



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
ESCUELA DE POSGRADO

PREDICCIÓN DE  
HIPERBILIRRUBINEMIA  
SIGNIFICATIVA EN NEONATOS  
ICTÉRICOS A TÉRMINO EN UN  
HOSPITAL DEL CALLAO

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN  
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

MANUEL ANDRÉ VIRÚ LOZA

LIMA - PERÚ

2019



Asesora de tesis:

Mónica J. Pajuelo Travezaño, PhD

Dedicatoria: A todos los médicos asistenciales que están iniciándose en el camino de la investigación.

Agradecimientos: A mis padres, profesores y al personal del archivo de historias clínicas del hospital en el que se desarrolló esta investigación que de alguna forma me ayudó a realizar este trabajo.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

# Tabla de contenidos

1	INTRODUCCIÓN	1
2	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	3
2.1	Planteamiento del problema	3
2.2	Pregunta de investigación	4
3	MARCO TEÓRICO	5
3.1	Ictericia neonatal	5
3.2	Factores asociados a ictericia neonatal	6
3.3	Definición de hiperbilirrubinemia significativa	6
3.4	Factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa	7
3.5	Valoración de la ictericia neonatal en la práctica clínica	7
3.6	Manejo de la ictericia neonatal según las guías de práctica clínica	8
3.7	Modelos de predicción clínicos de hiperbilirrubinemia significativa	9
4	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	11
5	OBJETIVOS	12
5.1	Objetivo general	12
5.2	Objetivos secundarios	12
6	METODOLOGÍA	13
6.1	Diseño del estudio	13
6.2	Población y participantes	13
6.3	Operacionalización de variables	15
6.3.1	Variable desenlace y potenciales predictores de interés	15
6.3.2	Otras variables relevantes	16
6.4	Cálculo de tamaño de muestra	18
6.5	Procedimientos y técnicas	20
6.5.1	Tamizaje y enrolamiento	20
6.5.2	Descripción de la dinámica de trabajo del servicio de neonatología, con énfasis en los neonatos incluidos en el estudio	20
6.5.3	Recolección de datos	21
6.6	Consideraciones éticas	23
6.7	Plan de análisis	24
7	RESULTADOS	27
8	DISCUSIÓN	30
9	CONCLUSIONES	37
10	RECOMENDACIONES	38
11	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
12	FIGURAS Y TABLAS	46

## **RESUMEN**

**Introducción:** La hiperbilirrubinemia significativa (HS) es una causa importante de hospitalización en la primera semana de vida. Se desconoce si la variación de peso en diferentes momentos después del nacimiento predice HS. El objetivo principal fue evaluar si la variación de peso en diferentes momentos después del nacimiento es un buen predictor de HS.

**Metodología:** Este fue un estudio de cohorte retrospectiva desarrollado en un hospital. Se incluyó a 342 recién nacidos ictericos nacidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de Lima entre 2016 y 2017. HS se definió como una bilirrubina sérica total superior al percentil 95 en un nomograma de bilirrubina sérica total. El peso después del nacimiento se evaluó todas las mañanas (es decir, se evaluó en diferentes momentos después del nacimiento). Se exploraron tres variables como predictores principales de HS: variación de peso (VP, porcentaje de pérdida de peso con respecto al peso al nacer), variación de peso estandarizada (VP dividida entre el tiempo después del nacimiento al momento de la medición) y la diferencia de VP (VP entre 48 y 72 horas después del nacimiento – período 2 – menos VP entre 24 y 48 horas después del nacimiento – período 1 –). Se consideraron en los análisis las formas numéricas y categóricas de estas variables. Se reportó el AUC de cada variable. Se exploraron modelos predictivos de regresión logística múltiple para cada variable, se generaron puntajes a partir de estos modelos, y también se calculó el AUC de cada uno.

**Resultados:** Las variaciones de peso, las variaciones de peso estandarizadas y la diferencia de las variaciones de peso por sí solas no fueron buenos predictores (AUC <0,68). Dos modelos de regresión múltiple fueron potencialmente útiles en la práctica clínica. Uno incluyó la variación de peso estandarizada en el período 2 categorizada (AUC: 0.78 IC 95%: 0.71-0.86), y el otro incluyó la diferencia de variaciones de peso categorizada (AUC: 0, 82 IC 95%: 0.75-0.89), ambos incluyeron edad, parto por cesárea, edad materna, edad gestacional al nacer, primiparidad y peso al nacer como covariables.

**Conclusiones:** La VP, VP estandarizada y la diferencia de VP no parecen ser útiles como predictores de HS. Sin embargo, dos de los modelos predictivos generados podrían ser aplicables en la práctica clínica para identificar a los recién nacidos en riesgo que deberían tener un seguimiento más cercano para detectar el desarrollo de HS.

**Palabras clave:** Ictericia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal, pérdida de peso, predicción, estudio de Cohortes.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Significant hyperbilirubinemia (SH) is an important cause of hospitalization in the first week of life. It is unknown whether the weight variation at different times after birth predicts SH. The main objective was to evaluate if weight variation at different times after birth is a good predictor of SH.

**Methodology:** This was a hospital based retrospective cohort study. 342 term icteric neonates born at Daniel Alcides Carrión National Hospital in Lima between 2016 and 2017, were included. SH was defined as total serum bilirubin higher than the 95th percentile on a total serum bilirubin nomogram. Weight after birth was assessed every morning (i.e. assessed at different times after birth). Three variables were explored as main predictors for SH: weight variation (WV, percentage of weight loss with respect to the birth weight), standardized weight variation (WV divided by the time after birth at the moment of the measurement) and difference of WV (WV between 48 and 72 hours after birth – period 2- minus WV between 24 and 48 hours after birth –period 1-). Numerical and categorical forms of these variables were considered in the analyses. The AUC of each variable was reported. Multiple logistic regression predictive models were explored for each variable, scores were generated from these models, and the AUC of each were also calculated.

**Results:** Weight variations, standardized weight variations and the difference of weight variations alone were not good predictors (AUC < 0.68). Two multiple

regression models were potentially useful in clinical practice. One included the categorized standardized weight variation in period 2 (AUC: 0.78 CI 95%: 0.71-0.86), and the other included the categorized difference of weight variations (AUC: 0.82 CI 95%: 0.75-0.89), both included age, cesarean delivery, maternal age, gestational age at birth, primiparity and birth weight as covariates.

**Conclusions:** WV, standardized WV and the difference of WV do not seem to be useful as predictors for SH. However, two of the predictive models generated could be applicable in clinical practice to identify those neonates at risk who should have a closer follow-up to detect the development of SH.

**Keywords:** Neonatal jaundice, neonatal hyperbilirubinemia, weight loss, prediction, cohort study.

# 1 INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia neonatal consiste en el incremento (patológico o no) de los niveles de bilirrubina total durante el periodo neonatal, la cual se expresa clínicamente como la coloración amarillenta de piel y mucosas (ictericia) (1,2). Aproximadamente dos tercios de todos los neonatos presentan ictericia durante la primera semana de vida (1). A nivel hospitalario, la ictericia severa es una causa importante de hospitalización en la primera semana de vida y es responsable del 35% de las readmisiones en el primer mes de vida (3). Se considera **hiperbilirrubinemia significativa (HS)** a aquella en la que el nivel de bilirrubina total sobrepasa el percentil 95 para la edad según el nomograma de Bhutani et al (4). Niveles muy altos de bilirrubina total pueden ocasionar secuelas neurológicas permanentes como parálisis cerebral (5). Generalmente, el peso en el recién nacido cae hasta el tercer día de vida (6) y a partir de este día aparece el pico de bilirrubina total (1), por lo que la variación de peso durante las primeras 72 horas de vida podría ser un buen predictor de HS.

Entre los factores de riesgo para ictericia neonatal se encuentra la pérdida de peso excesiva luego del nacimiento (7–9), el sexo masculino, la primiparidad, la edad materna, el no haber nacido por cesárea, la edad gestacional (10–12) y la incompatibilidad de grupo sanguíneo (2). Existen dos estudios que evalúan si la variación de peso (como porcentaje de pérdida de peso) es buen predictor de HS; uno lo hace en tiempos de vida fijos (13) y otro en tiempos de vida variables (rangos de tiempo) (14).

El estudio que evalúa tiempos de vida fijos se realizó en neonatos a término y evalúa la capacidad de predicción de HS detectada a las 72 horas de vida correspondiente a los porcentajes de pérdida de peso hallados a las 24, 48 y 72 horas de vida, mostrando valores de área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) de 0,58, 0,63 y 0,70, respectivamente (13).

El estudio que evalúa tiempos de vida variables se realizó en neonatos con lactancia materna exclusiva de 35 o más semanas de edad gestacional al nacer y mide un porcentaje de pérdida de peso en cada uno de dos rangos de tiempo (>48h y >72h). Evalúa HS detectada antes de las dos semanas de vida. Categoriza la pérdida de peso en el análisis bivariado, considera solamente el mayor de los dos valores de pérdida de peso medidos en el análisis multivariado y no reporta valores de AUC (14).

Hasta donde se tiene conocimiento, no se ha evaluado la capacidad discriminante (AUC) que tiene la variación de peso en tiempos de vida variables para predecir HS y no se ha explorado el uso de esta variable para crear modelos predictivos clínicos (sin variables laboratoriales).

Por tanto, el objetivo principal de este estudio fue determinar si la variación de peso durante las primeras 72 horas de vida era un buen predictor de hiperbilirrubinemia neonatal significativa.

## **2 PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### ***2.1 Planteamiento del problema***

Como se ha mencionado, una excesiva pérdida de peso los primeros días de vida es un factor de riesgo para HS (7-9); además, ha habido estudios que intentan evaluar el potencial de predicción de la variación de peso (14,15). Sin embargo, es importante considerar cómo es que se registra el peso en la práctica clínica para entender por qué es necesario seguir estudiando la variación de peso.

Normalmente, no se pesa a los recién nacidos en tiempos de vida fijos sino en tiempos de vida variables. Por ejemplo, un neonato nace a las 14 horas y es pesado inmediatamente al nacer, y luego los días subsecuentes siempre a las 7 am. Por tanto este neonato tiene peso medido al nacer, a las 17 horas de vida, a las 41 horas de vida y así sucesivamente. Pesar en tiempos de vida fijos constituiría, por ejemplo, pesar a las 24 horas de vida, a las 48 horas de vida, a las 72 horas de vida, etc., sin importar la hora de nacimiento. Por razones logísticas pesar en tiempos de vida fijos es poco factible, ya que implicaría tener personal exclusivo para pesar a los recién nacidos a cualquier hora del día. Esto último debido a que tendrían que estar al pendiente del momento en que cada bebé está cumpliendo 24 horas de vida, 48 horas de vida, etc.

Habitualmente, todos los días, al pesar a los neonatos en las mañanas, se calcula y se consigna en la historia clínica el valor del porcentaje de pérdida de peso con respecto al peso de nacimiento (variación de peso en tiempos de vida variables). Sin embargo, salvo que dicho porcentaje sea excesivamente alto (ej.: mayor a 10%) como para causar preocupación tanto en neonatos icterícos como en los que no lo son, en el grupo de neonatos icterícos no se tiene certeza sobre qué hacer o cómo interpretar dicha información a pesar de saber que existe una asociación entre pérdida de peso e HS.

Por lo expuesto, no es útil conocer información sobre la capacidad de predicción de la variación de peso medida en tiempos de vida fijos, ya que a diario el médico evalúa neonatos con tiempos de vida variables. Utilizar la variación de peso en tiempos de vida variables añade un componente de versatilidad ya que de ser buen predictor, podría usarse en cualquier neonato y en cualquier momento, catalogando el riesgo que tiene de presentar HS en base a esta información. Con esto se busca identificar neonatos en riesgo para que reciban un seguimiento más cercano.

## ***2.2 Pregunta de investigación***

¿La variación de peso en las primeras 72 horas de vida es buen predictor de hiperbilirrubinemia significativa en neonatos a término icterícos nacidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre el 2016 y 2017?

## 3 MARCO TEÓRICO

### 3.1 *Ictericia neonatal*

La ictericia neonatal suele ocurrir en aproximadamente dos terceras partes de todos los neonatos (1,3) y es causa frecuente de hospitalización en la primera semana de vida (3). Este fenómeno ocurre por el incremento de los niveles de bilirrubina en sangre (hiperbilirrubinemia), el cual puede ser a predominio de bilirrubina conjugada (directa) o no conjugada (indirecta) (1). La ictericia fisiológica es causada por hiperbilirrubinemia a predominio indirecto (1). El incremento de la bilirrubina a predominio indirecto durante los primeros días de vida es causado por varios motivos, entre los cuales están la inmadurez de la enzima hepática que conjuga la bilirrubina para que esta sea eliminada, el incremento de la producción de bilirrubina causado por el elevado número y volumen de eritrocitos que a su vez tienen un tiempo de vida más corto, y el incremento de la circulación entero - hepática que se señala tiene relación - entre otras cosas - con un estado de deshidratación (1). En resumen, en los neonatos ictericos, diversos mecanismos fisiológicos hacen que la producción de bilirrubina sea mayor que la eliminación de ésta (3). Usualmente en neonatos con ictericia fisiológica, el incremento de bilirrubina alcanza un pico alrededor del tercer al quinto día de vida (1).

En algunos casos, este incremento de bilirrubina es muy marcado, lo cual constituye un riesgo ya que la bilirrubina no conjugada atraviesa la barrera hematoencefálica, pudiendo ocasionar una entidad denominada kernicterus

(1). El kernicterus consiste en el daño neurológico crónico o permanente causado por la toxicidad de la bilirrubina (1).

### ***3.2 Factores asociados a ictericia neonatal***

Se ha descrito factores asociados a ictericia o hiperbilirrubinemia neonatal, los cuales incluyen sexo (2,10,12,16), incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO o Rh (2), diabetes materna (12) o gestacional (2), IMC materno (12), inducción de la labor de parto (12), trauma al nacer (2), cefalohematoma (16), equimosis (16), peso al nacer (10,12), edad gestacional (12,16,17), edad materna (12,16), primiparidad (10,12,18), forma de nacimiento (12), haber nacido por cesárea (10,18), policitemia (2), prematuridad (2), patrones de lactancia o lactancia dificultosa (10,16), historia familiar de ictericia neonatal (16), origen étnico (12,16), y deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (16).

### ***3.3 Definición de hiperbilirrubinemia significativa***

No existe *gold estándar* para definir HS, por lo que diversos autores han utilizado una diversidad de herramientas para definir los desenlaces de sus estudios de predicción de HS como el nomograma de Bhutani et al. (4,19), valores arbitrarios de bilirrubina total para cualquier tiempo de vida (20–22) y los nomogramas de fototerapia de la Academia Americana de Pediatría (AAP) (23–26). De todas ellas, la que cuenta con sustento metodológico es el nomograma de Bhutani et al., según el cual la HS consiste en la presencia de un nivel de bilirrubina total por encima del percentil 95 para la edad (4).

Los nomogramas de fototerapia de las guías de manejo tienen limitantes y son hasta cierto punto arbitrarias, como se detalla más adelante. Cabe mencionar que los umbrales de fototerapia para “riesgo medio” de la AAP son casi idénticos al percentil 95 del nomograma de Bhutani et al. (4,19,25,26).

### ***3.4 Factores asociados a hiperbilirrubinemia significativa***

Se ha identificado factores asociados específicamente a HS, los cuales incluyen edad gestacional (25,27–29), lactancia materna exclusiva (25,27), intención de la madre de dar lactancia materna exclusiva (28,29), incompatibilidad de grupo con test de antiglobulina directa positivo (27), otra enfermedad hemolítica conocida (27), etnia asiática del este (27,30), ictericia observada en las primeras 24 horas de vida (27–29), cefalohematoma o hematoma significativo (27), hermano previo que recibió fototerapia (27–30), niveles de bilirrubina total en la zona de alto riesgo previo al alta (27), diabetes mellitus materna (30) y peso al nacer en aquellos con 36 a 38 semanas de edad gestacional al nacer (31).

### ***3.5 Valoración de la ictericia neonatal en la práctica clínica***

Tradicionalmente, se ha hecho uso de la valoración visual de la ictericia, la cual consiste en observar de forma céfalo-caudal hasta dónde se extiende anatómicamente la ictericia y así catalogar el grado de severidad de ictericia mediante la regla de Kramer, la cual ofrece a su vez un rango aproximado del valor de bilirrubina total del neonato (32). Al tratarse de una valoración

visual está propensa a variar mucho entre observadores y puede afectarse por el juicio subjetivo de cada observador sobre el estado del neonato. Existen estudios que cuestionan la utilidad de esta valoración (33,34).

El bilirrubinómetro transcutáneo es una herramienta no invasiva que permite obtener mediciones que se correlacionan bien con las mediciones de bilirrubina total en sangre (35–39), de esta manera de forma objetiva se puede evaluar a los neonatos ictericos y priorizar muestras de sangre y seguimiento cercano. Sin embargo este dispositivo es costoso y no se ha generalizado su uso en nuestro país. Por este motivo existen otras tecnologías en desarrollo como el uso de cámaras de teléfonos móviles para valorar el grado de ictericia (40,41), con el fin de ser accesibles a medios de limitados recursos.

### ***3.6 Manejo de ictericia neonatal según las guías de práctica***

#### ***clínica***

Son dos las guías internacionales que con mayor frecuencia se utilizan como referencia para el manejo de estos pacientes. La primera es la guía de la AAP (25,26) y la segunda es la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (28,29). Ambas guías ofrecen nomogramas que delimitan umbrales de bilirrubina total para el uso de fototerapia y exanguinotransfusión según las horas de vida del neonato. Sin embargo, ambas guías ofrecen distintas formas de manejar a los pacientes. La guía de la AAP muestra un nomograma para uso de fototerapia y otro para exanguinotransfusión, y en cada uno se muestra tres curvas que deben

utilizarse según la edad gestacional y la presencia de factores de riesgo específicos (26). En el caso de la guía NICE se muestra un nomograma para cada semana de edad gestacional, y en cada uno se muestra una curva que corresponde a indicación de fototerapia y otra a exanguinotransfusión (29). La guía de la AAP menciona explícitamente en la descripción de su nomograma para uso de fototerapia lo siguiente: “Note que estas guías están basadas en evidencia limitada y que los niveles mostrados son aproximaciones”; y en el nomograma para uso de exanguinotransfusión menciona algo similar: “Note que estos niveles sugeridos representan un consenso de la mayoría del comité pero están basados en evidencia limitada, y los niveles mostrados son aproximaciones” (26). Por otro lado, la guía NICE menciona que se utilizó un “proceso de consenso informal” para delimitar los umbrales de fototerapia y exanguinotransfusión, reconociendo que “no hay evidencia confiable para informar la elección de umbrales para comenzar terapia – incluyendo fototerapia y exanguinotransfusión – en bebés con ictericia” (29). Si se tiene en cuenta estas limitaciones, puede no ser preciso utilizar los umbrales de fototerapia y exanguinotransfusión de dichas guías para el manejo clínico.

### ***3.7 Modelos de predicción clínicos de hiperbilirrubinemia significativa***

Hasta donde se tiene conocimiento, en la literatura existen 9 publicaciones (19,21–24,42–45) que describen 10 modelos predictivos con variables clínicas. En ellas se reportan valores de AUC muy variables, los cuales van

desde 0.69 (45) hasta 0.91 (23). De los 10 modelos, 4 logran un valor puntual de AUC mayor a 80 (21,23,24,45).

El estudio de Keren et al. publicado en el año 2008 logró un AUC: 0,91 (0,86 – 0,97). El número de casos fue de 48 y el número de no casos fue de 703. Utilizó 5 predictores, fue prospectivo y no describe algún proceso de validación (23).

El estudio de Newman et al. publicado en el año 2000 logró un AUC: 0,85. El número de casos fue de 59 y el número de controles fue de 402. Utilizó 7 predictores, fue un caso control anidado y tampoco describe algún proceso de validación (21).

El estudio de Han et al. publicado en el año 2015 logró un AUC: 0,846 en el grupo de entrenamiento y un AUC: 0,841 en el grupo de validación. Tuvo un grupo de entrenamiento en el que el número de casos fue de 876 y el de no casos fue de 7339. El grupo de validación incluyó 13157 sujetos. Utilizó 7 predictores, fue prospectivo y la validación fue externa (24).

El estudio de Newman et al. publicado en el año 2005 logró un AUC: 0,84 en el grupo de entrenamiento y un AUC: 0,83 en el grupo de validación. Hubo 73 casos en el grupo de entrenamiento. El grupo de validación incluyó 275 sujetos, de los cuales el número de casos fue 67. Utilizó 7 predictores, fue un caso control anidado y la validación fue externa (45).

## 4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar que se ha caracterizado la evolución del peso en neonatos (6,46), en las principales guías de manejo de hiperbilirrubinemia neonatal no se plantean sugerencias ni propuestas de cómo utilizar la variación de peso en el manejo de esta condición (25,28). Sólo se ha encontrado un estudio que evalúa variación de peso en tiempos de vida variable pero tiene una serie de limitantes metodológicas que hacen necesario seguir estudiando la variación de peso (14). Este estudio pretende aportar al entendimiento de la potencial capacidad de predicción de dicha variación.

Contar con un método de predicción de HS es importante para poder priorizar el seguimiento en los neonatos en riesgo.

Por otro lado, es bien conocido que la etnicidad es un factor importante, lo cual ha sido reportado principalmente en personas de origen chino (12,16,27,30). Como se menciona en una publicación, una causa de esto puede ser las diferencias en incidencia de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (43). Por tanto, existe la posibilidad que en Perú haya factores genéticos o étnicos que hagan variar la predisposición que tienen los neonatos a desarrollar HS. Sin embargo, hasta donde se tiene conocimiento, no se ha publicado estudios sobre predicción de HS en el Perú.

## **5 OBJETIVOS**

### ***5.1 Objetivo general***

Determinar si la variación de peso en las primeras 72 horas de vida es buen predictor de hiperbilirrubinemia significativa en neonatos a término ictericos nacidos en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) entre el 2016 y 2017.

### ***5.2 Objetivos secundarios***

1. Evaluar si algunas alternativas a la variación de peso (variación de peso estandarizada y diferencia de variaciones de peso) son mejores predictores que la variación de peso como tal.
2. Explorar modelos predictivos incluyendo dos o más variables disponibles, las cuales incluyeron: variación de peso, variación de peso estandarizada, diferencia de variaciones de peso, sexo, edad gestacional, paridad, parto por cesárea, riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo, edad materna, peso al nacer, edad del neonato y edad al momento de la medición de la variación de peso.

## **6 METODOLOGÍA**

### ***6.1 Diseño del estudio***

El estudio de tesis tiene un diseño de cohorte retrospectiva, mediante la revisión de historias clínicas. La población de estudio está conformada por neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017. Se registró el peso al nacer y aquellos medidos después, hasta antes de las 72 horas de vida. Se diferenció aquellos pesos que fueron medidos en un periodo 1 (>24 a 48 horas de vida) de aquellos medidos en un periodo 2 (>48 a 72 horas de vida). El desenlace de interés fue presentar HS, el cual se definió con los resultados de una medición de bilirrubina total en sangre.

### ***6.2 Población y participantes***

Se identificó a aquellos neonatos ictericos nacidos entre el 2016 y 2017 atendidos en el HNDAC. El mencionado nosocomio es hospital de referencia de la región Callao. El diagnóstico de ictericia neonatal provino de los registros en los formatos únicos de atención.

Se incluyó a aquellos sujetos con 37 o más semanas de edad gestacional al nacer (Figura 2), nacidos en el HNDAC, que contaban con al menos una medición de bilirrubina total no medida en hospitalización y con al menos un registro de peso medido en alojamiento conjunto (Tabla 1). La expresión “alojamiento conjunto” hace referencia al ambiente hospitalario que el neonato comparte con la madre después del parto.

Del total de sujetos identificados, se excluyó a los que fueron hospitalizados por riesgo de sepsis o cualquier diagnóstico infeccioso (Tabla 1).

En aquellos con al menos una medición de bilirrubina total no medida en hospitalización se excluyó los casos de hiperbilirrubinemia a predominio directo por no tener relación con la pérdida de peso y ser infrecuente (47); a aquellos con niveles de bilirrubina total medidos después de las 120 horas de vida; a aquellos cuyas horas impresas de procesamiento de muestra estaban falladas (Hora “12:14:21”, error conocido por el personal del hospital) y no había otra información de tiempos de medición o procesamiento; a aquellos cuyos niveles de bilirrubina total y tiempos de medición estaban únicamente registrados a mano y eran ilegibles; y a aquellos en los que no existía registro de tiempo de medición o procesamiento de los niveles de bilirrubina total (Tabla 1).

En aquellos con al menos un registro de control de peso en alojamiento conjunto, se excluyó a aquellos cuya totalidad de controles eran ilegibles (los registros de peso se hacen a mano) o habían sido realizados en un tiempo de vida igual o menor a 24 o mayor 72 horas de vida (Tabla 1).

### **6.3 Operacionalización de variables**

#### **6.3.1 Variable desenlace y potenciales predictores de interés**

##### **Variable desenlace: Hiperbilirrubinemia significativa**

Describe la ausencia o presencia de un nivel de bilirrubina total durante el periodo neonatal por encima del percentil 95 para la edad (4) según el nomograma de Bhutani et al. (4). En caso hubiera más de un nivel de bilirrubina total útil para el estudio, se utilizó el más tardío. La variable es categórica nominal dicotómica (ausencia o presencia).

##### **Potenciales predictores principales**

**La variación de peso** fue definida como el porcentaje de pérdida de peso con respecto al peso de nacimiento medido en una hora o momento dado. Esta variable fue medida en un periodo 1 (>24 a 48 horas de vida) o en un periodo 2 (>48 a 72 horas de vida), pero nunca después de la medición del nivel de bilirrubina total utilizada para el estudio. La variable es numérica continua medida en escala de razón.

**La variación de peso estandarizada** consiste en el cociente de la variación de peso entre el tiempo de vida en que se mide dicha variación. Trataría de representar la velocidad promedio en que varía el peso (Figura 1).

**La diferencia de variaciones de peso** consiste en la diferencia resultante de restar la variación de peso del periodo 2 con la variación de peso del periodo 1 en aquellos sujetos que cuentan con ambos datos. Trataría de representar el cambio tardío en la variación de peso (Figura 1).

### 6.3.2 Otras variables relevantes

#### Operacionalización de otras variables relevantes

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Fuente
	Conceptual	Operacional			
Edad del neonato (al momento de la medición de bilirrubinas)	Tiempo de vida del neonato	Tiempo en horas desde el nacimiento hasta la hora de procesamiento de muestra para evaluar niveles de bilirrubinas.	>24 a 120	Numérica continua	Historia clínica
Edad del neonato al momento de la medición de la variación de peso	Tiempo de vida del neonato	Tiempo en horas desde el nacimiento hasta la hora en que se mide el peso de seguimiento, y por tanto la variación de peso.	>24 a 72	Numérica continua	Historia clínica
Peso al nacer	Peso al momento del nacimiento	Registro de peso (g) de nacimiento	1950 a 4780	Numérica discreta	Historia clínica
Sexo	Género	Asignación de género de acuerdo a caracteres sexuales externos, registrado por el personal de salud.	Masculino Femenino	Nominal dicotómica	Historia clínica
Edad gestacional	Semanas de edad post concepcional al momento del nacimiento	Cálculo de edad gestacional por el método Capurro, cuyo resultado es registrado por el personal de salud.	37 a 42	Numérica discreta	Historia clínica
Cesárea	Haber nacido a través de técnica quirúrgica de apertura del útero.	Presencia de nacimiento a través de técnica quirúrgica de apertura del útero, registrado por personal de salud.	Si No	Nominal dicotómica	Historia clínica

**Tabla 2. Operacionalización de otras variables relevantes (continuación)**

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Fuente
	Conceptual	Operacional			
Riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo	Presencia de riesgo de incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y del recién nacido	Existencia de riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo de grupos ABO y Rh, lo cual ocurre en las siguientes situaciones: Madre O, hijo A,B,AB Madre A, hijo B Madre B, hijo A Madre Rh(-), hijo Rh(+)	Si No	Nominal dicotómica	Historia clínica
Edad materna	Edad en años de la madre	Registro de edad en años de la madre	16 a 44	Numérica discreta	Historia clínica
Paridad	Número de embarazos de la madre	Registro de número de embarazos de la madre	1 a 8	Numérica discreta	Historia clínica

## **6.4 Cálculo de tamaño de muestra**

### **Sujetos necesarios para el estudio**

Un estudio reportó para la variación de peso un AUC a las 48 y 72 horas de vida de 0.63 y 0.70, respectivamente (13), y fue utilizado como referencia. Se utilizó el paquete pROC v1.12.1 en el software R versión 3.5.0., empleando una potencia de 80%, proporción de casos: no casos igual a 1 y valores de AUC de 0.63 y 0.70 para los periodos 1 (>24 a 48 horas de vida) y 2 (>48 a 72 horas de vida), respectivamente. Se calculó que para analizar los AUC de los potenciales predictores de interés se requería 146 y 60 sujetos para los periodos 1 y 2, respectivamente. Por tanto, se necesitaba 206 en caso fueran diferentes los sujetos estudiados en ambos periodos.

Se planteó realizar al menos un modelo predictivo para cada periodo. Se planteó no pasar de 10 eventos por variable (48), y para tener un número de sujetos a partir del cual aplicar esto se calculó el número de sujetos necesario para realizar validación cruzada. El error en esta validación es mínimo cuando el número de sujetos se aproxima a 200, alrededor del cual es casi constante (49). Asumiendo que pudieran ser diferentes los sujetos de ambos periodos, se concluyó que iban a ser necesarios 400 sujetos (200 para cada periodo). Por tanto, el número de sujetos elegibles requeridos para todo el estudio fue 400. Habiendo hecho una revisión previa de un grupo de historias clínicas para tener una aproximación de la proporción de historias que incluyen sujetos elegibles, se estimó que del total de historias clínicas de neonatos ictericos aproximadamente el 20% contenían sujetos

elegibles, por lo que iba a ser necesario revisar alrededor de 2000 historias. El total de historias de neonatos ictericos registradas por la Oficina de Estadística del HNDAC entre 2016 y 2017 fue de 2079, por tanto, se decidió revisar todas.

### **Sujetos necesarios para describir las proporciones de motivos de exclusión**

Los motivos de exclusión no son siempre mutuamente excluyentes, y era relevante describir detalladamente las proporciones de motivos de exclusión al menos en los sujetos a término. Sin embargo, no era eficiente hacer esto en la totalidad de sujetos a término excluidos por la capacidad logística disponible. Por tanto, se planteó describir una muestra aleatoria simple de sujetos a término excluidos.

Con un nivel de significancia de 5%, una potencia de 80%, una proporción estimada de 50% para cualquier motivo de exclusión y una precisión o margen de error de 5%, se calculó que se requería 384 neonatos ictericos a término excluidos (50). Por razones logísticas, se tomó una muestra de 350 ya que esto solo aumenta el margen de error de 5% a 5,2 % y por tanto la muestra sigue siendo adecuada.

## **6.5 Procedimientos y técnicas**

### **6.5.1 Tamizaje y enrolamiento**

El área de estadística tamizó todas las historias clínicas de personas nacidas entre 2016 y 2017 con el fin de seleccionar aquellas registradas al alta con el diagnóstico de “*ictericia neonatal, no especificada*”. Dicho registro se realiza consignando el CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades – 10) en la ficha única de atención (de consulta externa u hospitalización) de cada paciente.

### **6.5.2 Descripción de la dinámica de trabajo del servicio de neonatología, con énfasis en los neonatos incluidos en el estudio.**

Luego del nacimiento, algunos neonatos requieren hospitalización de forma inmediata en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y por tanto no pasan con la madre. Sin embargo, la mayoría de neonatos nacen en buenas condiciones y por tanto pasan a estar con la madre. El espacio que el recién nacido comparte con la madre hasta que finalmente los dos son dados de alta del hospital luego del parto es denominado “alojamiento conjunto”. Una vez el neonato está en alojamiento conjunto, todos los días a las 7:00 am un trabajador del área pasa a pesar a los neonatos y otro registra los hallazgos del examen físico de cada neonato en un formato en papel diseñado para realizar los registros diarios de cada recién nacido (formato de evolución diaria del neonato). En este mismo formato se registra también el peso diario del recién nacido y otra información relevante.

Posterior a esto, el especialista que se encuentre programado para realizar la visita médica de los neonatos en alojamiento conjunto visita uno por uno a cada neonato, revisa la información del día, corrobora la información que sea pertinente y da las indicaciones que sean necesarias (ej.: solicita exámenes de laboratorio o indica hospitalización). En el caso de los neonatos ictericos, algunas veces el especialista de turno los hospitaliza sin exámenes, basándose en el examen físico (valoración visual de la ictericia), la historia prenatal y la información registrada en el formato de evolución diaria del neonato. En otras oportunidades, el especialista de turno considera que el neonato puede requerir hospitalización y primero solicita exámenes de laboratorio (medición de bilirrubinas séricas) y una vez obtenidos los resultados decide si el neonato se debe hospitalizar o no. Finalmente, en la mayoría de casos, el especialista de turno considera que a la inspección visual la ictericia es muy leve como para requerir solicitar exámenes u hospitalizar y por tanto el neonato sólo queda en observación. Cabe resaltar que el proceso de toma de decisiones varía entre especialistas, no existe una estandarización de la conducta a seguir en los neonatos ictericos, y el hecho que un neonato sea evaluado por un especialista u otro ocurre enteramente al azar.

### **6.5.3 Recolección de datos**

Los datos obtenidos provienen de la información contenida en las historias clínicas de los sujetos elegibles.

La medición del peso diario no la realizó siempre la misma persona; sin embargo se realizó siempre con una única balanza en todos los participantes que fueron incluidos en el estudio. Para la medición del peso diario, todos los días a las 7:00 h, el personal de salud asignado para realizar esta medición empieza a pesar a los neonatos. Este personal cambia de un mes a otro. La balanza no se calibra diariamente. El personal que realiza estas mediciones está bajo entrenamiento y supervisión por parte de los médicos de planta y las enfermeras coordinadoras de alojamiento conjunto.

La medición de la edad del neonato al momento de la medición de la variación de peso consistió en calcular el tiempo desde que el sujeto nace hasta el momento en que se dan las mediciones de peso. Como ya se mencionó, la hora de medición del peso diario normalmente es las 7:00 h, por lo que esta fue la que se utilizó.

Los resultados de mediciones de niveles de bilirrubinas se encuentran registradas impresas dentro de las historias clínicas, escritas a mano en las historias clínicas, o pueden también encontrarse en el sistema electrónico de registro de resultados de laboratorio del hospital.

La medición del tiempo de vida en que se realizó la medición de niveles de bilirrubina consistió en calcular el tiempo desde que el sujeto nace

hasta la fecha el momento de la toma de muestra. Todos los neonatos son llevados al laboratorio (ya sea de emergencia o el convencional) y dentro del mismo les toman las muestras e inmediatamente se procesan. Por tanto la hora de procesamiento de muestra es prácticamente igual a la hora de toma de muestra y por tanto se usó la hora de procesamiento como aproximación a la hora de toma de muestra. Cuando no se tuvo disponible el dato impreso pero éste se encontraba en el sistema informático del hospital, se usó la información de dicho sistema. Si no se encontraba el dato en el sistema informático del hospital y solo se encontraba escrito a mano, esta información fue utilizada.

El resto de variables de estudio e información relacionada a los motivos de exclusión se encontraban claramente descritas.

No se tomó muestras biológicas para ejecutar el presente estudio. Se utilizó datos de mediciones de bilirrubinas en sangre registradas en las historias clínicas. Estas fueron realizadas en los laboratorios del hospital mediante técnica colorimétrica, utilizando el procesador cb400i Wiener lab o el procesador cb350i Wiener lab.

## ***6.6 Consideraciones éticas***

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del HNDAC, lo cual consta en el Oficio

N°906-2018/HN.DAC-C-DG/OADI expedido por la Dirección General de dicho hospital el 07 de marzo de 2018.

Este protocolo de tesis se registró en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y fue evaluado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previamente a su ejecución. Durante la implementación del estudio se respetó los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se siguió estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-UPCH.

No se tuvo contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis son mínimos. Se mantuvo la confidencialidad de los datos.

Al ser un estudio retrospectivo y ya que la hiperbilirrubinemia neonatal no es un evento que vuelva a ocurrir luego del periodo neonatal, no hubo un beneficio para los participantes.

### ***6.7 Plan de análisis***

Se calculó medias y desviaciones estándar para las variables numéricas, y frecuencias y porcentajes para las categóricas. Se analizó las variables numéricas a utilizar en busca de puntos de corte para evaluar sus formas categorizadas. Para esto, las variables continuas fueron divididas en cuantiles

y la edad gestacional fue mantenida como tal. Luego se realizó gráficos de dispersión que mostraban la probabilidad de desarrollar el evento de cada cuantil o de cada valor puntual discreto, y se buscó potenciales puntos de corte que dividieran a los cuantiles o valores puntuales discretos en aquellos con una probabilidad conjunta aproximadamente superior a 0.5 y aquellos con una probabilidad conjunta aproximadamente menor a dicho valor. Para definir el punto de corte para el caso de la edad materna se tuvo en cuenta dos modelos predictivos publicados (21,45) y para la paridad se tuvo en cuenta un meta-análisis de factores de riesgo (51), de manera que se categorizó dichas variables del mismo modo que en aquellos estudios y a su vez se observó que dichos puntos de corte podrían ser aceptables según los gráficos de dispersión de dichas variables.

Para todos los análisis se utilizó un nivel de significancia de 0.05. Se realizó un análisis bivariado para mostrar si existen diferencias entre aquellos con y sin HS utilizando prueba t para las variables numéricas y Chi cuadrado para las categóricas. Las características a comparar fueron el peso al nacer, sexo, edad gestacional, haber nacido por cesárea, riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo, edad materna, paridad, variación de peso, variación de peso estandarizada, edad del neonato y edad al momento de la medición de variación de peso. Se realizó este análisis tanto para las variables originales como para las versiones categorizadas.

Se empleó regresión logística para explorar modelos predictivos de HS. Los modelos de regresión múltiple se generaron en tres grupos: aquellos que tenían mediciones de variación de peso en el periodo 1 (modelo 1), aquellos que las tenían en el periodo 2 (modelo 2) y aquellos que las tenían en ambos periodos (modelo 3). Se utilizó el método *stepwise forward*, estableciendo como criterio para ingreso al modelo un valor  $p < 0.2$ . No se excedió los 10 eventos por variable. Se mostró también los resultados de regresión bivariada para cada predictor. Se generó tres puntajes a partir de los modelos multiplicando los coeficientes por un factor de 10 y redondeando al número entero más cercano. Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, likelihood ratio positivo y negativo, y porcentaje de correctamente clasificados para los puntos de corte correspondientes al percentil 25, 50, 75 y 95 de los valores obtenidos al aplicar los tres puntajes.

Se generó curvas ROC para los potenciales predictores de interés y los modelos predictivos.

Se realizó validación cruzada en los tres modelos utilizando siempre 5 particiones. Además, también se realizó en los tres modelos un análisis de bondad de ajuste con el test de Hosmer-Lemeshow.

## 7 RESULTADOS

Del total de 2079 neonatos ictericos nacidos entre 2016 y 2017 identificados, 15,9% fueron prematuros y 342 cumplieron con los criterios de selección, incluyéndose la totalidad de estos últimos en el estudio (Figura 2). De la muestra de neonatos ictericos a término excluidos, el 55,1% no contaba con alguna medición de bilirrubina total (Tabla 1).

Se observa que existe una mayor proporción de neonatos con HS (60,2%) (Tabla 2). Cabe resaltar que el promedio de la variación de peso en el periodo 1 (tiempo de vida  $>24$  h y  $\leq 48$  h) es menor que el promedio de la variación de peso en el periodo 2 (tiempo de vida  $>48$  h y  $\leq 72$  h) – 5,6% y 7,1%, respectivamente (Tabla 2). Por otro lado, el promedio de la variación de peso estandarizada en el periodo 1 es mayor que en el periodo 2 – 1,9% y 1,5%, respectivamente (Tabla 2).

En el análisis bivariado, las variables que presentan asociación estadísticamente significativa con HS son peso al nacer por categorías ( $p < 0,001$ ), cesárea ( $p = 0,001$ ), variación de peso por categorías en el periodo 2 ( $p = 0,007$ ), diferencia de variaciones de peso (numérica y por categorías) ( $p < 0,001$ ), variación de peso estandarizada por categorías en el periodo 1 ( $p = 0,014$ ), variación de peso estandarizada en el periodo 2 (numérica y por categorías) ( $p = 0,023$  y  $p < 0,001$  para la forma numérica y categórica respectivamente) (Tabla 3).

Las versiones dicotomizadas del peso al nacer ( $p < 0,001$ ), la variación de peso en el periodo 2 ( $p = 0,007$ ), las variaciones de peso estandarizadas en los periodos 1 ( $p = 0,014$ ) y 2 ( $p < 0,001$ ) y la diferencia de las variaciones de peso ( $p < 0,001$ ) también son estadísticamente significativas en el análisis bivariado (Tabla 4). La variable primiparidad tuvo un valor  $p$  no significativo pero cercano al nivel de significancia ( $p = 0,056$ ) (Tabla 4).

Las variables peso al nacer categorizada, cesárea y primiparidad mostraron asociación significativa en los tres modelos de regresión (Tablas 5 a 7). La edad materna lo hizo en el modelo 1 (Tabla 5) y su forma categórica en los modelos 2 y 3 (Tablas 5 y 6). La variación de peso estandarizada categorizada en los periodos 1 ( $p = 0,017$ ) y 2 ( $p = 0,005$ ), y la diferencia de variaciones de peso categorizada ( $p < 0,001$ ) mostraron asociación en los modelos 1, 2 y 3, respectivamente (Tablas 5 a 7).

Al comparar los valores puntuales de áreas bajo la curva de las formas originales y categorizadas de las variaciones de peso, variaciones de peso estandarizadas y la diferencia de variaciones de peso, el máximo valor de AUC corresponde a la forma original de la diferencia de variaciones de peso (AUC: 0,67 IC95%: 0,58 – 0,76) (Tabla 8).

Al comparar los resultados de capacidad discriminativa de los modelos 1 (AUC: 0,69 IC95%: 0,63 – 0,75), 2 (AUC: 0,78 IC95%: 0,71 – 0,86) y 3 (AUC: 0,82 IC95%: 0,75 – 0,89), el modelo 3 obtuvo el mayor valor puntual de AUC (Tabla 9). Además, los tres modelos obtuvieron un valor p en el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow no estadísticamente significativo y los AUC de los tres modelos al realizar validación *cross-fold*, si bien son menores, no son estadísticamente diferentes de los AUC originales si se comparan los intervalos de confianza (Tabla 9).

Al comparar los resultados de capacidad discriminativa de los puntajes generados a partir de los modelos 1, 2 y 3, el puntaje 3 (AUC: 0,82 IC95%: 0,75 – 0,89) obtuvo un valor puntual de AUC mayor al puntaje 1 (AUC: 0,66 IC95%: 0,60 – 0,72) y 2 (AUC: 0,78 IC95%: 0,71 – 0,86) (Tabla 10).

También se muestran los gráficos de curva ROC pertenecientes a los 3 modelos y los puntajes generados a partir de ellos (Figuras 3 y 4).

Finalmente, se muestra un análisis de puntos de corte propuestos para los puntajes 1 (Tabla 11), 2 (Tabla 12) y 3 (Tabla 13). El punto de corte igual a 3 para el puntaje elaborado a partir del modelo 3 produce un conjunto óptimo de valores de sensibilidad (0,81 IC95%: 0,71 – 0,89), valor predictivo positivo (0,76 IC95%: 0,65 – 0,85) y proporción de correctamente clasificados (0,76 IC95%: 0,68 – 0,83) (Tabla 13). También se muestra un ejemplo de cómo utilizar los puntajes (Tabla 14).

## 8 DISCUSIÓN

Este estudio de cohorte retrospectiva muestra que las variaciones de peso, las variaciones de peso estandarizadas y la diferencia de variaciones de peso – tanto en sus formas originales como categorizadas – por sí solas no son buenos predictores de HS. Sin embargo, el modelo 2 (AUC: 0,78 IC95%: 0,71 – 0,86) – que incluye a la variación de peso estandarizada en el periodo 2 categorizada – y el modelo 3 (AUC: 0,82 IC95%: 0,75 – 0,89) – que incluye a la diferencia de variaciones de peso categorizada –, presentan mejores valores de AUC. Además de las variables mencionadas, ambos modelos incluyeron a la variable cesárea, primiparidad, edad materna categorizada, edad gestacional categorizada, y peso al nacer categorizado.

Los valores puntuales de AUC para las variaciones de peso de los periodos 1 y 2 fueron menores a los reportados en otro estudio a las 24 y 48 horas de vida (13), respectivamente. Además, no fueron clínica ni estadísticamente óptimos. Por este motivo, en este estudio se evaluó alternativas a las variaciones de peso: las variaciones de peso estandarizadas y la diferencia de variaciones de peso. Sin embargo, estas variables – en sus formas originales y categóricas – tampoco producen AUC óptimos (Tabla 8).

Al ser el tiempo el denominador de la variación de peso estandarizada, los errores de medición de tiempo afectarían a dicha variable principalmente en las primeras horas de vida. Debido a esto se eliminó las mediciones realizadas hasta las 24 horas. En otro estudio, el valor puntual de AUC de la variación

de peso medida a las 24 horas es menor que aquella medida a las 48 y 72 horas (15), por tanto eliminar dichas mediciones probablemente no obvia información útil. A pesar de esto, errores de medición de peso y tiempo podrían haber reducido la capacidad discriminante real de las variables que dependen de estas mediciones. Sin embargo, al ser la primera vez que se analizan este tipo de variables con las definiciones mostradas en este estudio, también es posible que se necesite explorar variables alternativas distintas para obtener mejores resultados.

Hasta donde se tiene conocimiento hay 10 modelos predictivos clínicos publicados (19,21–24,42–45). Cuatro de ellos (21,23,24,45) logran un valor puntual de AUC superior al más alto de este estudio, correspondiente al modelo 3.

En el estudio de Keren et al. (AUC: 0,91 IC95%: 0,86 – 0,97), 48 sujetos tuvieron el evento y se incluyó 7 coeficientes (23). Probablemente el modelo estuvo saturado. No se describe validación. Un predictor fue “extensión de la ictericia”, lo cual genera sesgo debido a que es subjetiva (23).

En un estudio del año 2000 de Newman et al. (AUC: 0,85), 59 sujetos tuvieron el evento y se incluyó 7 coeficientes (21). Probablemente el modelo estuvo saturado. Tampoco describe validación (21). En otro estudio de Newman et al. publicado en el año 2005, se incluyó 7 coeficientes, 73 sujetos desarrollaron el evento en el grupo de entrenamiento (AUC: 0,84) y 67 lo

desarrollaron en el grupo de validación (AUC: 0,83) (45). Ambos estudios (21,45) definieron HS como nivel de bilirrubina total mayor o igual a 25 hasta los 30 días de vida. Este rango de edad es muy amplio para hacer recomendaciones prácticas y se define HS sin importar la edad, generando sesgo ya que normalmente la bilirrubina total varía con el tiempo de vida (1).

El estudio de Han et al. (AUC: 0,85) se realizó en neonatos nacidos en China, fue prospectivo, incluye 13 coeficientes, utilizó 8215 sujetos (876 desarrollaron el evento) como grupo de entrenamiento y 13157 como grupo de validación (24). Sin embargo, el origen asiático es factor de riesgo para HS (27,30). Por tanto, este modelo podría no ser aplicable a nuestra población.

Hubo variables importantes que no fueron incluidas en este estudio debido a que no se encontraban en las historias clínicas. A pesar de esto, los modelos predictivos 2 y 3, y sus puntajes correspondientes, tienen una capacidad discriminante (Tablas 9 y 10) potencialmente útil para identificar neonatos en riesgo y así seguirlos de cerca, resaltando un punto de corte igual a 3 para el puntaje elaborado a partir del modelo 3 por su sensibilidad, valor predictivo positivo y proporción de correctamente clasificados (Tabla 13).

En los modelos de predicción no se sobrepasó los 10 eventos por variable y el número de sujetos fue suficiente para obtener intervalos de confianza de AUC aceptables en los mejores modelos (modelos 2 y 3) y sus puntajes. Si bien idealmente se debe realizar validación externa con otro conjunto de datos, una

alternativa es la validación cruzada (48,49), como se hizo en este estudio. A pesar que el número de sujetos no fue el ideal para dicha validación en el caso de los modelos 2 y 3; es aceptable ya que con 138 sujetos (el mínimo utilizado) el error del AUC validado es cercano al obtenido con el número ideal de sujetos (49). Los AUC validados fueron menores que los originales, pero esta diferencia no fue estadística ni clínicamente relevante (Tabla 9). Además, los test de bondad de ajuste concluyeron que los modelos son adecuados (Tabla 9).

Cabe mencionar que con un número mucho mayor de sujetos de estudio se podría incrementar el potencial de generalización de resultados. Por otro lado, el HNDAC es el hospital de referencia de la región Callao y atiende tanto a gestantes de riesgo como a gestantes que no son de riesgo, por lo que es posible que los neonatos nacidos allí no sean muy diferentes de aquellos nacidos en otros establecimientos de la región. Por tanto, existe la posibilidad de que los resultados puedan ser aplicables a los neonatos nacidos en otros establecimientos de la misma región. No se incluyó a los nacidos fuera del HNDAC porque no cuentan con pesos de alojamiento conjunto; además, constituyen solo el 4,5% de la muestra de excluidos (Tabla 1).

Este es un estudio cuyos datos fueron obtenidos a partir de registros con fines clínicos y no de investigación, por lo que la calidad y relevancia de los datos no fue siempre la más óptima para los fines del estudio. Sin embargo, esto se trató de solucionar a través de los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

No se incluyó a aquellos cuyas mediciones de bilirrubina total ocurrieron en hospitalización, los cuales constituyen solo el 15.1% de la muestra de excluidos (Tabla 1). Hay que precisar que para que las mediciones de bilirrubina total ocurran en hospitalización han tenido que darse dos situaciones.

La primera situación es que se haya detectado en alojamiento conjunto una ictericia que a criterio del médico tratante amerite tratamiento y se haya decidido hospitalizar al paciente sin haber medido los niveles de bilirrubinas antes de la hospitalización. Realizar una predicción de una medición de laboratorio que ocurre en hospitalización implica tener en cuenta las variables relacionadas al ambiente hospitalario que pueden influir en esta medición ya que en muchas ocasiones dicha medición no ocurre inmediatamente luego del ingreso a hospitalización. Algunas veces incluso se trata al paciente sin alguna medición previa de bilirrubinas, y se realiza esta medición un día después de haber iniciado el tratamiento. Un ejemplo de variable relacionada al ambiente hospitalario sería el tipo de hidratación recibida en hospitalización (endovenosa, leche materna, fórmula maternizada o lactancia mixta) y tiempo que recibe cada una de estas formas de hidratación. Este tipo de información, no se encuentra registrada con ese detalle en las historias clínicas. Por tanto, al no haber información detallada de las condiciones a las que es sometido el paciente en las horas previas a la toma de muestra realizada en hospitalización, y con la finalidad de explorar modelos de

predicción que usen la menor cantidad de variables, se decidió excluir a los pacientes que se enmarcan en esta primera situación. Cabe resaltar que en este escenario, la decisión de medir bilirrubinas antes o después del ingreso a hospitalización depende de la decisión del médico tratante, el cual es asignado al azar y por tanto disminuye la posibilidad de sesgo.

La segunda situación es que en alojamiento conjunto no se haya detectado ictericia y el paciente haya sido hospitalizado por otro motivo, y que estando ya en hospitalización recién aparezca y/o se detecte ictericia. Estos casos no son de interés ya que se desea realizar predicción de HS en pacientes en los que se detecta ictericia en alojamiento conjunto y no en hospitalización. Esto es debido a que las variables o modelos predictivos puramente clínicos (sin uso de resultados de laboratorio) como los analizados en este estudio, tendrían utilidad práctica en un ambiente en el que no se dispone de facilidad para realizar rápidamente pruebas de laboratorio. Un ejemplo de un ambiente de esas características es la zona de alojamiento conjunto del HNDAC. En hospitalización existe monitoreo constante y hay facilidad para realizar rápidamente mediciones de bilirrubina total – y por tanto para definir si el paciente presenta HS en cualquier momento –, habiendo menor necesidad de querer predecir HS sin exámenes de laboratorio. .

El 55,1% de la muestra de excluidos no contaba con alguna medición de bilirrubina total (Tabla 1). Probablemente fueron considerados casos "leves" de ictericia y no se les solicitó exámenes por juicio propio del médico (probablemente valoración visual de la ictericia), el cual es asignado al azar.

Por tanto, los casos “leves” excluidos probablemente son similares a aquellos “leves” incluidos, lo cual haría que se reduzca la posibilidad de sesgo.

Se excluyó a los neonatos hospitalizados con riesgo de sepsis o cualquier diagnóstico infeccioso. La mayoría de neonatos con sepsis presentan signos de sospecha las primeras 6 horas de vida (52) y habitualmente se les realiza diversos exámenes (53). Esto facilita realizar también mediciones de bilirrubinas y por tanto sería poco práctico hacer predicción en ellos. Un subgrupo en el que podría tener valor son los que se hospitalizan tardíamente; sin embargo constituyen solo el 5,7% de la muestra de excluidos (Tabla 1). Por tanto, no incluir este subgrupo reduciría poco la utilidad de los resultados. Excluir a aquellos con niveles de bilirrubina total medidos luego de las 120 horas de vida hace difícil generalizar los resultados a dicho grupo. Sin embargo, esto reduce poco la utilidad de los resultados debido a que dicho grupo constituye el 12,4% de la muestra de excluidos (Tabla 1).

Los errores de calidad de registro suceden al azar. Por tanto, los criterios de exclusión relacionados a ellos (Tabla 1) no deberían introducir sesgo en los resultados. En cuanto a las variables no dependientes de peso o tiempo, los registros en las historias clínicas son fiables ya que se trata de información objetiva fácil de obtener, por tanto la posibilidad de sesgo es baja.

## **9 CONCLUSIONES**

En la población de estudio, la variación de peso y la variación de peso estandarizada no logran alcanzar valores de AUC útiles en la práctica clínica para identificar a los neonatos en riesgo que deben por ende tener un seguimiento más cercano. La exploración de modelos predictivos 2 y 3 arrojaron resultados prometedores que ameritan validación externa y perfeccionamiento agregando nuevas variables.

## **10 RECOMENDACIONES**

Es necesario realizar estudios de predicción con variables clínicas para poder tener herramientas realmente útiles al evaluar a neonatos ictericos. Los puntajes desarrollados en este estudio deberían someterse a un proceso de perfeccionamiento de forma prospectiva con neonatos del mismo hospital, incluyendo potenciales predictores importantes que no pudieron ser evaluados en el presente estudio pero descritos en otros, como son el método de alimentación (21,23,24,45), antecedente de hermano previo que recibió fototerapia (21,24) y presencia de cefalohematoma (21,24,45), entre otros.

Por otro lado, en base a la experiencia de este estudio, en futuros estudios se debe tratar de obtener un mayor número de sujetos para los análisis y así incrementar el potencial de generalización de los resultados, e idealmente, realizar validación externa si se dispone de una cantidad considerable de sujetos.

Finalmente, lo más óptimo sería que se realicen estudios prospectivos y multicéntricos a gran escala utilizando data de bases de datos electrónicas actualizadas continuamente para que los modelos de predicción generados puedan ser perfeccionados constantemente.

## 11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. *Pediatr Rev.* 2011;32(8):341–9.
2. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician.* 2002;65(4):599–606.
3. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2018;4642(18):1–11.
4. 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(1):6–14.
5. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - Not gone but sometimes forgotten. *Early Hum Dev.* 2009;85(11):727–32.
6. Flaherman VJ, Schaefer EW, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, Paul IM. Early Weight Loss Nomograms for Exclusively Breastfed Newborns. *Pediatrics.* 2015;135(1):e16–23.
7. Boskabadi H, Maamouri G, Bagheri S. Significant Neonatal Weight Loss Related to Idiopathic Neonatal Hyper Bilirubinemia. *Int J Pediatr.* 2014;2(10):225–31.
8. Indriyani S, Wayan I, Surjono A SP. Percentage birth weight loss and hyperbilirubinemia during the first week of life in term newborns. *Paediatr Indones.* 2009;49(3):149–54.
9. Salas AA, Salazar J, Burgoa C V., De-Villegas CA, Quevedo V, Soliz A. Significant weight loss in breastfed term infants readmitted for

- hyperbilirubinemia. *BMC Pediatr.* 2009;9:2–7.
10. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khattry SK, Leclercq SC, Darmstadt GL, et al. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Heal.* 2013;18(11):1317–28.
  11. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laor a, Revel-Vilk S, Stevenson DK, et al. Predicting the risk of jaundice in full-term healthy newborns: a prospective population-based study. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):564–7.
  12. Norman M, Aberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekeus C. Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2015;136(6):1087–94.
  13. Yang W, Zhao L, Li Y, Chen C, Chang Y, Fu Y. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC Pediatr.* 2013;13(145).
  14. Chang RJ, Chou HC, Chang YH, Chen MH, Chen CY, Hsieh WS, et al. Weight loss percentage prediction of subsequent neonatal hyperbilirubinemia in exclusively breastfed neonates. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):41–4.
  15. Yang W, Zhao L, Li Y, Chen C, Chang Y, Fu Y. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. 2013;3–9.
  16. Lin KW, Humphrey ME. Screening of infants for hyperbilirubinemia to prevent chronic bilirubin encephalopathy. *Am Fam Physician.* 2010;82(4):411–2.
  17. Sarici SU, Serdar M a, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al.

- Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775–80.
18. Chen YJ, Chen WC, Chen CM. Risk factors for hyperbilirubinemia in breastfed term neonates. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):167–71.
  19. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: A comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child*. 2005;90(4):415–21.
  20. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):113–9.
  21. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(11):1140–7.
  22. Chou S-C, Palmer RH, Ezhuthachan S, Newman C, Pradell-Boyd B, Maisels MJ, et al. Management of Hyperbilirubinemia in Newborns: Measuring Performance by Using a Benchmarking Model. *Pediatrics*. 2003;112(6):1264–73.
  23. 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(1):e170–9.
  24. Han S, Yu Z, Liu L, Wang J, Wei Q, Jiang C, et al. A Model for Predicting

- Significant Hyperbilirubinemia in Neonates From China. *Pediatrics*. 2015;136(4):e896–905.
25. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant  $\geq$ 35 Weeks' Gestation: An Update With Clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193–8.
  26. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Am Acad Pediatr*. 2004;114(1):297–316.
  27. Watchko JF. Identification of Neonates at Risk for Hazardous Hyperbilirubinemia: Emerging Clinical Insights. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(3):671–87.
  28. Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(4):207–9.
  29. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal Jaundice. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2010. p. 1–517.
  30. Watchko JF, Lin Z, Clark RH, Kelleher AS, Walker MW, Spitzer AR. Complex Multifactorial Nature of Significant Hyperbilirubinemia in Neonates. *Pediatrics*. 2009;124(5):e868–77.
  31. Flaherman VJ, Ferrara A, Newman TB. Predicting significant hyperbilirubinaemia using birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4):307–10.
  32. Kramer LI. Advancement of Dermal Icterus in the Jaundiced Newborn. *Am*

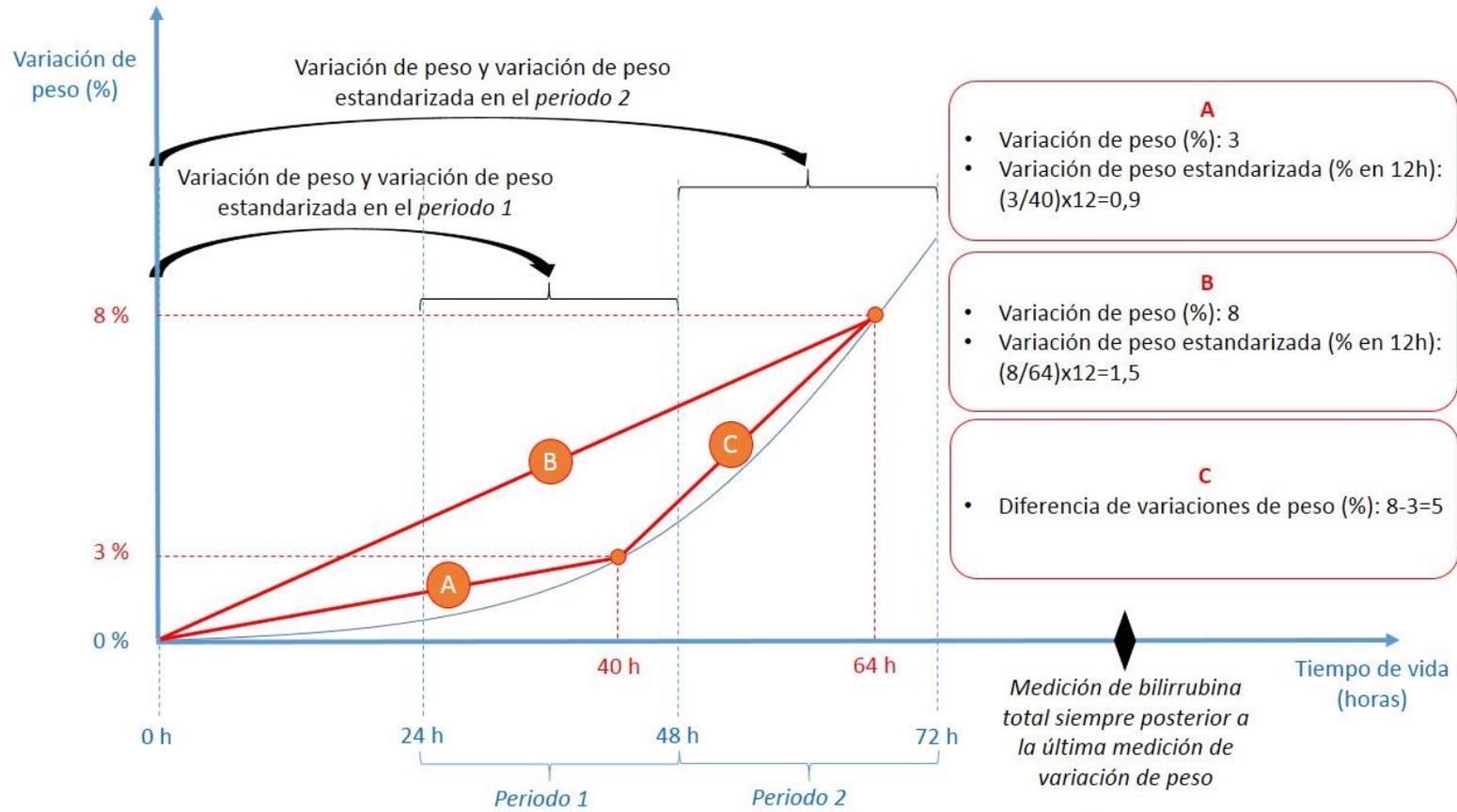
- J Dis Child. 1969;118(3):454–8.
33. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2009;94(5):317–23.
  34. Moyer va, Ahn C SS. Accuracy of Clinical Judgment in Neonatal Jaundice. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154(4):391.
  35. Tantiprabha W, Tiyaprasertkul W. Transcutaneous bilirubin nomogram for the first 144 hours in Thai neonates. J Matern Neonatal Med. 2018;7058.
  36. Ercan Ş, Özgün G. The accuracy of transcutaneous bilirubinometer measurements to identify the hyperbilirubinemia in outpatient newborn population. Clin Biochem. 2018;55(March):69–74.
  37. Jain M, Bang A, Tiwari A, Jain S. Prediction of significant hyperbilirubinemia in term neonates by early non-invasive bilirubin measurement. World J Pediatr. 2017;13(3):222–7.
  38. Kaur S, Chawla D, Pathak U, Jain S. Predischarge non-invasive risk assessment for prediction of significant hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. J Perinatol. 2012;32(9):716–21.
  39. Dalal SS, Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul V. Does measuring the changes in TcB value offer better prediction of Hyperbilirubinemia in healthy neonates? Pediatrics. 2009;124(5):e851-7.
  40. Taylor JA, Stout JW, de Greef L, Goel M, Patel S, Chung EK, et al. Use of a Smartphone App To Assess Neonatal Jaundice. Pediatrics. 2017;140(3):e20170312.
  41. Munkholm SB, Krøgholt T, Ebbesen F, Szecsi PB, Kristensen SR. The

- smartphone camera as a potential method for transcutaneous bilirubin measurement. *PLoS One*. 2018;13(6):1–11.
42. Ferreira D, Oliveira A, Freitas A. Applying data mining techniques to improve diagnosis in neonatal jaundice. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:143.
  43. Chawla D, Jain S, Dhir S, Rani S. Risk assessment strategy for prediction of pathological hyperbilirubinemia in neonates. *Indian J Pediatr*. 2012;79(2):198–201.
  44. Maisels MJ, DeRidder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol*. 2009;29(9):612–7.
  45. Newman TB, Liljestrang P, Escobar GJ. Combining Clinical Risk Factors With Serum Bilirubin Levels to Predict Hyperbilirubinemia in Newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(2):113–9.
  46. Paul IM, Schaefer EW, Miller JR, Kuzniewicz MW, Li SX, Walsh EM, et al. Weight Change Nomograms for the First Month After Birth. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20162625–e20162625.
  47. Weiss AK, Vora P V. Conjugated Hyperbilirubinemia in the Neonate and Young Infant. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(4):280–5.
  48. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: Seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925–31.
  49. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. Chapter 7: Model Assessment and

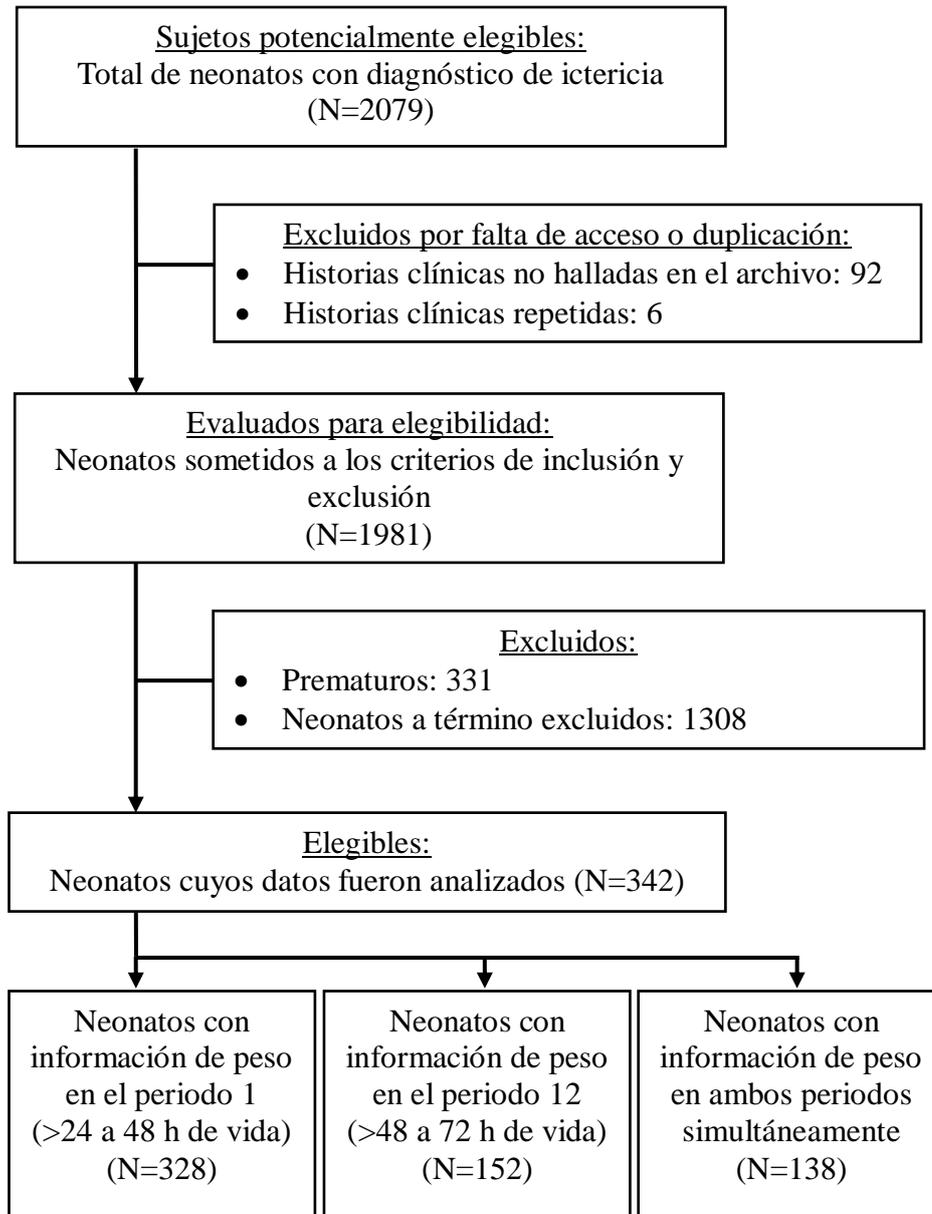
- Selection. In: *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. 2nd ed. Springer Series in Statistics; 2009. p. 219–59.
50. Triola M. Capítulo 7: Estimaciones y tamaños de muestra. In: Fuente R, Hernández F, editors. *Estadística*. 10th ed. México: Pearson Education; 2009. p. 318–83.
51. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):1–16.
52. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Dele Davies H. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21–47.
53. Polin RA. Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006–15.

## 12 FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Ejemplo de medición de los potenciales predictores de interés.



**Figura 2. Flujograma de selección de sujetos de estudio**



**Tabla 1. Características de la muestra de neonatos a término excluidos**

	Total:
	350 (100%)*
Neonatos nacidos fuera del HNDAC	16 (4,5%)
Neonatos hospitalizados por riesgo de sepsis o cualquier diagnóstico infeccioso.	45 (12,9%)
Hospitalizados hasta las 24 h de vida.	20 (5,7%)
Hospitalizados luego de las 24 h de vida.	25 (7,2%)
Neonatos que no contaban con alguna medición de bilirrubina total	193 (55,1%)
Neonatos que contaban con al menos una medición de bilirrubina total no medida en hospitalización.	104 (29,7%)
Hiperbilirrubinemia a predominio directo.	0 (0,0%)
Niveles de bilirrubina total medidos después de las 120 h de vida.	43 (12,4%)
Neonatos con errores de calidad de registro	
Horas impresas de procesamiento falladas, sin otra información de tiempos de medición o procesamiento.	3 (0,9%)
Niveles de bilirrubina total y tiempos de medición estaban únicamente registrados a mano y eran ilegibles.	0 (0,0%)
No existía registro de tiempo de medición o procesamiento de los niveles de bilirrubina total.	58 (16,7%)
Neonatos que contaban con al menos un registro de control de peso en alojamiento conjunto.	260 (74,3%)
Neonatos con errores de calidad de registro	
Totalidad de controles eran ilegibles.	5 (1,4%)
Totalidad de controles realizados hasta las 24 h de vida.	67 (19,3%)
Totalidad de controles realizados luego de las 72 h de vida.	2 (0,6%)

\* Porcentajes con respecto al total de sujetos

**Tabla 2. Características de los neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el año 2016 y 2017 incluidos en el estudio.**

Características	N (%)
Sexo	
Femenino	176 (51,5%)
Masculino	166 (48,5%)
Edad al momento de la medición de bilirrubina total (h)*†	63,3 ± 21,8
Peso al nacer (g)*	3415,8 ± 465,7
Edad al momento de la medición del peso, periodo 1 (h)* ††	35,5 ± 6,4
Edad al momento de la medición del peso, periodo 2 (h)* †	58,5 ± 6,5
Edad gestacional (semanas)*	39,2 ± 1,3
Edad materna (años)*	25,9 ± 6,7
Paridad de la madre (número de gestaciones)	2,3 ± 1,5
Riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo	
No	235 (68,7%)
Sí	107 (31,3%)
Cesárea	
No	242 (70,8%)
Sí	100 (29,2%)
Variación de peso, periodo 1 (%)*††	5,6 ± 2,3
Variación de peso, periodo 2 (%)*‡	7,1 ± 2,3
Diferencia de variaciones de peso (%)*#	1,7 ± 2,1
Variación de peso estandarizada, periodo 1 (% en 12h)* ††	1,9 ± 0,7
Variación de peso estandarizada, periodo 2 (% en 12h)* †	1,5 ± 0,5
Hiperbilirrubinemia significativa	
No	136 (39,8%)
Sí	206 (60,2%)

\* Media ± desviación estándar

† Datos faltantes en 36 sujetos

†† Datos faltantes en 14 sujetos

‡ Datos faltantes en 190 sujetos

# Datos faltantes en 204 sujetos

**Tabla 3. Análisis bivariado de potenciales predictores asociados a presentar HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

Variables	Hiperbilirrubinemia significativa		p**
	No*	Sí*	
	136 (39,8%)	206 (60,2%)	
Sexo			0,823
Femenino	71 (40,3%)	105 (59,7%)	
Masculino	65 (39,2%)	101 (60,8%)	
Peso al nacer (g)	3429,4 ± 512,6	3406,7 ± 433,0	0,671
Edad gestacional (semanas)	39,2 ± 1,4	39,2 ± 1,3	0,771
Edad materna (años)	25,7 ± 6,7	26,0 ± 6,8	0,718
Paridad de la madre	2,3 ± 1,5	2,2 ± 1,5	0,367
Riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo			0,915
No	93 (39,6%)	142 (60,4%)	
Sí	43 (40,2%)	64 (59,8%)	
Cesárea			0,001
No	83 (34,3%)	159 (65,7%)	
Sí	53 (53,0%)	47 (47,0%)	
Variación de peso (%), periodo 1 †	5,7 ± 2,1	5,6 ± 2,4	0,724
Variación de peso (%), periodo 2 ††	6,7 ± 2,3	7,3 ± 2,3	0,110
Diferencia de variaciones de peso (%) ‡	1,1 ± 2,1	2,3 ± 2,0	<0,001
Variación de peso estandarizada (%) en 12h), periodo 1 †	1,9 ± 0,6	1,9 ± 0,8	0,998
Variación de peso estandarizada (%) en 12h), periodo 2 ††	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,023

\* Se muestra media ± desviación estándar en caso la variable sea numérica.

\*\* Prueba t en caso la variable sea numérica y Chi cuadrado si es categórica.

† Datos faltantes en 14 sujetos

†† Datos faltantes en 190 sujetos

‡ Datos faltantes en 204 sujetos

**Tabla 4. Análisis bivariado de potenciales predictores asociados a presentar HS hasta el quinto día de vida, siendo estos predictores versiones categorizadas de predictores numéricos, en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

Variables	Hiperbilirrubinemia significativa		p*
	No	Sí	
	136 (39,8%)	206 (60,2%)	
Peso al nacer (g)			<0,001
Peso al nacer < 2855 o > 3825	55 (53,9%)	47 (46,1%)	
Peso al nacer ≥ 2855 y ≤ 3825	81 (33,8%)	159 (66,2%)	
Edad gestacional (semanas)			0,288
Edad gestacional = 37	19 (47,5%)	21 (52,5%)	
Edad gestacional > 37	117 (38,7%)	185 (61,3%)	
Edad materna (años)			0,537
Edad materna < 25	70 (41,4%)	99 (58,6%)	
Edad materna ≥ 25	66 (38,2%)	107 (61,8%)	
Primiparidad			0,056
No	90 (43,9%)	115 (56,1%)	
Sí	46 (33,6%)	91 (66,4%)	
Variación de peso (%), periodo 1 †			0,108
> 7	34 (47,9%)	37 (52,1%)	
≤ 7	96 (37,4%)	161 (62,6%)	
Variación de peso (%), periodo 2 ††			0,056
< 7	39 (53,4%)	34 (46,6%)	
≥ 7	30 (38,0%)	49 (62,0%)	
Diferencia de variaciones de peso (%) ‡			<0,001
< 0,61	30 (71,4%)	12 (28,6%)	
≥ 0,61	33 (34,4%)	63 (65,6%)	
Variación de peso estandarizada (% en 12h), periodo 1 †			0,013
≥ 2,29 y < 2,58	24 (57,1%)	18 (42,9%)	
< 2,29 o ≥ 2,58	106 (37,1%)	180 (62,9%)	
Variación de peso estandarizada (% en 12h), periodo 2 ††			<0,001
< 1,45	42 (60,9%)	27 (39,1%)	
≥ 1,45	27 (32,5%)	56 (67,5%)	

\* Prueba Chi cuadrado

† Datos faltantes en 14 sujetos

†† Datos faltantes en 190 sujetos

‡ Datos faltantes en 204 sujetos

**Tabla 5. Modelo 1: Regresión logística stepwise forward para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictéricos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017, en aquellos que cuentan con información de peso durante el periodo 1 (n=328).**

Variables	Regresión simple			Regresión múltiple			Puntaje*
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC95%	p	
Peso al nacer (g)	< 2855 o > 3825	Ref.			Ref.		
	$\geq 2855$ y $\leq 3825$	0,909	0,422 – 1,395	<0,001	0,857	0,342 – 1,371	0,001 9
Cesárea	No	Ref.			Ref.		
	Sí	-0,786	-1,270 – -0,302	0,001	-0,708	-1,239 – -0,176	0,009 -7
Variación de peso estandarizada (% en 12h), periodo 1	$\geq 2,29$ y $< 2,58$	Ref.			Ref.		
	$< 2,29$ o $\geq 2,58$	0,817	0,161 – 1,474	0,015	0,840	0,148 – 1,531	0,017 8
Edad materna (años)		0,010	-0,023 – 0,043	0,553	0,052	0,010 – 0,095	0,016 E**
Primiparidad	No	Ref.			Ref.		
	Sí	0,351	-0,107 – 0,809	0,133	0,443	-0,132 – 1,019	0,131 4
Edad gestacional (semanas)	= 37	Ref.			Ref.		
	> 37	0,421	-0,250 – 1,092	0,219	0,524	-0,184 – 1,233	0,147 5
Intercepto (constante)					-2,675	-4,322 – -1,027	0,001 - 27

\* Puntaje obtenido al multiplicar por 10 el valor de  $\beta$  en la regresión múltiple y redondear al número entero más cercano.

\*\* E: La edad de la madre en años como tal es el puntaje asignado a esta variable.

Variables que no lograron ingresar al modelo de regresión múltiple: sexo, peso al nacer (numérico), edad al momento de la medición de peso en el periodo 1 (forma numérica y categórica), edad gestacional (numérica), edad materna (dicotómica), paridad (numérica), riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo, variación de peso en el periodo 1 (forma numérica y categórica), variación de peso estandarizada en el periodo 1 (numérica).

**Tabla 6. Modelo 2: Regresión logística stepwise forward para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictéricos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017, en aquellos que cuentan con información de peso durante el periodo 2 (n=152).**

Variables	Regresión simple			Regresión múltiple			Puntaje*
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC95%	p	
Variación de peso estandarizada (% en 12h), periodo 2							
	< 1,45	Ref.		Ref.			
	$\geq 1,45$	1,171	0,505 – 1,838	0,001	1,083	0,325 – 1,840	0,005 11
Cesárea	No	Ref.		Ref.			
	Sí	-1,003	-1,662 - -0,344	0,003	-1,063	-1,839 – -0,286	0,007 -11
Peso al nacer (g)	< 2855 o > 3825	Ref.		Ref.			
	$\geq 2855$ y $\leq 3825$	0,813	0,147 – 1,478	0,017	0,776	0,004 – 1,548	0,049 8
Edad gestacional (semanas)	= 37	Ref.		Ref.			
	> 37	1,189	0,091 – 2,287	0,034	1,349	0,110 – 2,587	0,033 13
Edad materna (años)	< 25	Ref.		Ref.			
	$\geq 25$	0,247	-0,394 – 0,887	0,450	1,474	0,415 – 2,534	0,006 15
Primiparidad	No	Ref.		Ref.			
	Sí	0,847	0,165 – 1,529	0,015	1,470	0,369 – 2,570	0,009 15
Intercepto (constante)		---	---	---	-2,880	-4,55 – -1,21	0,001 -29

\* Puntaje obtenido al multiplicar por 10 el valor de  $\beta$  en la regresión múltiple y redondear al número entero más cercano.

Variables que no lograron ingresar al modelo de regresión múltiple: sexo, peso al nacer (numérico), edad al momento de la medición de peso en el periodo 2 (forma numérica y categórica), edad gestacional (numérica), edad materna (numérica), paridad (numérica), riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo, variación de peso en el periodo 2 (forma numérica y categórica) y variación de peso estandarizada en el periodo 2 (numérica).

**Tabla 7. Modelo 3: Regresión logística stepwise forward para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictéricos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017, en aquellos que cuentan con información de peso durante el periodo 1 y 2 simultáneamente (n=138).**

Variables	Regresión simple			Regresión múltiple			Puntaje*
	$\beta$	IC 95%	p	$\beta$	IC95%	p	
Diferencia de variaciones de peso (%)	< 0,61 %	Ref.		Ref.			
	$\geq 0,61$ %	1,563	0,772 – 2,354	<0,001	1,717	0,785 – 2,649	<0,001 17
Cesárea	No	Ref.		Ref.			
	Sí	-1,061	-1,754 – -0,367	0,003	-1,203	-2,054 – -0,352	0,006 -12
Edad materna (años)	< 25	Ref.		Ref.			
	$\geq 25$	0,327	-0,346 – 1,001	0,341	1,975	0,813 – 3,138	0,001 20
Edad gestacional (semanas)	= 37	Ref.		Ref.			
	> 37	1,429	0,242 – 2,617	0,018	1,670	0,337 – 3,003	0,014 17
Primiparidad	No	Ref.		Ref.			
	Sí	0,675	-0,037 – 1,387	0,063	1,327	0,151 – 2,503	0,027 13
Peso al nacer (g)	< 2855 o > 3825	Ref.		Ref.			
	$\geq 2855$ y $\leq 3825$	0,976	0,270 – 1,682	0,007	0,795	-0,043 – 1,633	0,063 8
Intercepto (constante)		---	---	---	-3,897	-5,769 – -2,026	<0,001 -39

\* Puntaje obtenido al multiplicar por 10 el valor de  $\beta$  en la regresión múltiple y redondear al número entero más cercano.

Variables que no lograron ingresar al modelo de regresión múltiple: sexo, peso al nacer (numérico), edad al momento de la medición de peso en el periodo 2 (forma numérica y categórica), edad gestacional (numérica), edad materna (numérica), paridad (numérica), riesgo de incompatibilidad de grupo sanguíneo y diferencia de variaciones de peso (numérica). Cuando se agrega al set de potenciales predictores a la variación de peso en el periodo 2 (forma numérica y categórica) y variación de peso estandarizada en el periodo 2 (forma numérica y categórica), estas variables tampoco son seleccionadas usando el mismo método.

**Tabla 8. Capacidad discriminativa de la variación de peso, variación de peso estandarizada y la diferencia de variaciones de peso para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictéricos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

Variables	AUC	IC 95%
<i>Mediciones en el periodo 1</i>		
Variación de peso (%)	0,48	0,41 – 0,54
Variación de peso (%), por categorías	0,54	0,49 – 0,58
Variación de peso estandarizada (% en 12 h)	0,47	0,41 – 0,54
Variación de peso estandarizada (% en 12 h), por categorías	0,55	0,51 – 0,59
<i>Mediciones en el periodo 2</i>		
Variación de peso (%)	0,59	0,50 – 0,68
Variación de peso (%), por categorías	0,58	0,50 – 0,66
Variación de peso estandarizada (% en 12 h)	0,63	0,54 – 0,72
Variación de peso estandarizada (% en 12 h), por categorías	0,64	0,56 – 0,72
<i>Mediciones en el periodo 1 y 2</i>		
Diferencia de variaciones de peso (%)	0,67	0,58 – 0,76
Diferencia de variaciones de peso (%), por categorías	0,66	0,58 – 0,73
<i>Periodo 1: &gt;24 a 48 horas de vida</i>		
<i>Periodo 2: &gt;48 a 72 horas de vida</i>		

**Tabla 9. Capacidad discriminativa y validación de los modelos predictivos generados para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

Modelo	Test de bondad de ajuste*	AUC originales		k**	Validación <i>cross-fold</i>	
		AUC	IC95%		AUC	IC95%
Modelo 1	0,462	0,69	0,63 – 0,75	5	0,65	0,59 – 0,71
Modelo 2	0,859	0,78	0,71 – 0,86	5	0,75	0,67 – 0,83
Modelo 3	0,663	0,82	0,75 – 0,89	5	0,77	0,69 – 0,85
				10	0,77	0,69 – 0,85

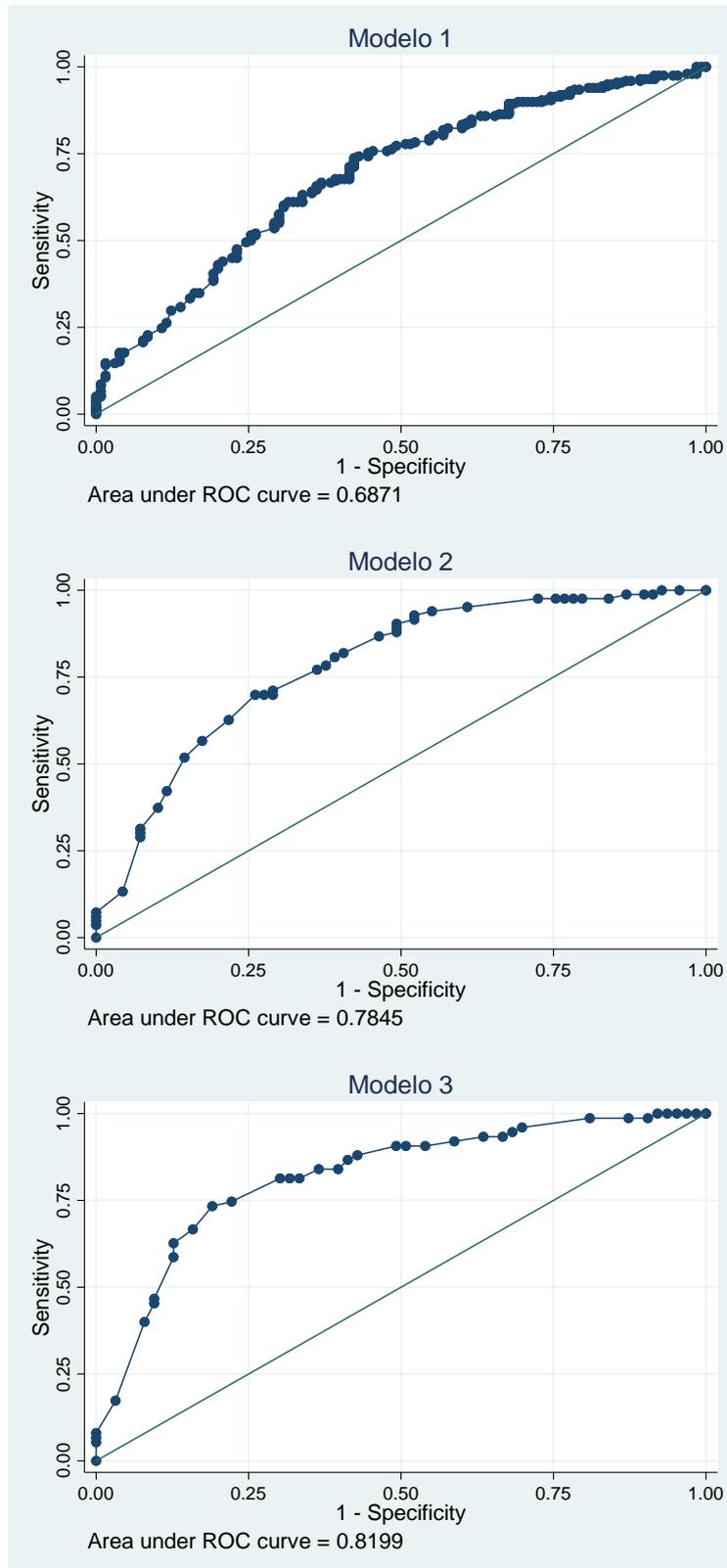
\* Valor *p* del test de Hosmer-Lemeshow luego de dividir la totalidad de sujetos en deciles, con un nivel de significancia de 5%.

\*\* Número de folds.

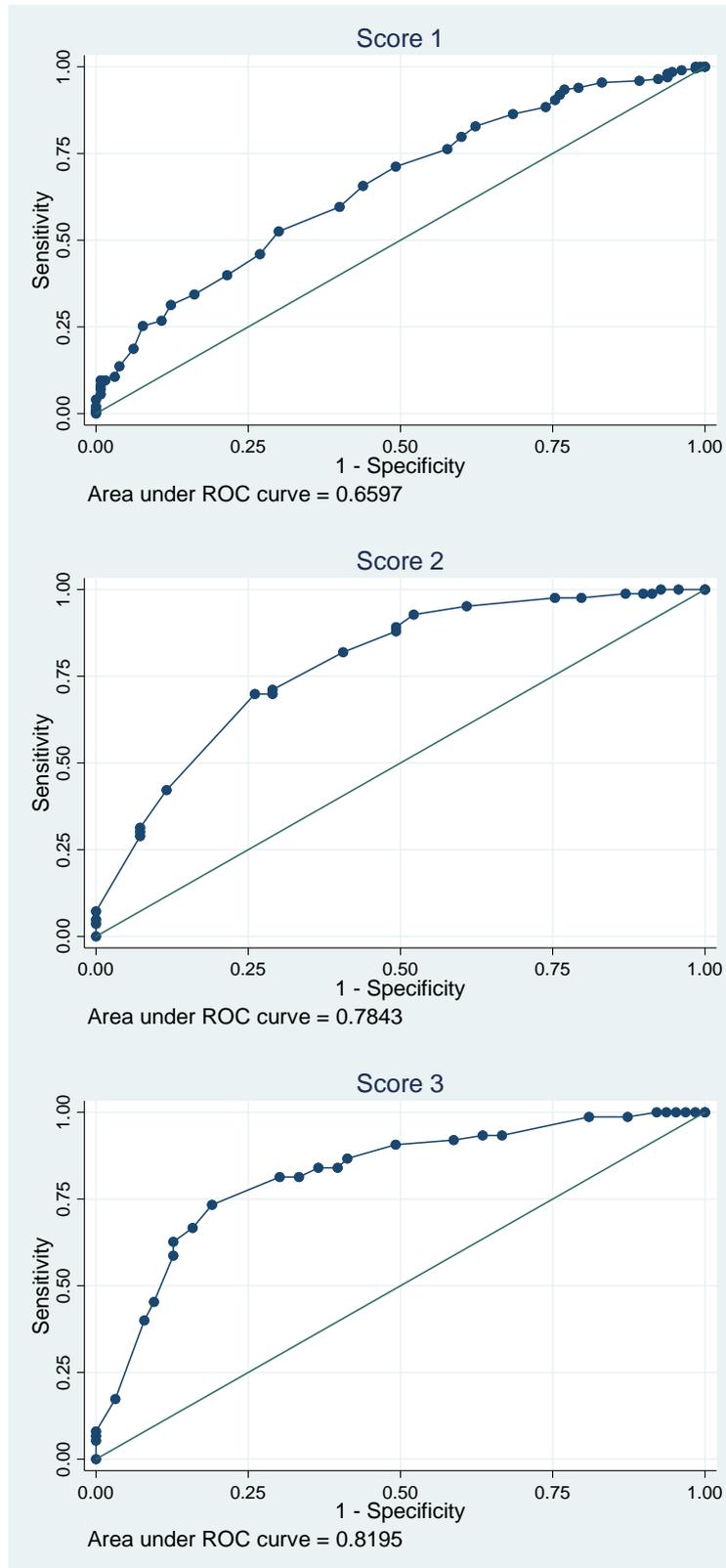
**Tabla 10. Capacidad discriminativa de los puntajes generados a partir de los modelos 1, 2 y 3 para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

Puntajes	n	Hiperbilirrubinemia significativa		AUC	IC 95%
		No	Sí		
Puntaje 1	328	130	198	0,66	0,60 – 0,72
Puntaje 2	152	69	83	0,78	0,71 – 0,86
Puntaje 3	138	63	75	0,82	0,75 – 0,89

**Figura 3. Curvas ROC de los modelos generados**



**Figura 4. Curvas ROC de los puntajes generados**



**Tabla 11. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR +, LR - y proporción de correctamente clasificados de distintos puntos de corte del puntaje 1 para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

	Puntos de corte para considerar un puntaje con resultado positivo							
	≥11 (p25)		≥17 (p50)		≥21 (p75)		≥30 (p95)	
	Vp	IC95%	Vp	IC95%	Vp	IC95%	Vp	IC95%
Sensibilidad	0,86	0,81 – 0,91	0,60	0,52 – 0,66	0,34	0,28 – 0,41	0,08	0,05 – 0,13
Especificidad	0,32	0,24 – 0,40	0,60	0,51 – 0,68	0,84	0,76 – 0,90	0,99	0,96 – 1,00
VPP	0,66	0,60 – 0,72	0,69	0,62 – 0,76	0,76	0,66 – 0,85	0,94	0,71 – 1,00
VPN	0,60	0,48 – 0,72	0,49	0,41 – 0,57	0,46	0,39 – 0,52	0,41	0,36 – 0,47
LR +	1,26	1,11 – 1,44	1,49	1,17 – 1,89	2,13	1,37 – 3,29	10,51	1,41 – 78,26
LR -	0,43	0,28 – 0,67	0,67	0,54 – 0,84	0,78	0,69 – 0,89	0,93	0,89 – 0,97
CC	0,65	0,59 – 0,70	0,60	0,54 – 0,65	0,54	0,48 – 0,59	0,44	0,39 – 0,50

Vp: Valor puntual

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

LR+: Likelihood ratio positivo

LR-: Likelihood ratio negativo

CC: Correctamente clasificados

**Tabla 12. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR +, LR - y proporción de correctamente clasificados de distintos puntos de corte del puntaje 2 para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

	Puntos de corte para considerar un puntaje con resultado positivo							
	≥-8 (p25)		≥6 (p50)		≥10 (p75)		≥18 (p95)	
	Vp	IC95%	Vp	IC95%	Vp	IC95%	Vp	IC95%
Sensibilidad	0,95	0,88 – 0,99	0,70	0,59 – 0,79	0,42	0,31 – 0,54	0,29	0,19 – 0,40
Especificidad	0,39	0,28 – 0,52	0,74	0,62 – 0,84	0,88	0,78 – 0,95	0,93	0,84 – 0,98
VPP	0,65	0,56 – 0,74	0,76	0,65 – 0,85	0,81	0,67 – 0,92	0,83	0,64 – 0,94
VPN	0,87	0,70 – 0,96	0,67	0,55 – 0,77	0,56	0,46 – 0,65	0,52	0,43 – 0,61
LR +	1,56	1,29 – 1,90	2,68	1,76 – 4,08	3,64	1,81 – 7,31	3,99	1,61 – 9,90
LR -	0,12	0,05 – 0,33	0,41	0,29 – 0,58	0,65	0,53 – 0,80	0,77	0,66 – 0,89
CC	0,70	0,62 – 0,77	0,72	0,64 – 0,79	0,63	0,55 – 0,71	0,58	0,50 – 0,66

Vp: Valor puntual

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

LR+: Likelihood ratio positivo

LR-: Likelihood ratio negativo

CC: Correctamente clasificados

**Tabla 13. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR +, LR - y proporción de correctamente clasificados de distintos puntos de corte del puntaje 3 para predecir HS hasta el quinto día de vida en neonatos a término ictericos nacidos en el HNDAC entre el 2016 y 2017.**

	Puntos de corte para considerar un puntaje con resultado positivo							
	≥-9 (p25)		≥3 (p50)		≥16 (p75)		≥23 (p95)	
	Vp	IC95%	Vp	IC95%	Vp	IC95%	Vp	IC95%
Sensibilidad	0,92	0,83 – 0,97	0,81	0,71 – 0,89	0,40	0,29 – 0,52	0,17	0,10 – 0,28
Especificidad	0,41	0,29 – 0,54	0,70	0,57 – 0,81	0,92	0,82 – 0,97	0,97	0,89 – 1,00
VPP	0,65	0,55 – 0,74	0,76	0,65 – 0,85	0,86	0,70 – 0,95	0,87	0,60 – 0,98
VPN	0,81	0,64 – 0,93	0,76	0,63 – 0,86	0,56	0,46 – 0,66	0,50	0,40 – 0,59
LR +	1,57	1,26 – 1,95	2,70	1,82 – 3,99	5,04	2,08 – 12,22	5,46	1,28 – 23,29
LR -	0,19	0,09 – 0,44	0,27	0,16 – 0,44	0,65	0,53 – 0,79	0,85	0,76 – 0,96
CC	0,69	0,60 – 0,76	0,76	0,68 – 0,83	0,64	0,55 – 0,72	0,54	0,45 – 0,62

Vp: Valor puntual

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

LR+: Likelihood ratio positivo

LR-: Likelihood ratio negativo

CC: Correctamente clasificados

**Tabla 14. Ejemplo de cómo utilizar los puntajes**

*Caso: Neonato con una diferencia de variaciones de peso de 0,7%, no nacido por cesárea, cuya madre tiene 20 años y no es primípara, nacido con una edad gestacional de 38 semanas y con un peso al nacer de 3000 g. Se utilizará el modelo 3 y un punto de corte igual a 3 (puntuación  $\geq 3$  implica riesgo).*

Variables		Puntaje*	Evaluación del caso †
Diferencia de variaciones de peso (%)	< 0,61 %		17
	$\geq 0,61$ %	17	17
Cesárea	No		0
	Sí	-12	0
Edad materna (años)	< 25		0
	$\geq 25$	20	0
Edad gestacional (semanas)	= 37		17
	> 37	17	17
Primiparidad	No		0
	Sí	13	0
Peso al nacer (g)	< 2855 o > 3825		8
	$\geq 2855$ y $\leq 3825$	8	8
Intercepto (constante)		-39	-39
Puntuación total del caso			3

\* Regla de asignación de puntajes para cada ítem.

† Puntaje asignado para el caso del neonato presentado.

El neonato obtuvo una puntuación total igual a 3, por tanto, está en riesgo de HS hasta las 120 horas de vida con una sensibilidad de 0,81, un VPP de 0,76 y una proporción de clasificación correcta de 0,76. Debería priorizarse el seguimiento a este neonato al menos hasta las 120 horas de vida.