considerados, el valor de la BI entre las 24 y 36 h fue el único que mostró estar relacionado con la aparición de ictericia grave en la primera semana de vida. El área bajo la curva de eficacia diagnóstica (ROC) presentó un valor cercano a 1, que permitió diferenciar adecuadamente a los neonatos que desarrollarán ictericia grave entre el 2° y 7° días, de aquellos que no lo harán. De acuerdo a los resultados del DOR e índice de Youden, podría considerarse como valor umbral, un límite de BI de 8,75 mg %. Este valor de corte permitiría identificar aproximadamente 8-9 de cada 10 recién nacidos que desarrollarán ictericia grave entre el 2° y 7° días, mientras que sólo 1-2 niños clasificados como de alto riesgo, no desarrollarían la enfermedad (tasa de falsos positivos de 17%). En términos prácticos, podría posponerse el alta o monitorear los valores de bilirrubina indirecta en los días subsiguientes, en todo recién nacido con incompatibilidad ABO, con un valor de BI entre las 24 y 36 h igual o mayor a 8,75 mg %. Por otra parte,

se encontró que un valor de BI mayor o igual a 6,55 mg % posee la mayor sensibilidad, por lo cual podría considerarse que el hallazgo de un valor menor a éste, prácticamente elimina la probabilidad de que el recién nacido desarrolle ictericia grave entre el 2° y el 7° días. La utilidad de la BI entre las 24 y 36 h como factor predictor del desarrollo de ictericia grave, coincide con lo comunicado por otros autores.¹³⁻¹⁷

Debe tenerse en cuenta que estos valores de corte serían aún menores en niños que presentan otros factores de riesgo para ictericia grave, como los descritos previamente (antecedente de haber tenido un hijo con incompatibilidad ABO que requirió fototerapia o aborto previo). En estos casos, la probabilidad preprueba sería mayor, por lo que el seguimiento debería ser más exhaustivo.

Con relación a otros parámetros bioquímicos, se encontró que los valores relativos de reticulocitos y esferocitos, como representación de formas inmaduras de la serie roja ante una hemólisis presente, mostraron diferencias (estadísticamente significativas sólo con los esferocitos) entre los grupos que requirieron tratamiento y no lo requirieron; estos hallazgos coinciden con lo informado por Sarici y col.¹⁷ Estos autores consideran que el aumento de reticulocitos y esferocitos en el primer día de vida, junto a una prueba de Coombs directa positiva y el antecedente de hermano con ictericia por incompatibilidad ABO que requirió fototerapia

Tabla 2. Identificación del punto de corte con menor tasa de clasificación incorrecta para ictericia grave que requirió fototerapia

| Bilirrubina indirecta al 2° día (mg%) | S | E | VPP | VPN | RVP | RVN | DOR (IC 95%) | IY |
|--|------|-----|-----|------|------|------|------------------|------|
| 2 | 100% | 1% | 16% | 2% | 1,01 | 0,00 | NE | 0,01 |
| 4,95 | 100% | 16% | 18% | 39% | 1,20 | 0,00 | NE | 0,16 |
| 6,15 | 100% | 33% | 21% | 78% | 1,48 | 0,00 | NE | 0,33 |
| 6,55 | 100% | 42% | 24% | 100% | 1,72 | 0,00 | NE | 0,42 |
| 6,65 | 94% | 42% | 24% | 100% | 1,62 | 0,13 | 12,6 [1,6-99,1] | 0,38 |
| 6,95 | 89% | 51% | 25% | 96% | 1,81 | 0,22 | 8,3 [1,8-38,2] | 0,40 |
| 7,25 | 89% | 60% | 29% | 97% | 2,23 | 0,18 | 12,1 [2,6-55,5] | 0,49 |
| 8,4 | 78% | 79% | 40% | 95% | 3,63 | 0,28 | 12,8 [3,8-43,0] | 0,56 |
| 8,75 | 78% | 83% | 45% | 95% | 4,48 | 0,27 | 16,7 [4,88-56,9] | 0,60 |
| 8,85 | 72% | 85% | 48% | 94% | 4,90 | 0,33 | 15,0 [4,6-48,8] | 0,58 |
| 9 | 67% | 86% | 46% | 93% | 4,67 | 0,39 | 12,0 [3,8-37,2] | 0,52 |
| 9,55 | 44% | 89% | 42% | 90% | 3,96 | 0,63 | 6,3 [2,1-19,4] | 0,33 |
| 10,35 | 33% | 93% | 46% | 88% | 4,67 | 0,72 | 6,5 [1,8-22,6] | 0,26 |

Nota: S= Sensibilidad; E= Especificidad; VPP= Valor predictivo positivo; VPN= Valor predictivo negativo; RVP= Razón de verosimilitud positiva; RVN= Razón de verosimilitud negativa; DOR= OR diagnóstico; IY= Índice de Youden; NE= No evaluable (en estos casos, el DOR no pudo estimarse ya que uno de los valores de la tabla de 2 x 2 era 0).

pia, constituirían factores indicativos de un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad hemolítica grave. No se encontró relación entre determinaciones de anticuerpos maternos isoimmunarios (aglutininas A o B con mercaptoetanol y sin él) y gravedad de enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO, como describen otros autores.^{31,32} Tampoco la Coombs directa resultó útil en la clínica evolutiva (en el presente estudio, en ningún caso esta prueba fue positiva). Una explicación de este hallazgo podría ser la existencia de pocas moléculas de IgG anti-A o anti-B unidas a los eritrocitos (menos de 200 moléculas por eritrocito); con un método más sensible (autoanizador o elusión de anticuerpos en los glóbulos rojos del recién nacido) sería positiva en los casos de incompatibilidad ABO, pues los potenciadores de baja fuerza iónica utilizados pueden detectar niveles de 8-85 moléculas de IgG en la membrana eritrocitaria.³³

Al igual que en las series de Seidman,¹⁴ Bhutani¹⁵ y Sarici¹⁷ se observaron marcadas diferencias en los valores de bilirrubina en los primeros 5 días de vida, entre los recién nacidos que desarrollaron ictericia grave y aquellos que no la presentaron. Estos resultados podrían ser de gran utilidad cuando se debe tomar la decisión de continuar con control clínico evolutivo o indicar tratamiento con fototerapia.

Al momento de extrapolar estos resultados a otras poblaciones debe tenerse en cuenta que los datos analíticos considerados en la presente investigación fueron realizados en un centro determinado (Laboratorio del HPS-Bahía Blanca), en el que la medición de los distintos parámetros bioquímicos está adecuadamente estandarizada. Por este motivo, deben considerarse las características de cada contexto antes de extrapolar estos resultados a otras instituciones.

CONCLUSIONES

La bilirrubina indirecta entre las 24 y 36 h de vida constituiría un parámetro bioquímico de utilidad para identificar a aquellos niños con incompatibilidad ABO y mayor riesgo de desarrollar ictericia grave en la primera semana de vida. En

recién nacidos con incompatibilidad ABO, la evolución de este parámetro es marcadamente diferente en los que desarrollan este cuadro respecto de los que no lo hacen, información que contribuiría a decidir de manera más apropiada la indicación de fototerapia.

Agradecimientos

Al personal de enfermería del Servicio de Neonatología y del Laboratorio Central del HPS por brindarnos su entusiasmo y apoyo en la realización de este estudio. A la Sra. María Cristina Souto por ayudarnos en mantener actualizada la base de datos. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic disease. En: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Filadelfia, PA: WB Saunders; 1993:págs. 44-74.
2. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101:995-998.
3. Lee K-S, Perlman M, Ballantyne M. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *J Pediatr* 1995; 127:758-766.
4. Soskolne EL, Schumacher R, Fyock C, et al. The effect of early discharge and other factors on readmission rates of newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:373-379.
5. Liu LL, Clemens CJ, Shay DK, et al. The safety of newborn early discharge: the Washington State experience. *JAMA* 1997; 278:293-298.
6. Grupp-Phelan J, Taylor JA, Liu LL, Davis RL. Early newborn hospital discharge and readmission for mild and severe jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153:1283-1288.
7. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z, Gale R. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96:727-729.
8. Braveman P, Egarter S, Pearl M. Early discharge of newborns and mothers: a critical review of the literature. *Pediatrics* 1995; 96:716-726.
9. Brown AK, Damus K, Kim MH, et al. Factors relating to readmission of term and near term neonates in the first two weeks of life. *J Perinat Med* 1999; 27:263-275.
10. Britton JR, Britton HL, Beebe SA. Early discharge of the newborn: a continued dilemma. *Pediatrics* 1994; 94:291-294.
11. Catz C, Hanson JW, Simpson L, Yaffe SJ. Summary of workshop: early discharge and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96:743-745.
12. Conrad PD, Wilkering RB, Rosenberg AA. Safety of newborn discharge in less than 36 hours in an indigent population. *Am J Dis Child* 1989; 143:98-101.
13. Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM. Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res* 1997; 41:191. [abstract]
14. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, et al. Predicting the risk of jaundice in fullterm healthy newborns: a prospective population-based study. *J Perinatol* 1999; 19(8,pt 1):564-567.
15. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14.
16. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, et al. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106(2):e16.

TABLA 3. Bilirrubina indirecta (mediana, rango intercuartílico) en los primeros 7 días de vida

| | 24-36 h | 3 ^{er} día | 4 ^o día | 6 ^o día |
|---------------------|------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Ictericia grave | 11,3 (3,9) | 14,3 (2,4) | 17,6 (3,5) | 20,4 (3,0) |
| Sin ictericia grave | 6,9 (2,7) | 11,2 (2,3) | 11,0 (6,2) | 13,7 (3,9) |
| Valor de P | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

17. Sarici S, Yurdakök M, Serdar M, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109(4):e53.
18. Glas A, Lijmer J, Prins M, et al. The diagnostic odds ratio: a single indicador of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1129-35.
19. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd Ed. Londres: Blackwell; 2004. pág. 131.
20. Herbert R. Confidence interval calculador. 2002. [Acceso: 28 de noviembre de 2008]. Disponible en: http://www.vl.academicdirect.org/applied_statistics/binomial_distribution/ref/CIcalculator.xls.
21. Alda E, Prudent L. Ictericia en el recién nacido de término. PRONAP. Módulo 3. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría. 1994.
22. AAP: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114(1):297-316.
23. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96:730-733.
24. Penn AA, Enzman DR, Hahn JS, Stevenson DK. Kernicterus in a full term infant. *Pediatrics* 1994; 93:1003-1006.
25. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24(10):650-62.
26. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. *Clin Perinatol* 2005; 32(1):125-39.
27. Bhutani VK, Johnson LH, Sivieri EM. Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res* 1997; 41:191. [abstract]
28. Zipursky A, Bowman JM. Isoimmune hemolytic disease. En: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th ed. Filadelfia, PA: WB Saunders; 1993: págs. 44-74.
29. Kaplan M, Abramov A. Neonatal hyperbilirubinemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sephardic-Jewish neonates: incidence, severity, and the effect of phototherapy. *Pediatrics* 1992; 90(3):401-5.
30. Ceriani Cernadas J, Fustiñana C, Bujas M. Epidemiología de la incompatibilidad sanguínea ABO en el recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 1981; 79(6):613-617.
31. Whyte J, Graham H. Prediction of the severity of ABO hemolytic disease of the newborn by cord blood tests. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:217-222.
32. Levine DH, Meyer HB. Newborn screening for ABO hemolytic disease. *Clin Pediatr* 1985; 24:391-394.
33. Linares J. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO (EH-ABO). *Rev Argent Transf* 1996; 12(1):11-21.