

Efecto de la hiperbilirrubinemia sobre los ritmos biológicos en recién nacidos a término sanos

J. Aldana Gómez, M. Revilla Ramos, J. Andrés de Llano, P. Aragón García, J. Ardura Fernández

Resumen. Fundamento: La toxicidad de la bilirrubina sobre el cerebro presenta aspectos desconocidos. Por ello el tratamiento de la ictericia neonatal es controvertido. Pretendemos averiguar si la bilirrubina provoca toxicidad sobre los centros cerebrales que regulan los ritmos biológicos (RB) en recién nacidos sanos a término.

Métodos: Se monitorizaron 16 neonatos ictericos (bilirrubina 12,8-18,1 mg/dl) y 36 neonatos anictéricos 24 horas continuas. Se calculó la incidencia de RB de la frecuencia cardíaca (FC), respiratoria (FR), temperatura y presión arterial (PS), mediante análisis cosinor; y se comparó entre ambos grupos mediante la prueba exacta de Fisher. Se obtuvo el riesgo relativo de la asociación entre hiperbilirrubinemia y ausencia de RB.

Resultados: Las diferencias de incidencia de RB no alcanzaron significación estadística en las comparaciones múltiples. Los RB de 12 horas de la FC ($p=0,071$) y de 8 horas de la PS ($p=0,076$) fueron casi significativos. Los intervalos de confianza al 95% de los riesgos relativos siempre incluyeron el 1, y sus límites inferiores en los RB de 24 horas de la FR (0,40) y PS (0,35) indican incluso asociación negativa.

Conclusiones: Al relacionar la elevación de bilirrubina en el neonato con la disminución de la incidencia de los RB, los resultados no mostraron la relación buscada y son un argumento más en contra del efecto neurotóxico de valores moderados de la bilirrubina. Junto a la escasa evidencia de alteraciones a largo plazo, permite hacer un pronóstico neurológico más optimista en recién nacidos a término con elevación moderada de la bilirrubina.

An Esp Pediatr 1998;48:389-394.

Palabras clave: Bilirrubina; Ictericia; Recién nacido; Ritmo biológico; Frecuencia cardíaca; Frecuencia respiratoria; Temperatura; Presión arterial sistólica.

THE EFFECT OF HYPERBILIRUBINEMIA ON BIOLOGICAL RHYTHMS IN HEALTHY FULL-TERM NEWBORNS

Abstract. Objective: The toxicity of bilirubin (BP) on the brain presents unknown aspects. Therefore, the treatment for neonatal hyperbilirubinemia is controversial. The aim of this study was to establish if moderate levels of BP produce toxicity in brain nuclei that regulate the biological rhythms (BR) of healthy full-term newborns.

Patients and methods: We studied 17 jaundiced (BP 12.8-18.1 mg/dl) and 36 non jaundiced newborns. Heart and respiratory rate,

temperature and systolic blood pressure were recorded during 24 hours at 30 minute intervals. Cosinor analysis was used to calculate the incidence of BR. The Fisher exact test was carried out to compare both groups and the relative risks to determine the association between hyperbilirubinemia and the absence of BR.

Results: Differences in the BR parameters did not reach statistical significance. Differences in heart rate 12-h BR ($p = 0.071$) and systolic blood pressure 8-h BR ($p = 0.076$) approached a statistical significance. The 95% confidence intervals of the relative risks were all close to 1 and the lower limits in respiratory rate (0.40) and systolic blood pressure (0.35) 24-h BR indicate a negative association.

Conclusions: The aim was to verify the relationship between moderate neonatal hyperbilirubinemia and the decrease in the incidence of BR. The results do not show the sought after relationship and provide evidence against neurotoxicity from moderate levels of bilirubin. The limited evidence for developing long term mental alterations permits us to make an optimistic prognosis for full-term newborns with moderately elevated levels of bilirubin.

Key Words: Bilirubin. Jaundice. Newborn. Biological rhythms. Heart rate. Respiratory rate. Temperature. Systolic blood pressure.

Introducción

La ictericia neonatal presenta aspectos todavía controvertidos. Las nuevas recomendaciones sobre su tratamiento la convierten en un problema de actualidad⁽¹⁻⁵⁾. Entre las necesidades de investigación se encuentra mejorar el conocimiento de los efectos neurotóxicos de la bilirrubina plasmática (BP)⁽⁶⁾. Las aportaciones que se efectúen serán argumentos a valorar en las nuevas recomendaciones sobre su tratamiento.

Sería interesante encontrar unos indicadores asequibles que delaten la existencia de una toxicidad cerebral aguda y sutil de la BP. Los estudios orientados a la búsqueda de este "patrón oro"⁽⁵⁾ han analizado alteraciones de la conducta, del llanto, de los potenciales auditivos o anomalías neurológicas que bien pudieran ser un reflejo de la toxicidad de la BP^(3,7). En este contexto, la alteración de los ritmos biológicos (RB) del recién nacido (RN), puede ser considerada como un indicador de la toxicidad bilirrubínica.

Los RB son regulados por centros nerviosos localizados en el hipotálamo, núcleo supraquiasmático y troncoencéfalo⁽⁸⁻¹³⁾. Los RB de las variables fisiológicas (frecuencias cardíaca y respiratoria, temperatura y presión arterial) no están presentes en

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.

Correspondencia: Javier Aldana Gómez.

Paseo Ezequiel González, 39, 3ªA. 40002 Segovia.

Recibido: Noviembre 1997

Aceptado: Marzo 1998

Tabla I Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión.

1. Edad gestacional superior a 37 semanas completas.
2. Peso al nacimiento superior a 2.500 gramos.
3. Aparición de ictericia durante la primera semana de vida*.
4. Concentración de bilirrubina plasmática en rango de tratamiento fototerápico según pautas descritas por Maisels MJ (41)*.
5. Lactancia materna o artificial cada 3 horas.
6. Consentimiento informado y firmado por los padres.

Criterios de exclusión.

1. Presencia de factores de riesgo: ictericia en las primeras 24 horas de vida; incompatibilidad de grupo ABO o Rh; enfermedad metabólica o endocrina; aumento de bilirrubina directa; asfisia neonatal, acidosis o hipotermia; necesidad de tratamientos distintos a la fototerapia; exanguinotransfusión.
2. Exploración física anormal o enfermedad grave en los controles hasta los 5 meses de edad.
3. Recogida de valores de observación de las variables fisiológicas insuficiente para aplicar el programa ritmométrico.
4. Edad superior a 8 días al inicio de la monitorización.

Sólo se aplicaron a la cohorte expuesta.

el momento del nacimiento. El RN necesita una maduración neurológica y el efecto sincronizador de factores externos (ritmo luz-oscuridad) para que aparezcan. La adquisición de los RB de las variables fisiológicas es un proceso que se verifica durante los primeros tres meses de vida^(14,15). Este proceso es una característica básica del desarrollo cerebral y precisa el normal funcionamiento de los centros que controlan los RB^(8,9,16-20). Por ello los pretérminos retrasan el momento de aparición de los RB en función de su inmadurez fisiológica^(14,21).

La toxicidad neurológica de la BP podría evidenciarse como un retraso del momento de adquisición de los RB. Así, durante la primera semana de vida, los RN con hiperbilirrubinemia tendrían menor presencia de RB que los RN anictéricos. Por ello establecemos la siguiente hipótesis: la hiperbilirrubinemia moderada (10-20 mg/dl) en RN sanos a término, sin factores de riesgo asociados, provoca una menor incidencia de RB de las variables fisiológicas, como expresión de una neurotoxicidad sutil, aguda y transitoria ejercida por la BP en el RN. En términos experimentales establecemos la hipótesis nula: la hiperbilirrubinemia no provoca una menor incidencia de RB.

Los objetivos del diseño son: primero, monitorizar la frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura corporal (T) y presión arterial sistólica (PS) en un grupo de RN a término sanos ictericos sometidos a fototerapia, y en un grupo de RN a término sanos anictéricos. Segundo, obtener y comparar las incidencias de RB de estas variables en ambos grupos. Tercero, establecer y analizar la fuerza de asociación entre la hiperbilirrubinemia y la incidencia de RB.

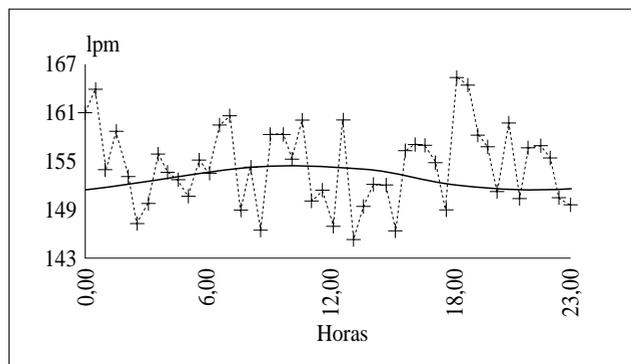


Figura 1. Representación de una serie temporal de 48 valores de la frecuencia cardíaca (+) y de la curva coseno que mejor se ajusta a dicha serie temporal (valores en latidos por minuto).

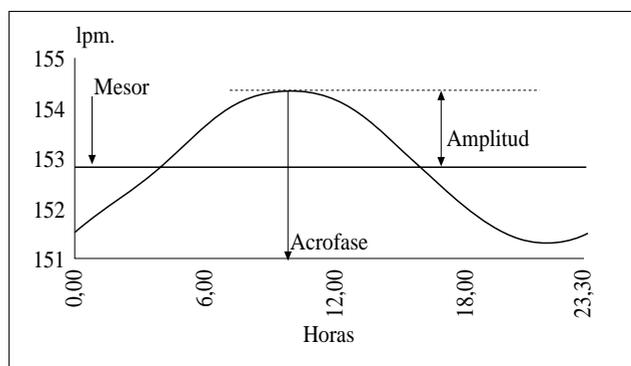


Figura 2. Parámetros de caracterización de una función coseno: MESOR, amplitud y acrofase. La serie temporal representada por dicha función coseno tiene ritmo biológico si el valor de la amplitud se diferencia de cero significativamente ($p < 0,5$).

Material y métodos

Diseño: estudio analítico observacional de cohortes.

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión reseñados en la tabla I, se seleccionaron 52 RN, 16 ictericos en fototerapia (cohorte expuesta; se determinó la BP) y 36 anictéricos (cohorte no expuesta; no se determinó la BP). Se obtuvo consentimiento informado y firmado de los padres de todos los RN. El proyecto de investigación fue aprobado por la Comisión de Docencia e Investigación del Hospital Universitario de Valladolid.

Todos los niños fueron ingresados en la Unidad de Recién Nacidos y monitorizados el primer día de forma continua durante 24 horas completas mediante un polígrafo Supermon 7210 (Kontron Instruments Ltd, Blackmoor Lane, Watford, Herts, WD1 8XQ, UK) según método descrito por los autores previamente^(14,15,22). Cada 30 minutos se registraron los valores de frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura corporal cutánea abdominal y presión arterial sistólica braquial oscilométrica.

Los 48 valores obtenidos de cada variable en cada niño constituyen una serie temporal (Fig. 1). La serie temporal es la base para el análisis ritmométrico, que se realizó a través de un programa informático basado en métodos analíticos desarro-

Tabla II Caracterización de los grupos de ictericos y anictéricos

	Ictéricos (n = 16)		Anictéricos (n = 36)		t de Student	
	Media	DT	Media	DT	t	p
Edad (días)	4,125	1,868	4,057	2,997	0,10	0,92
Peso (kilogramos)	3,200	0,385	3,294	0,392	0,79	0,43
Longitud (centímetros)	49,781	1,264	49,794	1,523	0,02	0,97
Gestación (semanas)	39,562	1,504	39,916	0,967	0,87	0,39
Apgar 1 minuto*	9,000		9,000			
Apgar 5 minutos*	10,000		10,000			
Paridad previa	1,125	0,718	1,576	0,757	1,91	0,06
Edad materna (años)	29,000	4,844	27,428	3,910	1,17	0,24
PBT (mg/dl)	16,056	1,627				

*n = número de niños. DT = desviación típica. t = valor de la t de Student. p = probabilidad. PBT = pico de bilirrubina total (el intervalo del PBT fue 12,8 - 18,1 mg/dl). * mediana.*

Tabla III Porcentajes de niños con ritmos biológicos estadísticamente significativos de la frecuencia cardíaca (FC)

	W	% Casos	% Control	P	RR	IC 95%
FC	24	26,66	13,88	,420	0,85	0,61 - 1,18
	12	20,00	2,77	,071	0,82	0,63 - 1,06
	8	13,33	5,55	,571	0,91	0,74 - 1,13
	6	20,00	11,11	,405	0,90	0,68 - 1,18
	4	13,33	11,42	1,000	0,97	0,77 - 1,23
	3	6,66	8,33	1,000	1,01	0,86 - 1,20

p = probabilidad de la prueba exacta de Fisher. RR = riesgo relativo. IC 95% = intervalo de confianza al 95% del riesgo relativo. Para el cálculo del riesgo relativo se ha empleado la incidencia de ausencia de ritmo. W = período del ritmo en horas. % = porcentaje.

Tabla IV Porcentajes de niños con ritmos biológicos estadísticamente significativos de la frecuencia respiratoria (FR)

	W	% Casos	% Control	P	RR	IC 95%
FR	24	53,33	37,93	,356	0,75	0,40 - 1,38
	12	40,00	44,82	1,000	1,08	0,64 - 1,84
	8	20,00	31,03	,499	1,16	0,81 - 1,64
	6	26,66	27,58	1,000	1,01	0,69 - 1,47
	4	9,09	20,68	,649	1,14	0,88 - 1,49
	3	7,14	10,34	1,000	1,03	0,85 - 1,25

p = probabilidad de la prueba exacta de Fisher. RR = riesgo relativo. IC 95% = intervalo de confianza al 95% del riesgo relativo. Para el cálculo del riesgo relativo se ha empleado la incidencia de ausencia de ritmo. W = período del ritmo en horas. % = porcentaje.

llados por F. Halberg y colaboradores en la Universidad de Minnesota, USA^(17,23). El programa determina la curva cosenooidal que mejor se ajusta a los 48 valores de la serie temporal, de entre las infinitas posibilidades (Fig. 1). La curva se define por tres parámetros (Fig. 2): MESOR (Midline Estimating Statistic Of Rhythm: eje horizontal de la curva; media dinámica de los 48 valores), amplitud (diferencia entre el valor máximo de la curva y el MESOR) y acrofase (hora a la que se alcanza el valor máximo). La existencia de RB se verifica mediante el Zero-test (basado en la F de Snedecor): existe RB si la amplitud de la función coseno se diferencia de cero de forma significativa (es decir, si la curva ajusta mejor que una línea recta, que sería la curva con amplitud cero). El análisis se realizó para RB con período de 24 horas (ritmos circadianos, RBC) y para RB de alta frecuencia con períodos de 12, 8, 6, 4 y 3 horas (ritmos ultradianos, RBU).

Se compararon las incidencias de RB entre los grupos para cada variable y cada período mediante la prueba exacta de Fisher

con dos colas. La fuerza de asociación entre la hiperbilirrubinemia y la incidencia de RB se estableció mediante el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95% (95% IC). Para el cálculo del RR en vez de considerar la presencia de RB, se consideró su ausencia (efecto nocivo hipotético de la BP). La comparabilidad de los grupos se precisó mediante el análisis multivariante de la varianza (T2 de Hottelling) y la igualdad de condiciones ambientales y asistenciales en los dos grupos.

En el Zero-test y en el resto de pruebas estadísticas se fija un error α del 5%.

Resultados

Las características de los grupos se exponen en la tabla II. No se observaron diferencias significativas en las variables analizadas, incluido el sexo (varones: 60,41%, chi cuadrado $p=0,81$). El análisis multivariante confirmó la comparabilidad de los grupos (T2 de Hottelling; $p=0,76$) respecto a edad postnatal, peso y longitud al nacimiento, edad gestacional, puntuación de Apgar

Tabla V Porcentajes de niños con ritmos biológicos estadísticamente significativos de la temperatura corporal (T)

	W	% Casos	% Control	P	RR	IC 95%
T	24	53,33	55,55	1,000	1,05	0,49 - 2,21
	12	60,00	50,00	0,728	0,80	0,36 - 1,73
	8	26,66	5,55	0,152	0,77	0,56 - 1,07
	6	20,00	11,11	0,638	0,90	0,66 - 1,21
	4	13,33	5,55	0,579	0,91	0,73 - 1,15
	3	7,14	11,11	1,000	1,04	0,83 - 1,29

p = probabilidad de la prueba exacta de Fisher. RR = riesgo relativo. IC 95% = intervalo de confianza al 95% del riesgo relativo. Para el cálculo del riesgo relativo se ha empleado la incidencia de ausencia de ritmo. W = período del ritmo en horas. % = porcentaje.

Tabla VI Porcentajes de niños con ritmos biológicos estadísticamente significativos de la presión arterial sistólica (PS)

	W	% Casos	% Control	P	RR	IC 95%
PS	24	53,84	35,71	0,449	0,71	0,35 - 1,45
	12	30,76	7,14	0,164	0,74	0,50 - 1,10
	8	38,46	7,14	0,076	0,66	0,42 - 1,04
	6	7,69	28,57	0,325	1,29	0,89 - 1,86
	4	7,69	14,28	1,000	1,07	0,82 - 1,40
	3	7,69	7,14	1,000	0,99	0,80 - 1,23

p = probabilidad de la prueba exacta de Fisher. RR = riesgo relativo. IC 95% = intervalo de confianza al 95% del riesgo relativo. Para el cálculo del riesgo relativo se ha empleado la incidencia de ausencia de ritmo. W = período del ritmo en horas. % = porcentaje.

al minuto y a los 5 minutos, sexo y edad materna. El grupo de ictericos presentó una concentración media de bilirrubina plasmática de 16,05 mg/dl ± 1,62 mg/dl (intervalo 12,8-18,1 mg/dl).

La incidencia de RB en cada variable y para cada período analizado, en ambos grupos, y su comparación, se expone en las tablas III a VI. En ningún caso se obtuvieron diferencias significativas de la incidencia de RB entre ambos grupos. Se alcanzaron valores de la *p* < 0,1 (casi significación) en los ritmos con período de 12 horas de la FC (*p*=0,071) y de 8 horas de la PS (*p*=0,076). En ambos casos se obtuvo mayor incidencia de RB en el grupo de ictericos.

El valor de la fuerza de asociación (RR) entre las cualidades de ser icterico y de ausencia de ritmo biológico se presenta en las tablas III a VI. Los valores de RR presentaron un intervalo de 0,66-1,29, siendo en todos los casos próximos a la unidad. Por otra parte, todos los 95% IC incluyen la unidad. En los RB de 24 horas de la FR, 12 horas de la T y 24 horas de la PS se obtuvieron unos límites inferiores de los 95% IC con valores menores de 0,40.

Discusión

La ictericia neonatal es un problema de gran prevalencia y una causa importante de admisión en las unidades de RN. Una alta proporción de ingresos la constituyen RN a término sanos sin factores de riesgo añadidos, en los cuales la ictericia es el único signo patológico observado.

Desde que se estableció la relación entre BP y lesión cerebral en la década de los cincuenta⁽²⁴⁾, las recomendaciones de tratamiento de la ictericia neonatal han sufrido cambios, paralelos al mejor conocimiento de su fisiopatología. La fototerapia es la intervención más utilizada para reducir los niveles de BP de los RN a término sanos. Cuando se pensaba que las indicaciones de la fototerapia era asunto ya cerrado, Newman y Maisels⁽⁴⁾ recomiendan un enfoque menos agresivo del tratamiento de la ictericia neonatal. La polémica está abierta, y las distintas opiniones de los expertos continúan sin aclarar el pa-

norama⁽¹⁾.

Una de las causas de la discrepancia es el escaso conocimiento acerca de la neurotoxicidad de la BP. Es indudable la existencia del kernicterus, toxicidad aguda y grave de las concentraciones elevadas de BP (>20-25 mg/dl), con secuelas neurológicas importantes a largo plazo. Pero se discute cual es el umbral para producir esta toxicidad, y también el papel que desempeñan los factores de riesgo⁽²⁵⁾. Por otro lado, poco se conoce sobre la toxicidad aguda, pero no grave, de los niveles de BP moderadamente elevados (10-20 mg/dl). Las investigaciones han sido guiadas bajo la hipótesis de la existencia de una forma más sutil de toxicidad, cuya gravedad se relacionaría directamente con la concentración de BP. Hay pruebas que evidencian un bajo potencial de efectos tóxicos en manifestaciones a largo plazo^(3,26,27,28,29). Pero no existen suficientes evidencias que demuestren o rechacen que la bilirrubina ejerce un efecto neurotóxico, sutil, agudo, y probablemente reversible, con manifestaciones en el mismo período neonatal.

El efecto tóxico a largo plazo de valores moderadamente elevados de BP (10-20 mg/dl) sobre el cerebro ha sido objeto de múltiples estudios. El US Collaborative Perinatal Project (CPP) generó inicialmente unos resultados preocupantes, al asociar el pico de BP con una menor puntuación en la escala de Bayley a los 8 años (psicomotricidad)⁽²⁷⁾, y con un cociente intelectual (CI) menor de 90 a los 4 años⁽³⁰⁾. Sin embargo, análisis posteriores del mismo CPP^(28,31) y otros estudios similares^(32,33) no corroboran dicha asociación. Hardy JB⁽²⁹⁾ no encuentra relación entre la BP y la presencia de anomalías neurológicas en la exploración al año de edad, resultado apoyado por otros autores^(3,30,33,34). Recientemente, Newman TB y Klebanoff MA⁽³⁵⁾ analizan los datos del CPP (sólo RN con peso superior a 2.500 g). No apareció ninguna asociación entre el pico de BP con el CI, ni con una exploración neurológica anormal a los 7 años, ni con la sordera neurosensorial a los 8 años.

Por otra parte, la toxicidad aguda y sutil, reversible y limitada temporalmente, puede ser un indicador de alteraciones en

el desarrollo mental posterior. Con anterioridad se habían estudiado efectos tóxicos en el mismo período neonatal, como alteraciones en la conducta, electrofisiológicas o de la exploración clínica, que bien pudieran ser un reflejo de la toxicidad de la BP. Ahora hemos analizado la incidencia de los RB de las variables fisiológicas en los RN durante la primera semana de vida.

Se han obtenido dos grupos de RN, unos anictéricos y otros ictericos con un pico de BP que hacía necesaria la fototerapia (BP media = $16,05 \pm 1,62$ mg/dl; intervalo: 12,8-18,1). Ambos grupos son comparables (tabla II) y las diferencias obtenidas en el efecto medido (RB) podrían ser atribuidas a la hiperbilirrubinemia. Además, la homogeneidad de los factores ambientales que influyen sobre el desarrollo de los RB está garantizada al desarrollarse la monitorización en la misma Unidad, por el mismo personal, los mismos horarios y las mismas rutinas de alimentación, higiene, control y cuidados generales de los niños de ambos grupos.

El efecto medido es la presencia o ausencia de RB. En lo referente a RBC, de las cuatro variables analizadas no encontramos asociación significativa entre su incidencia y las cifras moderadamente elevadas de BP (tablas III-VI). Todos los 95% IC del RR incluyen el 1, indicando nuevamente la ausencia de relación entre la hiperbilirrubinemia y la incidencia de RBC; el valor inferior de este intervalo en los casos de la FR (0,40) y de la PS (0,35), incluso indican que la BP sería un factor beneficioso que favorecería el desarrollo de los RBC. El ritmo circadiano de la temperatura corporal, importante indicador de normalidad neurofisiológica y de correcta adaptación al medio ambiente externo (homeostasis)^(9,16,19,20), tampoco presenta diferencias significativas entre los grupos (RR=1,05).

Los RBU presentan un patrón más irregular y menos conocido que los RBC. Su presencia está regulada por centros nerviosos que dependen funcionalmente del reloj biológico principal (relojes secundarios). Los RBU son componentes armónicos secundarios del principal RBC y su presencia ha sido relacionada como un paso previo a la consolidación definitiva de los RBC^(8,9,10). Las prevalencias de los RBU (Tablas III-VI) tampoco presentan diferencias significativas entre los grupos; tan sólo en el caso de los RBU de 12 horas de período de FC ($p=0,071$) y de 8 horas de la PS ($p=0,076$) se logra casi la significación ($p<0,1$), pero con una prevalencia mayor en el grupo de ictericos. Los RR obtenidos evidencian que los valores moderadamente elevados de BP no causan alteraciones en los centros cerebrales que los regulan.

El estudio de la influencia de la BP sobre los RB es un aspecto nuevo. Otros estudios han analizado la toxicidad de la BP sobre otras áreas cerebrales. Así, se consideró que la toxicidad de la BP sobre los núcleos troncoencefálicos del 9°, 10°, 11° y 12° pares craneales podría demostrarse mediante una alteración en las características del llanto del RN, regulado por estos centros nerviosos^(36,37). Koivisto⁽³⁸⁾ registró el llanto de 31 RN ictericos mediante métodos espectrográficos, no encontrando asociación significativa entre las alteraciones del llanto y los valores de BP. Aunque los casos de este estudio padecían isoimmunización Rh, podemos considerar que sus resultados orientan en

el mismo sentido que los nuestros, pues la isoimmunización Rh es un factor de riesgo que teóricamente incrementaría el efecto tóxico de la BP sobre los núcleos troncoencefálicos.

Otros estudios han evaluado la relación entre las concentraciones moderadas de BP y ciertos aspectos comportamentales del RN. Paludetto⁽³⁹⁾ comparó mediante la Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS)⁽⁴⁰⁾ las diferencias de comportamiento entre 30 RN ictericos en fototerapia (BP media=13,3 mg/dl) y 30 RN sanos anictéricos. No encontró diferencias entre ambos grupos, excepto unas puntuaciones más bajas en el grupo de ictericos en la orientación visual, atribuidas a la técnica de la fototerapia.

Hay que hacer algunas consideraciones sobre la fototerapia. La luz ambiental presenta un ritmo circadiano con fases secuenciales de luz y de oscuridad. Este fotoperíodo es un reconocido sincronizador de los RB^(8,9,16). El grupo de ictericos no está expuesto al fotoperíodo al tener los ojos tapados por unas gafas opacas. Este hecho podría infravalorar la prevalencia de sus RB. No pudimos controlar esta influencia, pues se necesitaría un grupo de ictericos no sometidos a fototerapia (dificultades éticas lo impidieron). No consideramos que la técnica de la fototerapia haya influido en los resultados, pues la monitorización se realiza el primer día de fototerapia (pico máximo de BP) y la privación de estímulo luminoso no ha podido interferir todavía con los RB; además, los RN están expuestos a otros importantes sincronizadores como el ritmo de alimentación.

Nuestros resultados difieren de los encontrados por Vohr BR,⁽⁷⁾ cuando estudió las alteraciones que provocaba la BP en los potenciales evocados auditivos de 50 RN a término ictericos (rango BP: 10-20 mg/dl). Encontró unos tiempos de conducción más prolongados que los obtenidos en el grupo control (BP < 8 mg/dl) y lo interpretó como una manifestación electrofisiológica de la toxicidad de la BP sobre las vías de conducción auditivas centrales. Nosotros no obtuvimos determinaciones de BP en el grupo de anictéricos. Este hecho podría dificultar hacer una clara diferenciación entre los grupos respecto a las cifras de BP. Pero consideramos que el hecho de ser RN anictéricos permite estimar unos valores de BP similares a los del grupo control de Vohr. La discordancia de los resultados puede poner de manifiesto la existencia de una toxicidad selectiva de la BP que afectaría en mayor grado a determinadas áreas cerebrales, y respetaría a otras. En el mismo estudio, Vohr⁽⁷⁾ analizó las características del llanto de los RN mediante tecnología computarizada. A diferencia de Koivisto⁽³⁸⁾, encontró pequeñas modificaciones en el llanto de los RN con elevación moderada de la BP. La diferente metodología empleada pudo ser la causa de la discrepancia en los resultados, al ser las técnicas computarizadas más sensibles que los métodos espectrográficos.

La obtención de resultados contradictorios debe ser un estímulo para proseguir con nuevas investigaciones. El conocimiento de los mecanismos de la toxicidad aguda de la BP, podría permitir pronosticar sobre el desarrollo mental posterior de los RN ictericos. La presencia de toxicidad aguda en el RN puede ser un indicador de riesgo neurológico. Aclarar estos inte-

rogantes es condición previa antes de emitir nuevas recomendaciones sobre el tratamiento de la ictericia neonatal.

Concluyendo, se pretendió relacionar la elevación moderada de BP con la disminución de la incidencia de los RB de las variables fisiológicas en el período neonatal. Se buscaba una prueba de la neurotoxicidad de la BP que pudiera predecir futuras dificultades en el desarrollo neurológico. Los resultados no permiten desestimar la hipótesis nula y no detectan la relación buscada. Se aporta un argumento más en contra del efecto neurotóxico de valores moderadamente elevados de BP. Este hecho, junto a la escasa evidencia de alteraciones en el desarrollo mental a largo plazo, referido por otros autores, permite aumentar el optimismo sobre el pronóstico neurológico de los RN a término sanos con elevación moderada de la BP.

Bibliografía

- 1 Lucey JF. Different opinions and thoughts on the management of hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992; **89**:974
- 2 Lucey JF. Bilirubin and brain damage-A real mess. *Pediatrics* 1982; **69**:381-382
- 3 Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990; **17**:331-358
- 4 Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn. *Pediatrics* 1992; **89**:809-818
- 5 Poland RL. In search of a gold standard for bilirubin toxicity. *Pediatrics* 1992; **89**:823
- 6 Gartner LM, Catz CS, Yaffe SJ. Neonatal bilirubin workshop (Rockefeller University, New York, 1993). *Pediatrics* 1994; **94**:537-540
- 7 Vohr BR. New approaches to assessing the risk of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990; **17**:293-304
- 8 Takahashi J, Zatz M. Regulation of circadian rhythm. *Science* 1982; **217**:1104-1111.
- 9 Moore-Ede MC, Sulzman FM, Fuller CA. The clocks that time us: Physiology of the circadian timing system. Harvard University Press. Massachusetts, 1982
- 10 Moore R. The suprachiasmatic nucleus and the organization of a circadian system. *Trends Neurosci* 1982; **5**:404-407
- 11 Enright J. Temporal precision in circadian system: A reliable neuronal clock form unreliable components? *Science* 1980; **209**:1542-1545
- 12 Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev* 1979; **59**:449-526
- 13 Lydic R, Schoene WC, Czeisler CA, Moore-Ede MC. Suprachiasmatic region of the human hypothalamus: homolog to the primate circadian pacemaker? *Sleep* 1980; **2**:355-361
- 14 Aldana J. Influencia de los factores ambientales y de la edad gestacional, en el desarrollo de los ritmos biológicos del prematuro, durante el primer mes de vida. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid, España, 1992.
- 15 Ardura Fernández J, Andrés de Llano JM, Aldana Gómez J, Revilla Ramos MA, Bretaña Casado ML, González Suárez J. Ritmo biológico de la frecuencia respiratoria en el primer trimestre de la vida. *An Esp Pediatr* 1992; **37**:377-382.
- 16 Anders TF. Biological rhythms in development. *Psychosom Med* 1982; **44**:61-72
- 17 Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol* 1969; **31**:675-725.
- 18 Aschoff J, Daan S, Groos GA. Vertebrate circadian system. *Science* 1983; **220**:854-855
- 19 Mills JN. Development of circadian rhythms in infancy. *Chronobiologia* 1975; **2**:363-371
- 20 Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965; **148**:1427-1432.
- 21 Aldana Gómez J, Andrés de Llano J, Villamañán de la Cal I, Revilla Ramos MA, Ardura Fernández J. Valores de referencia basados en series temporales de neonatos pretérmino. *An Esp Pediatr* 1994; **40**:428-434.
- 22 Ardura Fernández J, Andrés de Llano J, Aldana Gómez J, Bretaña Casado ML, Revilla Pastor MA, Aragón García MP. Valores de referencia basados en series temporales. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:333-340.
- 23 Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. Methods for Cosinor Rhythmometry. *Chronobiologia* 1979; **6**:305-323.
- 24 Hsia DY-Y, Allen FH, Gellis SS et al. Erythroblastosis fetalis. VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952; **247**:668-671
- 25 Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dl=vigintiphobia. *Pediatrics* 1983; **71**:660-663.
- 26 Seidman DS, Paz I, Stevenson DK et al. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at age 17 years. *Pediatrics* 1991; **88**:828-833
- 27 Boggs T, Hardy J, Frazier T. Correlation of neonatal serum total bilirubin concentration and developmental status at age eight months. Preliminary report from the collaborative project. *J Pediatr* 1967; **71**:553-560.
- 28 Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB et al. Toxicity to bilirubin in neonates. Infant development during the first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1977; **91**:292-297
- 29 Hardy JB, Peeples MO. Serum bilirubin levels in newborn infants: Distributions and associations with neurological abnormalities during the first year of life. *John Hopkins Med J* 1971; **128**:265-272
- 30 Naeye RL. The role of congenital bacterial infections in low serum bilirubin brain damage. *Pediatrics* 1978; **62**:497-503.
- 31 Rubin RA, Balow B, Fisch RO. Neonatal serum bilirubin levels related to cognitive development at ages 4 through 7 years. *J Pediatr* 1979; **60**:1-604.
- 32 National Institute of Child Health and Human Development. Randomized, controlled trial of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; **72**(suppl):384-441
- 33 Culley P, Powell J, Waterhouse J et al. Sequelae of neonatal jaundice. *Br Med J* 1970; **3**:383-386
- 34 Holmes GE, Miller JB, Smith EE. Neonatal bilirubinemia in production of long-term neurological deficits. *Am J Dis Child* 1968; **116**:37-43
- 35 Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatric* 1993; **92**:651-657
- 36 Lester BM. Developmental outcome prediction from acoustic cry analysis in term and preterm infants. *Pediatrics* 1987; **80**:529-534
- 37 Vohr BR, Lester B, Rapisardi G. Abnormal brainstem function (BAER) correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989; **115**:303-308.
- 38 Koivisto M. Cry analysis in infants with Rh Haemolytic disease. *Acta Paediatr Scand* 1987; **335**:1-166.
- 39 Paludetto R, Mansi G, Rinaldi P. The behavior of jaundiced infants treated with phototherapy. *Early Hum Dev* 1983; **8**:259-267.
- 40 Brazelton TB. Neonatal behavioral assessment scale. En Brazelton TB