

11131



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

S1
20j-

ASOCIACION DE DAÑO NEUROLOGICO EN DOS GRUPOS DE PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DR. CONCEPCION DOMINGUEZ GONZALEZ



Asesora de Tesis: Dra. Dina Villanueva García

México, D. F.

1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

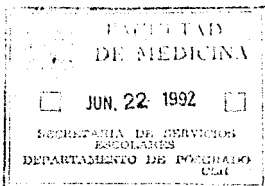
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1.-INTRODUCCION.....	1
2.-MATERIAL Y METODOS.....	11
3.-RESULTADOS.....	16
4.-TABLAS.....	21
5.-DISCUSION.....	45
6.-CONCLUSIONES.....	53
7.-BIBLIOGRAFIA.....	54



ASOCIACION DE HIPERBILIRRUBINEMIA CON DAÑO NEUROLOGICO

INTRODUCCION.-

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hem, cuya fuente principal es la hemoglobina circulante. La formación de bilirrubina a partir de la hemoglobina implica la remoción del hierro y de las fracciones proteínicas seguida de un proceso oxidativo, en el cual se abre el puente alfa-meteno del anillo porfirínico y se forma monóxido de carbono y biliverdina. Esta oxidación es catalizada por la enzima microsomal hem-oxigenasa(1). La hem oxigenasa es la enzima limitante de velocidad, que cataliza la rotura oxidante específica alfa de la molécula de hem para formar cantidades equimolares de biliverdina y monóxido de carbono. en la mayor parte de los mamíferos, la biliverdina se reduce subsecuentemente a bilirrubina por acción de la reductasa de biliverdina. La actividad de la hem oxigenasa varía con el tipo de tejido y la etapa de desarrollo. Desde 1962 se han demostrado diferencias en la actividad de la hem oxidasa en el hígado y en el bazo relacionadas con el desarrollo. Estudios realizados recientemente han sugerido que estos cambios se puedan producir con relación a la expresión del gen hem oxigenasa dependiente del tiempo y específica a tejido. Estos estudios han comenzado a explorar los mecanismos mediante los cuales el organismo en desarrollo regula el metabolismo del hem. (2). La biliverdina es luego reducida a bilirrubina por la reductasa de la biliverdina dependiente del NADPH. A causa de que deriva de la ruptura a nivel de la posición alfa del anillo del hem de la ferroporphirina IX, el producto así formado se conoce como bilirrubina IX alfa. En la biota humana también se encuentran trazas

de otros isómeros de la bilirrubina IX β , IX α , IX γ . La bilirrubina se encuentra en el plasma en diversas formas, que determinan su propiedades biológicas. En realidad, la bilirrubina no tiene forma fija, es una molécula flexible que puede asumir diversas formas de estabilidad diferente. Los estudios de difracción con rayos X y la espectroscopía con resonancia nuclear magnética señalan una conformación estable de la bilirrubina. Es probable que esta sea la estructura prevalente en el plasma, porque es compatible con las propiedades biológicas de la bilirrubina. En esta conformación la molécula de bilirrubina es estabilizada por la presencia de ligaduras intramoleculares de hidrógeno y los grupos polares hidrofílicos COOH y NH no están disponibles para la fijación de agua. Los grupos hidrocarbonados (hidrofóbicos) se encuentran en el perímetro por lo cual la molécula es muy insoluble en agua pero soluble en solventes no polares como el cloroformo. En estas circunstancias la bilirrubina se comporta como otras sustancias lipofílicas difíciles de excretar pero con la capacidad de atravesar las membranas biológicas como la placenta, la barrera hematoencefálica y la membrana plasmática del hematocito con relativa facilidad. (1,2).

Brodersen ha cuestionado la creencia mantenida durante largo tiempo acerca del carácter lipofílico de la bilirrubina, aunque señaló que la bilirrubina forma un complejo con la fosfatidilcolina, un componente importante de las membranas celulares. (1). Bajo las condiciones normales cerca del 80-90% de la bilirrubina se produce por la descomposición del hem derivado de los eritrocitos caducos (2). La forma de bilirrubina en el plasma es la bilirrubina tianión unida a albúmina, la unión de esta a fosfolípidos y la agregación y

precipitación de bilirrubina ácida son de importancia en la compresión de la neurotoxicidad de la misma.

METABOLISMO.- El metabolismo normal es considerado mejor en términos de los siguientes eventos sucesivos: producción, transporte, captación hepática, conjugación, excreción, circulación entero hepática. (1,3).

La destrucción normal de eritrocitos circulantes representa alrededor del 75% de la producción diaria de bilirrubina en el recién nacido y los eritrocitos viejos son extraídos y destruidos por el sistema retículo endotelial en donde la hemoglobina es catalizada y convertida en bilirrubina. El 25% o más proviene de otras fuentes; esta bilirrubina consiste en dos componentes principales: uno eritropoyético resultante del recambio de la proteína hem y del hem libre, principalmente en el hígado y un componente eritropoyético originado en forma primaria en la eritropoyesis inefectiva y la destrucción de precursores eritrocitarios inmaduros en la médula ósea o poco tiempo después de su liberación a la circulación. (1,3). Cuando la bilirrubina abandona el sistema retículoendotelial es transportada en el plasma y se une a la albúmina (afinidad de fijación de 10^7 a 10^8 mol⁻¹). La fijación a la albúmina es esencial porque con un PH de 7.4 la solubilidad de la bilirrubina no fijada resulta muy baja alrededor de 7 nM/litro. (1).

Las células parenquimatosas hepáticas tienen capacidad selectiva para extraer bilirrubina no conjugada del plasma. Cuando el complejo bilirrubina-albúmina alcanza la membrana del hepatocito, un porcentaje de la bilirrubina es transferido a través de la membrana

en donde se une a proteínas solubles, ya en el interior se une principalmente a ligandina (proteínas Y, glutatión S-transferasa B) y, en menor medida a otras glutatión y proteínas Z. El flujo de bilirrubina es bidireccional; el ingreso y egreso tal vez relacionados con las concentraciones y afinidades de fijación de la albúmina y la ligandina en el plasma y hepatocito respectivamente. La bilirrubina no conjugada es no polar e insoluble en soluciones acuosas a PH 7.4 y debe ser convertida a su conjugado hidrosoluble antes de ser excretada. Esto se logra cuando la bilirrubina se combina enzimáticamente con el ácido glucorónico. La esterificación con ácido glucorónico conduce a la formación de uno de los dos isómeros de monoglucoronido de bilirrubina (C8 ó C12) o diglucoronido (cuando la esterificación se produce en las posiciones C8 y C12) de los grupos carboxilo de las cadenas laterales de ácido propiónico. La formación del monoglucoronido es catalizada por la enzima UDP glucoroniltransferasa localizada primariamente en el retículo endoplásmico granular y liso. La conversión de ambos isómeros de monoglucoronidos a diglucoronido es también mediada por la UDP-T. El diglucoronido es el pigmento principal hallado en la bilis normal humana. El hígado contiene al menos cuatro UDP. glucoronil transferasas que catalizan la glucuronidación de diversos compuestos lipofílicos como drogas, productos tóxicos en potencia, compuestos endógenos y algunos ácidos biliares. (1,3).

Después de la conjugación la bilirrubina es excretada con rapidez hacia los canalículos biliares del hepatocito a través de un gradiente de concentración; sería un proceso mediado por

transportadores, saturable y con límites de velocidad en el transporte global.

Una vez que se encuentra en el intestino delgado, la bilirrubina no es reabsorbida. En el adulto la mayor parte es reducida a estercobilina por las bacterias y un porcentaje insignificante es hidrolisado a bilirrubina no conjugada y reabsorbido a través de la circulación enterohepática es más significativa (1).

ETIOLOGIA.- La relación entre niveles séricos de bilirrubina no conjugada y neurotoxicidad no es cosa simple. Existen causas mayores de hiperbilirrubinemia, incluyendo la universal "fisiológica".

En el periodo neonatal un número de alteraciones se conocen como causas que producen elevación de bilirrubina no conjugada, como son: Principalmente la enfermedad hemolítica secundaria a incompatibilidad a grupo sanguíneo; defectos intrínsecos de los glóbulos rojos o de la hemoglobina y otras causas como: degradación de sangre extravascular (hemorragia, policitemia, defectos inherentes o adquiridos de la conjugación; alteraciones del tránsito gastrointestinal, incremento en la circulación enterohepática, alteraciones hormonales como el hipotiroidismo. (3).

Existen diversos factores que se asocian con el aumento de los niveles séricos de bilirrubina; estos son a) las influencias genéticas y étnicas: Los orientales e indígenas americanos tienen concentraciones séricas máximas promedio de bilirrubina que casi duplican a las de poblaciones no orientales. En Hong Kong el 5% de una serie de recién nacidos ictericos ya había desarrollado kernicterus cuando ingresaron al hospital y el 4% requirió exanguinotransfusiones. b) Hijos de madres diabéticas: en estos

niños es más frecuente la hiperbilirrubinemia y sobre todo de madres insulinodendientes, tal vez por aumento en la producción de bilirrubina ya que tienen niveles muy elevados de eritropoyetina y por lo tanto mayor eritropoyesis. c) Drogas administradas a la madre como: Diazepam y Oxitocina, es posible que en este caso los niños sean menos maduros que los que nacen en forma espontánea; d) Ligadura del cordón: Una demora de 5 minutos origina un aumento del volumen eritrocitario y de la volemia del 50%; e) eliminación tardía de meconio; f) Deficiencia de vitamina E: produce aceleración de la peroxidación lipídica de la membrana eritrocitaria y abrevia la vida media del eritrocito; g) Altura: asociación de alturas elevadas e hiperbilirrubinemia. (1).

Bilirrubina fetal.- La bilirrubina puede ser detectada en el líquido amniótico normal después de las 12 semanas de gestación, pero desaparece entre las 36 y 37 semanas. En presencia de hiperbilirrubinemia fetal se observan niveles elevados de bilirrubina en el líquido amniótico y pueden utilizarse para predecir la severidad de la enfermedad hemolítica; también puede detectarse en presencia de obstrucción intestinal fetal.

FISIOPATOLOGIA. Ictericia Fisiológica - Alrededor del 90% de los recién nacidos de término desarrollan una concentración sérica de bilirrubina no conjugada superior a 2mg/dl durante la primera semana de vida y se le ha llamado Ictericia fisiológica. Se desarrolla en una distribución bifásica; en la fase 1 la bilirrubina sérica aumenta hasta alrededor de 6mg/dl en el día 3, luego disminuye a 3mg/dl en el día 5. En la fase 2, las concentraciones se mantienen entre 2 y 3 mg/dl durante 3 días aproximadamente, luego disminuye

con lentitud hasta niveles normales alrededor de los 11 a 12 días de vida.

Los R/H de bajo peso tienen hiperbilirrubinemia exagerada y prolongada con niveles máximos de 10 a 15 mg/dl en los días 5 a 6 y luego concentraciones más bajas que pueden persistir hasta 4 semanas. Debido a que la ictericia clínica se evidencia con niveles séricos de 5-7 mg/dl; entre 45 y 65% de todos los recién nacidos normales desarrollan ictericia clínica durante la primera semana de vida. (1).

TOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA: La tinción amarilla de los ganglios basales en asociación con ictericia (2) neonatal fue descrita por primera vez por Hervieux, hace más de un siglo. Más adelante, Schmorl usó el término Kernicterus para describir los hallazgos postmortem de tinción amarilla de núcleos subcorticales. El kernicterus fue originalmente un término patológico usado para describir los hallazgos físicos de necropsia en neonatos muertos durante ictericia intensa, a menudo causada por isoimmunización a Rh. No obstante el término se ha empleado también para describir el padecimiento clínico agudo en el recién nacido icterico con convulsiones, opistótonos, hipotonía, llanto de tono alto, fiebre y tendencia hemorrágica, así como las secuelas neurológicas en los sobrevivientes que incluyen coreoatetosis, espasticidad asimétrica, paresia de mirada hacia arriba, pérdida neurogona de la audición y otros síntomas. El término encefalopatía por bilirrubina debe usarse en conexión con otros estados de daño encefálico que se conozca o piense que son causados por la bilirrubina. La bilirrubina puede penetrar al encefalo, cuando menos bajo tres situaciones diferentes. En primer lugar se produce un

paso regular de bilirrubina no fija a través de la barrera hematoencefálica, aún durante la hiperbilirrubinemia fisiológica. Los aumentos generales o regionales en el flujo sanguíneo encefálico aumentarán el paso de bilirrubina, por aumento de la entrega de bilirrubina. El paso, tal vez no es afectado por el PH, pero, sin embargo una vez dentro del tejido encefálico, la acidosis puede incrementar la fijación de bilirrubina a las células nerviosas. Por tanto, según Vázquez, la fijación de monosido de bilirrubina a grupos polares (gangliósidos y esfingomielina) en la membrana de la neurona, está influida considerablemente por la composición fosfolípida de la membrana. La bilirrubina libre no es tóxica. Los efectos tóxicos aparecen cuando la molécula libre se fija a las células. Las células endoteliales en los capilares encefálicos forman una barrera hematoencefálica que limita y controla el movimiento de solutos entre la sangre y el encéfalo. Estas células construyen una barrera de permeabilidad para macromoléculas y muchos compuestos plares. Las uniones celulares (zonulae occludens) restringen la difusión intercelular y proporcionan a la barrera, como un todo, las mismas propiedades de permeabilidad y transporte que las membranas lipoides de las propias células endoteliales. Se ha especulado que la barrera hematoencefálica del neonato, y en particular la del feto, puede ser más fácilmente permeable para moléculas de mayor tamaño como la albúmina. Se ha encontrado una permeabilidad pasiva más alta entre la sangre y el líquido cefalorraquídeo para las moléculas no liposolubles en el encéfalo inmaduro. También se ha demostrado que la bilirrubina penetra más fácilmente al cerebro de cerdos neonatos de dos días de edad, en comparación con los animales de dos semanas. Los

primeros estudios experimentales sobre la toxicidad de la bilirrubina fueron publicados por Day, quien encontró un efecto inhibitor de la bilirrubina sobre la respiración en homogenizados de encefalo. Estos resultados fueron confirmados por Zetterström y Ernster, quienes concluyeron que la bilirrubina era un desacoplador de la fosforilación oxidante. Aunque la mayor parte del interés se ha concentrado en el encéfalo; la bilirrubina también penetra en los tejidos; los estudios postmortem han demostrado la presencia de lesiones de bilirrubina en varios órganos como vías gastrointestinales, páncreas, hígado, riñón, vías respiratorias, corazón, suprarrenales y testículos. Respecto a la localización regional de la bilirrubina dentro del encéfalo; en un estudio de Zuelzer y cols., la zona teñida más a menudo fue el hipocampo, seguido por el tálamo óptico, hipotálamo, cuerpo estriado, bulbo raquídeo, olivas, puente de Varolio y núcleo dentado. Burgess y cols. en estudio de cerdos recién nacidos encontraron que la concentración más alta estuvo en el tallo encefálico, seguido por el cerebelo y los ganglios basales.

Además del posible efecto tóxico directo de la bilirrubina se ha sugerido otras hipótesis para explicar las observaciones de necrosis neuronal y depósito focal relacionado de bilirrubina; se ha considerado que el daño hipóxico de las neuronas es el fenómeno inicial más probable, con producción de necrosis neuronal y tinción subsecuente por bilirrubina como un proceso secundario supravital. La encefalopatía por bilirrubina se define como Fase 1) el síndrome agudo de estupor, hipertonia y fiebre en el recién nacido con hiperbilirrubinemia muy manifiesta, Fase 2) el síndrome crónico de

secuela neurológica que incluye atetosis, perturbación de la mirada y pérdida de la audición, hipertonia que afecta a los grupos extensores, la mayoría presentan retrocolis yopistótonos. Fase 3) Disminución o desaparición de la hipertonia; generalmente se produce después de la primera semana; esta progresión de fases fue descrita por Van Praagh en un estudio realizado en 31 lactantes.

Aunque la bilirrubina puede ser tóxica, el kernicterus y la encefalopatía se producen sólo bajo condiciones anormales y patológicas. El pigmento está siempre presente en la circulación pero estamos bien protegidos contra su neurotoxicidad y no se produce un perjuicio aparente con concentraciones normales o moderadamente elevadas p. ej., Sx Gilbert e hiperbilirrubinemia fisiológica. Los estudios in vitro sobre la actividad antioxidante de la bilirrubina sugieren que la presencia del pigmento en la circulación es, en todo caso, benéfica. La posibilidad de que la actividad antioxidante de la bilirrubina sea vital para el bienestar o fisiológicamente importante se desconoce en la actualidad, y el grado al que contribuya a las propiedades antioxidantes de la sangre del lactante invivo es debatible. (2).

OBJETIVOS.-

Determinar la relación que existe entre los niveles de bilirrubina y el grado de daño neurológico y de alteración sensorioneuronal para emitir un diagnóstico y tratamiento precoz de las secuelas y establecer un seguimiento a largo plazo.

HIPOTESIS.-

Cualquier grado de hiperbilirrubinemia en el recién nacido con asociación a factores de riesgo aumentan su toxicidad, pueden causar daño neurológico y alteración sensorioneuronal como secuela mas grave.

MATERIAL Y METODOS.-

Se estudiaron pacientes recién nacidos que ingresaron a los diferentes servicios del Hospital Infantil de México "Federico Gomez" de Junio a Diciembre de 1991, dividiéndolos en dos grupos: perteneciendo al primer grupo los que presentaron hiperbilirrubinemia de 15.1-19.9 mg/dl y al grupo II los de bilirrubina 20mg/dl. Se excluyeron a los pacientes con ictericia fisiológica, con Hemorragia Intracranéala Grado III y IV o con malformaciones neurológicas.

Se les realizaron: 1) Electroencefalograma, 2) Potenciales auditivos evocados de tallo cerebral, 3) Fondo de ojo y 4) Potenciales evocados somatosensoriales.

1) ELECTROENCEFALOGRAMA: Se realizó con el electroencefalógrafo. El electroencefalograma (EEG) consiste en ondas de varias frecuencias y voltajes; estas pueden clasificarse en: Alpha (8-13 por segundo), Beta (14-7 por segundo), Delta (menos de 4 por segundo) y Beta (mas de 10 por segundo). El ritmo alpha no está presente en el primer año de vida, se desarrolla mejor en el área occipital; desaparece con la

atención y la apertura de los ojos. En los niños pequeños y durante el sueño predominan las bajas frecuencias. En los niños de un mes a tres meses, debido a la incompleta maduración del cerebro y la relativa inactividad de la corteza en este período, las diferencias entre alerta y despierto y entre las diferentes áreas del cerebro, son menos marcadas. La actividad eléctrica de la corteza durante el estado de despierto es enteramente fuera de control de los centros, esta es la razón por la cual es difícil reconocer anomalías focalizadas. La actividad básica en despierto durante los primeros días de vida es reconocida primero en el área parietal y consiste en voltaje irregular bajo, con ondas de 3-5 por segundo; raramente se ven ondas rápidas. Con el aumento de la edad se incrementa el voltaje y hacia el tercer mes se tiende a desarrollar un patrón distinto. Al final de éste período el sueño produce un cambio claro y es mejor visto en áreas parietal y occipital cuando el ritmo se torna bajo y el voltaje alto. El trazo durante el primer mes de vida es: irregular, con frecuencias de bajo voltaje, aproximadamente 3-4 por segundo, asincronía moderada; la asincronía es normal en este período (6). En un prematuro cuyo EEG resulta con dismaduración es considerado medianamente anormal. Tanto en pacientes de término como prematuros una ausencia de la onda delta y ondas raras, son esperadas. Las Ondas Teta temporales están ausentes o raramente ocurre un bajo voltaje (7).

2) POTENCIALES AUDITIVOS EVOCADOS DE TALLO CEREBRAL: La forma de onda de la respuesta auditiva del tallo cerebral normal obtenida mediante técnicas de estimulación y registro consisten en una serie de 3 a 7 picos de vertice positivo. Algunos sujetos tienen formas de

onda muy sencillas, en los que están definidas solo las ondas I, III y V mientras que otros presentan los 7 picos descritos por Jewett y Williston. Los registros transoperatorios sugieren que las ondas I y II reflejan el potencial de acción del VIII par, la onda III la actividad del núcleo coclear y la onda V sobre todo la actividad del lemnisco lateral. El análisis neurootológico de una onda supraumbral se basa sobre todo en las siguientes medidas: latencia absoluta interpico de las ondas I, III, V, y el índice de amplitudes de las ondas I y V. Estas medidas se comparan con valores normativos y entre los oídos del mismo paciente. También pueden emplearse observaciones adicionales, como configuración de forma de onda, reproducibilidad y prolongación de la latencia con crecientes velocidades de estímulo. La interpretación de las mediciones como normales o anormales se basan en la variabilidad de la calibración de estímulos, umbrales, polaridad, velocidad, colocación de los electrodos, filtro del EEG y rechazo de artefactos. Se ha informado que la respuesta auditiva del tallo cerebral se encuentra presente a partir de las 29 semanas de gestación, con ausencia de respuesta a intensidad es inferior a 75 dBHL en algunos lactantes menores de 26 semanas. La respuesta madura con rapidez grande a partir de la semana 26 y hasta la semana 40, con disminución de la latencia de la onda V desde 9.9 msec a las 26 semanas, 40 hasta 6.9-7.5 msec a las 40 ó 41 y máxima desviación alrededor de las 34 semanas. En lactantes de 40 semanas, se han encontrado intervalos de las ondas I a V de aproximadamente 5 msec en comparación con intervalos de 4 msec en el adulto. Aunque las latencias absolutas de todas las ondas están retardadas al nacimiento, las ondas maduran de manera diferente; la I alcanza el

valor que tendrá en el adulto de 0.2-0.3 msec a partir de los tres meses de edad y tanto la latencia absoluta de la onda V y por consiguiente del intervalo I a V alcanza los valores que tendrá en el adulto a los 12 ó 18 meses. Algunos investigadores informan que en neonatos hay una forma de onda simplificada que consiste en solo 3 ondas de vértice positivo (I,III,V) y otros señalan una respuesta más completa de tipo adulto. El estudio de potenciales auditivos se realizó con el Equipo de Potenciales Auditivos avocados de marca Compac-Four de Nicolett. (5)

3) POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES: Estos potenciales han sido usados en los últimos años para evaluar la función de las vías centrales somatosensoriales. Pueden ser obtenidos por una variedad de diferentes estímulos sensoriales. Pueden ser estimulados con nervios mixto o cutáneo. La estimulación de un nervio periférico, activa la rápida conducción del grupo I y II de fibras aferentes. El estímulo es de corta duración y son de 3-5 Hz. Los nervios más comúnmente estimulados son el mediano, el peroneo y el tibial posterior. También pueden ser usados para evaluar enfermedades de los nervios periféricos: para medir conducción a lo largo de un nervio normal o enfermo, para evaluar radiculopatías o plexopatías; para documentar continuidad axonal. Se han desarrollado diferentes tipos de abordajes técnicos y métodos para la medición del tiempo de conducción. Se han utilizado dos tipos de mediciones eléctricas, 1) bifocal y 2) unifocal. La estimulación del nervio mediano es comúnmente utilizada para tests clínicos porque tiene una alta amplitud y mejor respuesta definida; incluye fibras motoras y sensoriales. La estimulación del

nervio tibial refleja la actividad de la substancia blanca y gris por su sistema de fibras aferentes. Se utilizó el Equipo para Potenciales Somatosensoriales con marca Caldwell. (4).

RESULTADOS.-

Las características generales de los pacientes se encuentran anotadas en la Tabla I.

Se estudiaron 16 pacientes con Diagnóstico de Hiperbilirrubinemia; los cuales se dividieron en 2 grupos de acuerdo a los niveles séricos de bilirrubina indirecta; siendo los valores del grupo I de 15.1 a 19.9 mg/dl y constituido por 8 pacientes (50%); y los del grupo II, (igual o mayor de 20 mg/dl), también constituido por 8 pacientes (50%). (Tabla I).

De estos dos grupos, se encontraron un total de 11 pacientes masculinos (89%) y 5 femeninos (31%). El grupo I, constituido por 4 pacientes masculinos (50%) y por 4 femeninos (50%) y el grupo II constituido por 7 masculinos (87.5%) y uno femenino (12.5%). (Tabla III).

Respecto a edad gestacional; del total de pacientes se encontraron: 1 de término (75%) y 4 de pretérmino (25%). En el grupo I; 5 pacientes fueron de término (62.5%) y 3 prematuros (37.5%); en el grupo II, 7 pacientes fueron de término (87.5%) y uno prematuro (12.5%). (Tabla IV).

La determinación de la edad gestacional se realizó por el método de valoración de Capurro.

En cuanto a la relación peso para edad gestacional: En el grupo I se encontraron de los pacientes de término (5): 1 con Peso adecuado para edad gestacional (P.A:E.G.): 20%; 3 con Peso bajo para edad

gestacional (P.B.E.G.) 60% y uno con peso grande para edad gestacional (P.G.E.G.) 20%; de los pacientes prematuros; los 3 fueron de P.B.E.G. (100%).

En el grupo II; de los pacientes de término, 2 se encontraron con P.A.E.G. (28.5%) y 5 con P.B.E.G. (71.4%); de los prematuros; el único fue de P.B.E.G. (100%). (Tabla V).

En los antecedentes perinatales; la vía de nacimiento fue: Grupo I; de los pacientes de término, por parto 3 y los prematuros 2, constituyendo el 75%; por cesárea, 2 de los de término (25%). En el Grupo II; por parto, 6 de los pacientes de término y uno de los prematuros, constituyendo (87.5%) y por Cesárea, uno de término (12.5%). (Tabla VI). Se encontraron como complicaciones al nacimiento las siguientes: En el grupo I; presentaron Trauma obstétrico 2 de los 3 pacientes prematuros (66%). En el grupo II; se encontró en los pacientes de término de 7, uno presentó Hipoxia (14.2%), 2 nacieron con Forceps (28.5%) y uno presentó trauma obstétrico (14.2%); en los prematuros el único presentó hipoxia (100%). (Tabla VII).

Su tipo de alimentación fue el siguiente: En el grupo I; de los pacientes de término; la alimentación al seno materno en uno (20%), leche maternizada en 3 (60%), alimentación mixta en uno (20%); en los prematuros los 3 permanecieron en ayuno (100%). En el grupo II; de los 7 pacientes de término, uno permaneció en ayuno (14.2%), 3 recibieron seno materno (42.8%), uno leche maternizada (14.2%) y 2 alimentación mixta (28.5%). El paciente prematuro permaneció en ayuno (100%). (Tabla VIII).

La etiología de la hiperbilirrubinemia fue la siguiente: En el grupo I; de los pacientes de término, en uno se encontró Incompatibilidad a subgrupo (20%), en 3 fue Multifactorial (60%) y uno por Anemia Hemolítica (20%); en los prematuros: uno por incompatibilidad a ABO (33.3%) y los otros 2 multifactorial (66.6%). En el grupo II: en los de término uno por Incompatibilidad a ABO (14.2%) y en 6 fue Multifactorial (85.7%); En el prematuro fue Multifactorial (100%). (Tabla IX).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas fueron: Grupo I: los 5 pacientes de término presentaron ictericia (100%), de los cuales uno presentó irritabilidad (20%) y uno dificultad respiratoria (20%); los 3 prematuros presentaron Ictericia (100%), de los cuales 2 presentaron dificultad respiratoria (66.6%). En el grupo II; los 7 de término presentaron Ictericia (100%), de los cuales uno presentó irritabilidad (14.2%), uno incapacidad para la succión (14.2% y 2) dificultad respiratoria (28.5%); el único prematuro solo Ictericia (100%). (Tabla X).

En cuanto al tratamiento para manejo de la Hiperbilirrubinemia: En el grupo I; de los pacientes de término, 4 recibieron Fototerapia (80%) y uno tratamiento Mixto (Exanguineotransfusión y Fototerapia) 20%. De los prematuros, 2 recibieron Fototerapia (66.6%) y uno Tratamiento Mixto (33.3%). Grupo II: de los de término, 3 recibieron Fototerapia (42.8%) y 4 tratamiento mixto (57.1%) y el prematuro recibió tratamiento mixto (100%). (Tabla XI).

Dentro de los estudios que se realizaron, se obtuvieron los siguientes resultados: ELECTROENCEFALOGRAMA (E.E.G.). Grupo I: De

los 5 pacientes de término; en uno no se realizó y de los 4 restantes todos fueron normales (100%). En los prematuros; en uno de los 3 resultó con bajo voltaje generalizado compatible con prematuridad (33.3%) y en 2 fue normal (66.6%). Grupo II: de los 7 de término; no se realizó en 2 (28.5%); de los 5 restantes, en 2 resultó con bajo voltaje generalizado (40%) y en 3 fue normal (60%); en el paciente prematuro resultó con bajo voltaje generalizado (100%). (Tabla XII).

POTENCIALES AUDITIVOS EVOCADOS DE TALLO CEREBRAL (P.A.E.T.C.) Grupo I: no se realizó en 2 de 5 pacientes; en los restantes 3; uno resultó con hipoacusia izquierda (33.3%) y uno con hipoacusia derecha (33.3%) y 2 con cortipatía multifactorial (66.6%); en los prematuros; de los 3, 2 resultaron con hipoacusia bilateral moderada (66.6%) y en uno fue normal (33.3%). Grupo II: en los 7 de término; no se realizó en uno (14.2%) y de los 6 restantes: uno con hipoacusia bilateral leve (16.6%), otro con hipoacusia derecha (16.6%), uno con cortipatía bilateral tóxica (16.6%), otro con cortipatía bilateral multifactorial (16.6%) y en 2 fue normal (33.3%); el prematuro resultó con hipoacusia derecha (100%). (Tabla XIII).

FONDO DE OJO: Grupo I: de los 5 de término, no se realizó en 1 (60%); de los 2 restantes uno resultó icterico (50%) y otro normal (50%). En los prematuros, no se realizó en uno y en los 2 restantes resultó icterico (100%). Grupo II: De los 7 de término, no se realizó en 4 (57%); de los 3 restantes, resultó icterico en 2 (66.6%) y normal en uno (33.3%); en el prematuro resultó normal (100%). (Tabla XIV).

POTENCIALES EVOCADOS SENSORIALES (P.E.S.S.): Grupo I: de los 3 pacientes de término no se realizó en 1 (40%); de los 2 restantes, en uno se encontró dismaduración sinistral izquierda (50%), otro resultó anormal en

amplitud (33.3%), otro anormal en amplitud izquierda (33.3%); de los prematuros no se realizó en ninguno de ellos (100%). Grupo II: De los 7 de término, no se realizó en 3 (42.9%); en 2 de ellos se encontró dismaduración bilateral de la vía sensorial (50%) y en los otros 2 fue normal (50%); en el prematuro resultó normal (100%). (Tabla XV).

TABLA I
 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACION
 GRUPO I -15-19.9g/dl

SEXO	EPOCA GESTACIONAL	PESES ANTECEDENTES	DIAGNOSTICO INTERNA	
1) Masculino	34 semanas	1.6Kg	Ictericia en gemelo alimentación parenteral	Multifactorial Enterocolitis III Sepsis Broncodisplasia GII, III, Hemorragia subependimaria derecha
2) Masculino	40 semanas	3.7Kg		Multifactorial Hipocalcemia suprarrenal
3) Masculino	31.2 semanas	1.5Kg	Hipoxia	Incompatibilidad AB0 policitemia sangrada HR Roebert localizar
4) Femenino	33 semanas	1.7Kg	Asfisia leve	Multifactorial, Enterocolitis III Larinoesplasia
5) Femenino	33 semanas	1.5Kg	Alimentación parenteral	Multifactorial, Enterocolitis III enfermedad hemoragica del R.H.
6) Femenino	39 semanas	3.5Kg		Incompatibilidad A-B grupo
7) Femenino	40 semanas	2.0Kg	Cesarea	Anemia hemolitica, Infección congénita cadera derecha
8) Masculino	39 semanas	4.3Kg	Cesarea	Multifactorial macrocitos por hijo madre diabética, Testículo testicular derecha
GRUPO II >20mg/dl				
9) Masculino	34 semanas	1.5Kg	Ictericia en gemelo, Hipoxia	Multifactorial, Enterocolitis necrosante III, PCA, Broncodisplasia GII, Hemorragia II, B. Clostridia
10) Masculino	39 semanas	3.5Kg	Lesión cambiada por venodiseción, lesión de tráquea y enfisema subcutáneo. Recibió Anfotecina	Multifactorial, Parálisis facial derecha, Enterocolitis III Sepsis por candida
11) Masculino	40 semanas	2.5Kg		Incompatibilidad A grupo enfermedad Biliac localizada
12) Masculino	39 semanas	2.9Kg	R.P.M. 24 Hs.	Multifactorial polineuropatía
13) Masculino	38 semanas	1.5Kg	Alimentación parental	Multifactorial, Sepsis, Sepsis por hipocalcemia
14) Masculino	40 semanas	3.1Kg	Forceps	Multifactorial, enterocolitis III Hemorragia intracerebral
15) Masculino	37 semanas	1.9Kg	Cesarea Hipoxia	Multifactorial
16) Femenino	38 semanas	3.2Kg	Forceps	

Edad gestacional: Valoración por el método de Capurro
 RPM: Ruptura prematura de membranas

TABLA II

DISTRIBUCION SEGUN VALORES DE BILIRRUBINA INDIRECTA DE 16 PACIENTES
 CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

VALORES DE BILIRRUBINA	No. DE CASOS	%
(mg/dl)	.	.
15.1-19.9	8	50%
MAYOR DE 20	8	50%
TOTAL	16	100%

TABLA III
DISTRIBUCION SEGUN SEXO DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HÍPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO
GOÑEZ"

	15.1-19.9mg/dl y >20mg/dl % G I		15.1-19.9mg/dl % G II		>20mg/dl %	
TOTAL CASOS	16	100%	8	100%	8	100%
MASCULINO	11	69%	4	50%	7	87.5%
FEMENINO	5	31%	4	50%	1	12.5%

TABLA IV

DISTRIBUCION SEGUN EDAD GESTACIONAL DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

	15.1-19.9mg/dl		>20mg/dl		G I 15.1-19.9mg/dl		G II >20mg/dl	
TOTAL CASOS	16	100%	8	100%	8	100%	8	100%
TERMINO	12	75%	5	62.5%	7	87.5%	7	87.5%
PRETERMINO	4	25%	3	37.5%	1	12.5%	1	12.5%

TABLA V
DISTRIBUCION SEGUN PESO PARA EDAD GESTACIONAL EN 2 GRUPOS DE
PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

RELACION PESO/EDAD GESTACIONAL	EDAD GESTACIONAL			
	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
P.A.E.G.	1	20%	-	.
P.E.E.G.	2	60%	1	100%
P.G.E.G.	1	20%	-	.
TOTAL	5	100%	3	100%

P.A.E.G. = Peso adecuado para edad gestacional

P.E.E.G. = Peso bajo para edad gestacional

P.G.E.G. = Peso grande para edad gestacional

TABLA V
DISTRIBUCION SEGUN PESO PARA EDAD GESTACIONAL EN 2 GRUPOS DE
PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

RELACION PESO/EDAD GESTACIONAL	EDAD GESTACIONAL			
	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
P.A.E.S.	2	28.5%	-	-
P.P.F.G.	3	41.4%	1	10%
F.G.E.S.	-	-	-	-
TOTAL	7	100%	1	100%

TABLA VI

DISTRIBUCION SEGUN VIA DE NACIMIENTO DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

		GRUPO I 15.1-19.9mg/dl		GRUPO II >20mg/dl	
ANTECEDENTES	PARTO TERMINO PREMATURO	%	TERMINO PREMATURO	%	
PARTO	3	6 75%	6	1 7 87.5%	
CEAREA	2	2 25%	1	1 12.5%	
TOTAL	5	9 100%	7	1 8 100%	

TABLA VII
DISTRIBUCION SEGUN COMPLICACIONES AL NACIMIENTO DE 2 GRUPOS DE
PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

ANTECEDENTES	TERMINO	%	PREMATURO	%
HIPOXIA	5/0	0	3/0	0
FORCEPS	5/0	0	3/0	0
TRAUMA				
OBTEPENO	5/0	0	3/2	66.6%

TABLA VII
DISTRIBUCION SEGUN COMPLICACIONES AL NACIMIENTO DE 2 GRUPOS DE
PACIENTES CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

ANTECEDENTES	TERMINO	%	PREMATURO	%
HIPOXIA	7/1	14.2%	1/1	100%
FORCEPS	7/2	28.5%	1/0	0
TRAUMA				.
OBSTETRICO	7/1	14.2%	1/0	0

TABLA VIII
 DISTRIBUCION SEGUN TIPO DE ALIMENTACION DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
 GRUPO I 15.1-13.9mg/dl

ALIMENTACION	TERMINO	%	PREMATURO	%
AYUNO	-		3	100%
SENO MATERNO	1	20%	-	.
LECHE MATERNAZADA	3	60%	-	.
MIXTA	1	20%	-	.
TOTAL	5	100%	3	100%

TABLA VIII
DISTRIBUCION SEGUN TIPO DE ALIMENTACION DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NECNATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

ALIMENTACION	TERMINO	%	PREMATURO	%
AYUNO	1	14.2%	1	100%
SENO MATERNO	3	42.3%	-	.
LECHE MATERIALIZADA	1	14.2%	-	.
MIXTA	2	28.5%	-	.
TOTAL	7	100%	1	100%

TABLA IX
DISTRIBUCION SEGUN ETIOLOGIA DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

ETIOLOGIA	TERMINO	%	PRETERMINO	%
INCOMPATIBILIDAD ABO	-	-	1	33.3%
INCOMPATIBILIDAD A				
SUBGRUPO	1	20%	-	-
ISOINMUNIZACION A-MH	-	-	-	-
MULTIFACTORIAL	3	60%	0	36.8%
ANEMIA HEMOLITICA	1	20%	-	-
TOTAL	5	100%	2	100%

TABLA IX
 DISTRIBUCION SEGUN ETIOLOGIA DE 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

GRUPO II >20mg/dl

ETIOLOGIA	TERMINO	%	PRETERMINO	%
INCOMPATIBILIDAD ABO	1	14.2%	-	-
INCOMPATIBILIDAD A				
SUEIRO	-	-	-	-
ISOINMUNIZACION A RH				
MULTIFACTORIAL	6	85.7%	1	100%
ANEMIA HEMOLITICA	-	-	-	-
TOTAL	7	100%	1	100%

TABLA X
DISTRIBUCION SEGUN MANIFESTACIONES CLINICAS EN 2 GRUPOS DE PACIENTES
CON HIFERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

MANIFESTACIONES	TERMINO	%	PREMATURO	%
ICTERICIA	5/5	100%	3/3	100%
IRRITABILIDAD	5/1	20%	3/0	-
INCAPACIDAD PARA SUCCION	5/0	-	3/0	-
DIFICULTAD RESPIRATORIA	5/1	20%	3/2	36.0%

TABLA I
DISTRIBUCION SEGUN MANIFESTACIONES CLINICAS EN 2 GRUPOS DE PACIENTES
CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

MANIFESTACIONES	TERMINO	%	PREMATURO	%
ICTERICIA	7/7	100%	1/1	100%
IRRITABILIDAD	7/1	14.2%	1/0	-
INCAPACIDAD PARA SUCCION	7/1	14.2%	1/0	-
DIFICULTAD RESPIRATORIA	7/2	28.5%	1/0	-

TARIFA 21

DISTRIBUCION SEGUN TRATAMIENTO PARA 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

TRATAMIENTO	TERMINO	%	FRECUENCIA	%
FOTOTERAPIA	4	80%	2	66.6%
MIXTO	1	20%	1	33.3%
TOTAL	5	100%	3	100%

TABLA XI
DISTRIBUCION SEGUN TRATAMIENTO PARA 2 GRUPOS DE PACIENTES CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

TRATAMIENTO	TERMINO	%	PREMATURO	%
FOTOTERAPIA	3	42.8%	-	-
MIXTO	4	57.1%	1	100%
TOTAL	7	100%	1	100%

TABLA XII

HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICO EN 7 PACIENTES DEL GRUPO 1 CON
 HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
 GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

HALLAZGOS E.E.G.	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
BAJO VOLTAJE				
GENERALIZADO	4/0	-	3/1	33.3%
NORMAL	4/4	100%	3/2	66.6%
NO TIENE	5/1	20%	3/0	-

E.E.G.=ELECTROENCEFALOGRAMA

TABLA XII
HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFISO EN 6 PACIENTES DEL GRUPO II CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

HALLAZGOS E.E.G.	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
BAJO VOLTAJE				.
GENERALIZADO	5/2	40%	1/1	100%
NORMAL	5/3	60%	1/0	-
NO TIENE	7/2	28.5%	1/0	-

TABLA XIII
HALLASGOZ POTENCIALES AUDITIVOS EVOCADOS DE TALLD CEREBRAL E.I.
DEL GRUPO I CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.1-19.9mg/dl

HALLASGOZ P.A.E.T.C.	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
a)HIPOACUSIA BILATERAL	3/0	-	3/0	-
leve	3/0	-	3/0	-
moderada	3/0	-	3/2	66.6%
severa	3/0	-	3/0	-
b)HIPOACUSIA IZQUIERDA	3/1	33.3%	3/0	-
c)HIPOACUSIA DERECHA	3/1	33.3%	3/0	-
d)CORTIPATIA	3/0	-	3/0	-
toxica	3/0	-	3/0	-
multifactorial	3/0	-	3/0	-
e)NORMAL	3/2	66.6%	3/1	33.3%
NO TIENE	5/2	40%	3/0	-

P.A.E.T.C.=Potenciales auditivos evocados de tallo cerebral.

TABLA XIII
HALLASGOZ POTENCIALES AUDITIVOS EVOCADOS DE TALLO CEREBRAL EN 7
PACIENTES DEL GRUPO II CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

HALLASGOZ P.A.E.T.C.	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
a)HIPOACUSIA BILATERAL	6/0	-	1/0	-
leve	6/1	16.6%	1/0	-
moderada	6/0	-	1/0	-
severa	0/0	-	0/0	-
b)HIPOACUSIA IZQUIERDA	6/0	-	1/0	-
c)HIPOACUSIA DERECHA	6/1	16.6%	1/1	100%
d)CORTIPATIA	6/0	-	1/0	-
toxica	6/1	16.6%	1/0	-
multifactorial	6/1	16.6%	1/0	-
e)NORMAL	6/2	33.3%	1/0	-
NO TIENE	7/1	14.2%	1/0	-

TABLA XIV
HALLAZGOS DEL FONDO DE OJO DE 4 PACIENTES DEL GRUPO I CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO I 15.5-19.9mg/dl

HALLAZGOS FONDO DE OJO	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
ICTERICO	2/1	50%	2/2	100%
NORMAL	2/1	50%	2/0	-
NO TIENE	5/3	66%	3/1	33.3%

TABLA XIV
HALLAZGOS DEL FONDO DE OJO DE 4 PACIENTES DEL GRUPO II CON
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
GRUPO II >20mg/dl

HALLAZGOS FONDO DE OJO	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
ICTERICO	3/2	66.6%	1/1	100%
NORMAL	3/1	33.3%	1/0	-
NO TIENE	7/4	57%	1/0	-

TABLA XV

HALLAZGOS DE POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES DE 3 PACIENTES
 DEL GRUPO I CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
 GRUPO I 15.5-19.9mg/dl

HALLAZGOS P.E.S.S.	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
a) DISMADURACION BILATERAL				.
VIA SENSORIAL	3/0	-	3/0	-
DISMADURACION IZQUIERDA	3/1	33.3%	3/0	-
b) ANORMAL EN AMPLITUD	3/1	33.3%	3/0	-
ANORMAL AMPLITUD IZQUIERDA	3/1	33.3%	3/0	-
c) ANORMAL LATENCIA BILATERAL	3/0	-	3/0	-
d) NORMAL	2/0	-	3/0	-
NO TIENE	5/2	40%	3/3	100%

P.E.S.S. = Potenciales evocados somatosensoriales

TABLA XV
**HALLAZGOS DE POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES DE 5 PACIENTES
 DEL GRUPO II CON HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL
 HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"**
 GRUPO II >20mg/dl

HALLAZGOS P.E.S.S.	TERMINO		PREMATURO	
	No. DE CASOS	%	No. DE CASOS	%
a) DISMADURACION BILATERAL				.
VIA SENSORIAL	4/2	50%	1/0	-
DISMADURACION IZQUIERDA	4/0	-	1/0	-
b) ANORMAL EN AMPLITUD	4/0	-	1/0	-
ANORMAL AMPLITUD IZQUIERDA	4/0	-	1/0	-
c) ANORMAL LATENCIA BILATERAL	4/0	-	1/0	-
d) NORMAL	4/2	50%	1/1	100%
NO TIENE	7/3	42.8%	1/0	-

DISCUSION.-

El presente es un estudio preliminar; se trata de un cohorte de casos de un estudio de seguimiento a largo plazo; por lo cual la discusión estará supeditada a cambios dependiente de los resultados obtenidos hasta este momento; lo que hace que no sean completamente significativos.

Existen factores predisponentes para la presentación de hiperbilirrubinemia; entre ellos existen algunos reportes realizados en Estados Unidos en donde encontraron mayor predisposición en pacientes Hispánicos y Mexicanos con respecto a otros grupos étnicos y raciales y esto es importante porque es el grupo en el cual se realizó el estudio. (8 y 9).

En el presente estudio hubo mayor incidencia en el sexo masculino (69%) que en el femenino (31%). Ya había sido reportado con anterioridad este hallazgo por Diamond (10), sin embargo en series recientes como la de Kim (11) no reportan diferencias en relación al sexo en un estudio de 27 casos de Kernicterus.

De los 16 pacientes estudiados; se encontró que el 50% de los casos estuvo integrado en el primer grupo con valores de bilirrubina de 15.1-19.9 mg/dl y el otro 50% en el grupo II con valores mayores de 20 mg/dl. De éste último grupo el mayor número de casos se encontró en los pacientes de término (87.5%); en contra de lo observado por varios autores reportando sus niveles mayores de bilirrubina se encuentran a menor edad de los pacientes; lo que se explica por deficiencia en los factores de conjugación en los prematuros. (12,13,14,15). El anterior resultado se debe probablemente a lo ya mencionado al inicio de la discusión.

Uno de los pacientes tiene el antecedente de ser hijo de madre diabética y siendo ésta Insulinodependiente. Se ha visto que la hiperbilirrubinemia es más frecuente en estos niños; quizá porque cursan con niveles muy elevados de eritropoyetina y evidencias de mayor eritropoyesis, por lo tanto, es probable que el aumento de la producción de bilirrubina sea consecuencia de la eritropoyesis inefectiva. Este paciente estuvo considerado en el grupo I con niveles específicos de bilirrubina de 17.3 mg/dl. (1).

De estos pacientes, tres fueron obtenidos por cesárea (2 del grupo I y uno del grupo II). Se ha encontrado que la anestesia epidural (específicamente bupivacaína) se asoció con Ictericia neonatal en algunos estudios, pero no en otros. Los agentes anestésicos atraviesan con facilidad la placenta y producen niveles mesurables en el recién nacido. La bupivacaína redujo en forma significativa la filtrabilidad de los eritrocitos in vitro y la sobrevivencia de los mismos en la rata; por esta razón, puede aumentar la producción de bilirrubina (1).

En siete de los pacientes se tiene el antecedente de alimentación con leche materna. La observación de Arias y Gartner sugirieron que un esteroide progestacional, el 3-alfa-20betapregnanol que está presente en la leche de ciertas madres, sería el responsable de la inhibición de la conjugación de la bilirrubina in vitro; aunque otros comprobaron las propiedades inhibitorias de la leche de ciertas madres no observaron que este esteroide fuera el compuesto agresor. Otra teoría es que los ácidos grasos inhiben la conjugación de bilirrubina y que la leche de la madre tendría una actividad inusualmente elevada de lipoproteílisis y que liberan gran cantidad

de ácidos grasos insaturados; y que al absorberse y llegar al hepatocito producen inhibición de la conjugación de bilirrubina. (16). Un mecanismo posible para esta inhibición es la fijación competitiva de la proteína Z hepática por los ácidos grasos.

En cuatro de los pacientes se encontraron antecedentes de hipoxia (en 3) y asfixia leve en uno. De estos pacientes 2 tuvieron valores de bilirrubina. Esto se menciona porque se ha descrito que a pesar del posible efecto tóxico directo de la bilirrubina, se han sugerido otras hipótesis para explicar las observaciones de necrosis neuronal. Una alternativa común introducida inicialmente por Beneke sostiene que la pigmentación del encéfalo es secundaria y se produce después de que las células nerviosas fueron lesionadas previamente por otro factor o factores desconocidos. Se ha considerado que el daño hipóxico es el fenómeno inicial más probable, con producción de necrosis neuronal. En estudios realizados en animales, al producir Kernicterus, estos deben ser previamente dañados por hipoxia o hipoglucemia (17,18,19,20,21).

La manifestación clínica encontrada en todos los casos fue ictericia (100%), también se encontró irritabilidad en el 20% del grupo I y en el 14.2% del grupo II; incapacidad para la succión en un paciente del grupo II (14.2%) y dificultad respiratoria. Van Pragh en un estudio realizado sobre 31 lactantes con Kernicterus comprobó las características clínicas de la encefalopatía por enfermedad hemolítica y describió en la primera fase estupor, hipotonía y deficiente succión; en la segunda fase hipertonia y en la 3a., disminución y desaparición de la hipertonia. (22). Nuestros pacientes llegaron en el transcurso de la primera fase y en un paciente del

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

grupo II se encontró incapacidad para la succión, pero se refiere que en muchos casos las manifestaciones clínicas son inespecíficas, como en este estudio ; en que quizá las manifestaciones fueron por las alteraciones adyacentes con que estos cursaron.

Respecto a la etiología, la más frecuente encontrada fue la Multifactorial que quizá estuvo relacionada con factores de riesgo presentados por los pacientes como: hipoxia, sepsis, ayuno, prematuridad, alimentación al seno materno; en algunos casos. No tuvimos predominantemente factores hemolíticos como Isoinmunización y/o incompatibilidad; solamente un caso secundario a Anemia hemolítica. Esto es frecuente en centros hospitalarios como éste, debido a que es una Institución de concentración en donde los pacientes ingresan generalmente no en las mejores condiciones por una atención de parto o manejo inmediato inadecuados.

La utilización de Exanguineotransfusión en un 20% y 33% del grupo I estuvo relacionado a los siguientes factores de riesgo: 3 pacientes prematuros; uno con hipoxia y otro con asfixia leve, uno con sepsis, otro con plucitemia, enfermedad hemorrágica y hemorragia subependimaria; y en el grupo II, utilizada en 57.1 y 100% de los casos (30 término y prematuros respectivamente; estuvo relacionada con: un paciente prematuro, 2 con hipoxia, 3 con sepsis, uno con poliglobulia, 2 con hemorragia intracraneana). Es importante el resultado que obtuvimos en el segundo grupo ya que se utilizó en 42.8% Fototerapia, y en grupo I en el 80 y 86.0% de los casos (es de hacer notar que no se intervino en la decisión del tratamiento). lo que significa que en la actualidad ya no se manejan cifras de bilirrubina para hacer decisión de exanguineotransfusión, sino factores de riesgo

que pueden producir mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Es posible que la permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumente en estados patológicos o como resultado de manipulaciones físicas o farmacológicas; puede ser irreversible como a causa de irradiación, traumatismo y tumores. No obstante también se ha visto que la anoxia produce apertura de la misma y durante hiperosmolaridad e hipercapnia, que son alteraciones que se observan comunmente en neonatos enfermos, se ha demostrado que puede ser reversible. Estudios experimentales en animales han demostrado que estas alteraciones aumentan el depósito tanto de bilirrubina como de albúmina en el encéfalo. (23,24,25,26,27,28).

En ambos grupos no se encontraron alteraciones graves bioeléctricas lo que apoyaría lo anteriormente dicho de que se trata de un estudio preliminar. Se menciona bajo voltaje generalizado en el grupo I en un 33.3% y en el grupo II en un 40 y 100% en término y prematuros. En otros hallazgos pueden corresponder a su edad y traduciéndose en los casos correspondientes como inmadurez; pero también puede estar asociado a asfixia, infecciones del Sistema Nervioso Central, hipobilirrubinemia en los de término y metabólicas en los prematuros. (29).

En el 71% de niños del grupo II se encontraron alteraciones en los Potenciales auditivos avocados de tallo cerebral (PAETC), y en el 33.3% de los del grupo I; como era esperado, la mayor alteración que se espera es en el 3º par con mayor incidencia en el grupo II. Dentro de los hallazgos de encefalopatía crónica por hiperbilirrubinemia se encuentra la pérdida sensorineural intensa de la audición. La vía auditiva es particularmente vulnerable a la agresión por

hiperbilirrubinemia. Se han demostrado con relaciones directas entre las concentraciones crecientes de bilirrubina y alteraciones en la amplitud y latencia de los PAETC tanto en estudios en animales como en lactantes humanos. Se han demostrado prolongación del tiempo de conducción central como de tiempo de conducción periférica. Se ha demostrado acortamiento de la onda I-III o la onda I-V que muestran mejoría de la función del tallo al reducir la concentración de bilirrubina. Nakamura y cols. valoraron a 56 lactantes; los datos de PAETC revelaron que las latencias prolongadas de las ondas I y V fueron mayores en los lactantes con hiperbilirrubinemia libre elevada. Las valoraciones horas y días después de la exanguineotransfusión revelaron mejorías en las latencias de las ondas I y V como el período entre puntos máximos 1 a 5 no cambió; concluyeron que la agresión reversible incluye el nervio auditivo periférico y los caracoles. Kurivama y cols. identificaron mejoría en la latencia de las ondas I, II y V y en las latencias entre los puntos máximos 1 a 5. Vries realizó un estudio en el que evaluó factores que constituyeron a un resultado de sordera sensoriaoneural en lactantes con gestación menor de 34 semanas y bilirrubina total mayor de 14 mg; identificaron que un peso menor de 1500 gr, el aumento en la duración de la hiperbilirrubinemia y el incremento en el número de episodios acidóticos, estuvieron relacionados con la sordera. Chin y cols. demostraron acortamiento de las latencias I-III y I-V en lactantes de peso muy bajo al nacer después de exanguineotransfusión; lo que apoya el concepto de que en los niños de peso bajo se produce reversión en el patrón de tiempo de conducción central similar a lo observado en los de término (30,31,32,33,34,35).

Lamentablemente no fue posible complementar los Fondo de Ojo, pero tanto en el Grupo I como en el II, respecto a los prematuros no se reportó anormalidad en los 3. Heyman y cols. han sugerido que la bilirrubina puede proteger contra la retinopatía de la prematuridad, aunque esta conclusión ha sido disputada.

Aunque tenemos el mismo problema que con Fondo de Ojo, se observó que de los cinco estudios realizados en el grupo II, el 50% resultó con inmaduración bilateral de la vía sensorial y el 33% en el grupo I con dismaduración izquierda. El Síndrome crónico de secuela neurológica incluye atetosis; se desarrolla hipertonia probablemente es extrapiramidal más que de origen corticoespinal. Se ha encontrado perturbación extrapiramidal particularmente la atetosis tan tempranamente como a los 8 meses de edad pero a veces se retrasa hasta los 9 años; esto puede afectar el funcionamiento útil de las extremidades. Aunque estudios han demostrado que las elevaciones moderadas de bilirrubina se relacionaron con retraso en el desarrollo motor durante el primer año; estudios de seguimiento para las edades de 4-7 años no demostraron la presencia de efecto alguno al examen neurológico. En el Collaborative Perinatal project se demostró retardo del desarrollo psicomotor durante el primer año, en prematuros con hiperbilirrubinemia moderada y recientemente en estudio de seguimiento de 2 años se mostró correlación entre la concentración máxima de bilirrubina y el riesgo de deterioro en el pronóstico de neurodesarrollo. (22,27,37,38,2).

Estos hallazgos encontrados en los dos últimos apartados deben de tratarse ser logrados en mayor porcentaje en la continuación del estudio.

CONCLUSIONES.-

1.- Es un estudio preliminar de 2 grupos de recién nacidos con diferente cantidad de bilirrubina indirecta.

2.- Existió predominio del sexo masculino en los grupos I y II; 2:1 y 7:1 respectivamente.

3.- El recién nacido de término tuvo una mayor incidencia en ambos grupos.

4.- El 42.8% de pacientes en el grupo II fue tratado con Fototerapia, lo que está en relación con el manejo actual en que el factor más importante para la decisión del tratamiento son los factores de riesgo, no las cifras de bilirrubina indirecta.

5.- No se encontraron alteraciones bioeléctricas significativas en ambos grupos.

6.- Las alteraciones en los Potenciales Auditivos Evocados del Tallo Cerebral en el grupo II fueron del 71.4%. Estuvieron en relación con la mayor afectación del 80. por craneal en este tipo de pacientes.

7.- No fue posible completar los estudios de fondo de ojo y de Potenciales Evocados Somatosensoriales; en este estudio preliminar.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Gordon BA: Ictericia neonatal, Panamericana, tercera edición, Buenos Aires, Argentina 1987, 544-637.
- 2.- Maisels JM : Clinica in perunatology, Neonatal Jaundice, Interamericana, Volumen 2, México, 1990,544-617.
- 3.- Chapter : Bilirrubin and brain injury.
- 4.- Robin G : Neurologic clinics, Evoked potential, W.B. Saunders Company, Volumen 6, No. 4, Philadelphia, 1988, 705, 735, 751, 809, 825.
- 5.- Friedman EM: Clínicas otorrinolaringológicas de Norteamérica, Otorrinolaringología pediátrica, Interamericana, Volumen 3, 1989 - 463-488.
- 6.- Fois A: The Electronencephalogram of the normal child. Illinois USA.
- 7.- Sharp BR : Brain maturation in premature infants, J. Clin neurophysiol, Volumen 7, No. 3, 1990, 303-312.
- 8.- Osborn LM: Jaundice in the full term neonate, Pediatrics 1934, 73, - 520-525.
- 9.- Beckwith D : A clinical pathologic reapraisal of kernicterus, Pediatrics, 1982,69, 267-272.
- 10.- Diamond LK : Erythroblastosis fetalis III, Prognosis in relation to clinical and serologic manifestations at birth, Pediatrics, 1950, 6 - 630.
- 11.- Kim MH : Lack of predictive indices in kernicterus, a comparison of clinical and pathologic factors in infants with or without kernicterus, Pediatrics, 1960, 66, 852.
- 12.- Gordon BA : Neonatology pathophysiology and management of new born, - 2a. edición, Washington DC, J.B. Lippincott, 1981, 473-544.
- 13.- Lathe GM, Walker M : The syntesis of bilirrubin glucoronide in human liver, Biochem J., 1958, 70, 75.
- 14.- Feisner BF : Reduce hepatic bilirrubin uridin diphosphate glucoronyl transferase and uridin diphosphate glucosa dehidrogenase activity in human fetus, Pediatrics Resp, 1978, 12, 838.
- 15.- Seligman JW : Recent and changing concepts of hyperbilirrubinemia and its management in nborn, Ped Clin of North Am,1977, 24, 509-527.

- 16.- Arias IM, Gartner LM : Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirrubinemia associated with breastfeeding and a steroid preonate-alpha 20 beta-diol in maternal milk that inhibits glucoronide formation in vitro, J Clin Invest, 43, 1964, 2037.
- 17.- Beckwith TS : Hallazgos en la necropsia relacionados con hiperbill - rrubinemia neonatal. Clinics in perinatology, Neonatal jaundice, - Interamericana, Volumwn 2, México, 1990, 395-410-.
- 18.- Gerard J : Kernicterus brain, /5, 1954, 520.
- 19.- Lucey IF: The unsolved problem of kernicterus in the susceptible low-birth weight infante, Pediatrics, 49, 1972, 646.
- 20.- Rozdilsky B : Experimental study of the toxicity of bilirrubin in - newborns animals, J. Neuropathol exp neurol, 20, 1961, 193.
- 21.- Zuelzer WW : Kernicterus: Etiology study based on an analysis of 55 - cases, Pediatrics, 6, 1950, 452.
- 22.- Jardine DS : Relationship of benzylalcohol to kernicterus, intraven - tricular hemorrhage and mortality in preterm infantes, Pediatrics, - 83, 1989, 153.
- 23.- Rapoport SI : Blood brain barrier in physiology and medicine, New - York, Raven Press, 1976.
- 24.- Levine RL : Bilirrubin and the blood brain barrier, Columbus, Ohio, - Ross laboratories, 1983, 125.
- 25.- Bratlid D : Effect of serum hyperosmolality on opening of blood - brain barrier for bilirrubin in rat brain, Pediatrics, 71, 1983, 909.
- 26.- Bratlid D : Effect of acidosis on bilirrubin deposit ion in rat brain Pediatrics, 72, 1984, 431.
- 27.- Hansen TWR : Effects of sulfisoxazole, hypercarbia and hyperosmolali - ty on entry of bilirrubin and albumin into brain regions of young - rats, Biol neonate, 56, 1989, 22.
- 28.- Levine RE : Entry of bilirrubin into the brain due to opening of the - blood brain barrier, Pediatrics, 69, 1982, 255.
- 29.- Olmos GAG : Procedimientos neurodiagnósticos en el recién nacido, Ed_i - ciones médicas del hopsital infantil de México, 1983, 47-59.
- 30.- Byers RK : Extrapramidal cerebral palay with hearing loss folowins - eritroblastosis, Pediatrics, 15, 1955, 248.
- 31.- Johnston WH : Erythroblastosis fetalis and hyperbilirrubinemia a five - year follow-up with neurological physiological and audiological eva -

- uation, Pediatrics , 39, 1967, 88.
32. Keaster J : Hearing problems subsequent to neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia, A.M.J. Dis child, 117, 1969, 406.
- 33.- Bergam I : Cause of hearing loss in the high-risk premature infant, - J. Pediatrics, 106, 1985, 95.
- 34.- Sawitsky A : The effect of PH on the distribution of bilirubin in - peripheral blood, cerebrospinal fluid and fat tissues, J. Ped, 72, - 1968, 700.
- 35.- Maaisels JM : Características clinicas en la encefalopatía por hiperbilirubinemia, Clinics in perinatology, Neonatal Jaundice, Interamericana, Volumen 2, México, 1990, 385-394.
- 36.- Crichton JU : Long term effects of neonatal jaundice on brain functions in children of low birth weight, Pediatrics, 49, 1972, 656.
- 37.- Byers RK: Extrapyramidal cerebral palsy with hearing loss following - erythroblastosis, Pediatrics, 15, 1955, 248.
- 39.- Scheidt PC : Toxicity to bilirubin in neonates infants development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentrations, J. Pediatrics, 91, 1977, 292.