

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

216

CENTRO MEDICO NACIONAL

"20 DE NOVIEMBRE"

ISSSTE

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

SECUELAS NEUROLOGICAS
POSTHIPERBILIRRUBINEMIA

REVISION

298095

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA

ESPECIALIDAD DE: PEDIATRIA

P R E S E N T A :

DRA. GUADALUPE SUAREZ LOPEZ

MEDICO ASESOR DE TESIS: DRA. ALICIA ELIZABETH ROBLEDO GALVAN



MEXICO, D.F.

200



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



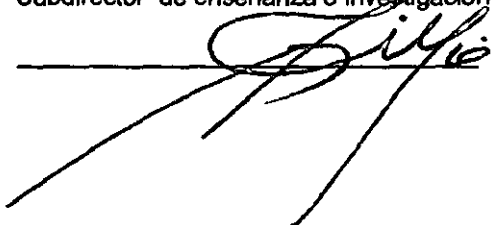
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

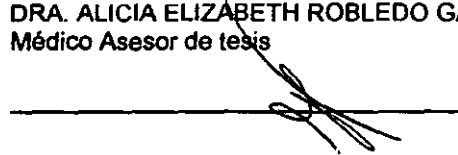
DRO MAURICO DI SILVIO LOPEZ
Subdirector de enseñanza e investigación



DR MIGUEL ANGEL PEZZOTI Y RENTERIA
Profesor titular de la especialidad de Pediatría Médica



DRA. ALICIA ELIZABETH ROBLEDO GALVAN
Médico Asesor de tesis



DRA MARIA GUADALUPE SUAREZ LOPEZ
Residente en Pediatría



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

INDICE

INTRODUCCION	1
FISIOLOGIA	8
FISIOPATOLOGIA	13
CUADRO CLINICO	21
SECUELAS NEUROLOGICAS.....	24
DIAGNOSTICO.....	35
TRATAMIENTO.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	52

SECUELAS NEUROLÓGICAS POSTHIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL.

INTRODUCCION.

La tinción amarilla de los ganglios basales en asociación con ictericia neonatal fue descrita por primera vez por Hervieux hace más de un siglo. Más adelante, Schmorl usó el término de kernicterus para describir los hallazgos postmortem de tinción amarilla en los núcleos subcorticales, como los núcleos subtalámicos, núcleo dentado y oliva inferior, globo pálido y otros.

El kernicterus, como ya se describió, fue originalmente un término patológico usado para describir los hallazgos físicos encontrados en las necropsias de neonatos muertos durante ictericia intensa.

Cabe mencionar que el término se ha utilizado para describir el padecimiento clínico agudo, a menudo mortal, en el recién nacido intensamente icterico, que presenta convulsiones, opistótonos, hipotonía, llanto de tono alto, fiebre y tendencia hemorrágica; así mismo hay algunos autores que lo utilizan en pacientes sobrevivientes de un episodio agudo que presentan secuelas neurológicas, que incluye coreoatetosis, espasticidad asimétrica, paresia de mirada hacia arriba, pérdida neurógena de la audición y otros síntomas. (1,2)

Los primeros estudios experimentales que demostraron la toxicidad de la bilirrubina, fueron publicados desde la década de los 50' por diversos autores; de los cuales destaca Day quien encontró un efecto inhibitor de la bilirrubina sobre la respiración en homogenizados de encéfalo de porcinos recién nacidos. Años más tarde estos

resultados fueron confirmados por Zetterstrom y Ernster, quienes llegaron a la conclusión de que la bilirrubina era un desacoplador de la fosforilación oxidante. (1) Han sido muchos los estudios realizados tanto in vitro como in vivo, que han probado la toxicidad de la bilirrubina en las células del organismo humano, de esta manera es bien conocido que una de las células más afectadas, y con repercusión clínica importante a largo plazo constituyen las del sistema nervioso central. (3, 4) Para que pueda ejercer sus efectos tóxicos en el sistema nervioso central la bilirrubina, debe penetrar el mismo. Estudios realizados en ratas parecen demostrar que la molécula de bilirrubina es capaz de penetrar al encéfalo de manera fácil, sin embargo pese a todos los estudios hechos no sólo en animales, sino también a través de observaciones en humanos, no han podido esclarecer del todo la forma en que la bilirrubina libre causa lesión en el SNC, de manera que aún quedan interrogantes dentro de este capítulo de la fisiopatología por resolver.

Una interrogante frecuente ante un caso con secuelas neurológicas por ictericia, es referente a la cifra de bilirrubina que fue capaz de causar daño. (3) Las mediciones de las concentraciones de bilirrubina en el encéfalo principalmente se han realizado en animales de experimentación. Uno de tantos estudios hechos por el Dr. Bowen, quien administraba dosis altas de bilirrubina a perros recién nacidos sanos, han podido demostrar que no es tan fácil que la bilirrubina llegue al sistema nervioso central como se pensaba; de manera que encontró a través de sus observaciones, que las concentraciones más altas de este pigmento se hallaron en las células del hígado ($\sim 100\text{nmol/g}$), seguido del bazo, grasa, y músculo, en tanto que en el encéfalo sólo encontró 9nmol/g de bilirrubina.(1)

Sin embargo existen varios factores que debemos de tomar en consideración para poder entender como la bilirrubina puede causar daño a este nivel. Estos factores están muy relacionados con la química de la molécula, su fijación a la albúmina, la importancia de la bilirrubina no fija, la integridad de la barrera hematoencefálica, sus localizaciones, y la base molecular de la fijación a las células nerviosas. (4)

Referente a la barrera hematoencefálica, cabe mencionar que las células endoteliales de los capilares encefálicos que la forman, limitan y controlan el movimiento de solutos entre la sangre y el encéfalo. Constituyendo así, una barrera de permeabilidad para macromoléculas y muchos compuestos polares. Las uniones celulares (zonulae occludens) restringen la difusión intercelular y proporcionan a la barrera, como un todo, las mismas propiedades de permeabilidad y transporte similares a las que cuentan las membranas lipoides de las propias células endoteliales. (5)

En estudios experimentales hechos en animales recién nacidos se ha observado que dicha barrera es más permeable a la bilirrubina no fija. Sin embargo se ha especulado referente al momento de la edad, en que es más susceptible el sistema nervioso central a adquirir lesión importante e irreversible, por hiperbilirrubinemia no conjugada, aún no pudiéndonos resolver con precisión esta cuestión; aunque existen evidencias basadas en estudios experimentales realizados en animales, especialmente cerdos, afirmando que se afecta con mayor seguridad al encéfalo entre más inmaduro sea. (1,3)

Con todo lo anterior, a través de estudios se ha podido observar que diversas sustancias tienen la posibilidad de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE); y

que va a depender de acuerdo al coeficiente de distribución octanol-agua, que es una medida utilizada para medir la solubilidad lipídica. (3)

Es posible que la BHE incremente su permeabilidad en los casos patológicos o como resultado de manipulaciones físicas y farmacológicas. La apertura de la BHE puede ser irreversible como resultado de: traumatismos, irradiaciones, y tumores.(4)

Es posible que la bilirrubina después de cruzar la BHE, se redistribuya inicialmente en el espacio extracelular encefálico, donde puede fijarse de nuevo rápidamente a la albúmina o a las células del encéfalo.

También se ha mencionado la importancia que juega el flujo sanguíneo encefálico, el cual tiene la característica en los recién nacidos de estar sujeto a grandes fluctuaciones, con la consiguiente teoría de que la bilirrubina es separada de la albúmina al pasar por capilares, y ésta es capaz de seguir dos caminos: uniéndose nuevamente a la albúmina o fijarse directamente en ciertas regiones del encéfalo. (6,7)

Se ha tenido que recurrir a la realización de necropsias en lactantes en cuya causa de muerte se debió a kernicterus y a otras causas diferentes de las que pudo causar la hiperbilirrubinemia per se. Esto con la finalidad de obtener mayor información acerca de las localizaciones más frecuentes en donde la bilirrubina se fija en el encéfalo. (8,9)

Diversos son los autores que para poder determinar los factores que determinan la afinidad de la bilirrubina por cierta localización anatómica; han tenido que recurrir a experimentos en animales; la literatura menciona a Schomorf, Burgess, considerados

pioneros dentro del tema. Clásicamente utilizaban encéfalos de animales, sobre todo de cerdos recién nacidos, quienes eran sometidos a condiciones de hiperosmolaridad e hipercarbia, observándose que las concentraciones más altas de bilirrubina se hallaron dentro del tallo encefálico, seguido por el cerebelo y los ganglios basales. (1)

Actualmente sigue en discusión cuáles son los factores que de manera primordial pueden precipitar o condicionar que la bilirrubina tenga afinidad por ciertos sitios. Sin embargo se ha mencionado el papel que juega el flujo sanguíneo, la cantidad de cuerpos neuronales, concentraciones de esfingomielina y gangliósidos que se encuentran en las regiones sinápticas, y por último las propiedades fijadoras de la molécula de bilirrubina. Con todo lo anterior aún queda cabos sueltos en el tema, que tan importante, son pocos los trabajos realizados en forma reciente.

Sin embargo hay acuerdo de los diferentes autores que los sitios con mayor afectación por hiperbilirrubinemia, lo constituyen: los ganglios basales, hipocampo, región de tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado, bulbo raquídeo, núcleo dentado, puente de Varolio entre otras estructuras. (4,9)

Una pregunta que sigue vigente es: ¿Cómo penetra la bilirrubina al encéfalo?, pese a los estudios actuales encaminados a dar respuesta a esta interrogante, no se ha logrado hasta el momento mostrar verdadero valor a los factores de riesgo conocidos actualmente como los involucrados en dicha entidad. Con lo anterior podemos presumir que el ingreso de la bilirrubina al encéfalo no necesariamente equivale a toxicidad por sí misma.(10)

Se ha mencionado por lo menos tres situaciones en donde la bilirrubina puede penetrar el encéfalo: En primer lugar, se produce un paso regular de bilirrubina no fija a través de la barrera hematoencefálica, aún durante la hiperbilirrubinemia fisiológica, influyendo a su vez el aumento de flujo sanguíneo encefálico, por ende incrementando la entrega de bilirrubina. Una vez ya adentro del encéfalo, puede haber incremento de la fijación a las células nerviosas por efecto de variaciones en el pH, básicamente en estado de acidosis.

Lo anterior también es explicado en situaciones no patológicas, sin embargo la importancia clínica de este depósito normal de bilirrubina aún no es completamente esclarecido.

Se ha demostrado en neonatos con antecedente de hiperbilirrubinemia sostenida de moderada a intensa efectos clínicos a largo plazo. Se menciona disminución en la respuesta a estímulos externos, orientación visual, atención, alteración en estados de alerta y funcionamiento motor.

También se ha mencionado alteración en las respuestas provocadas del tallo encefálico. De forma ordinaria en los casos de hiperbilirrubinemia fisiológica estos cambios son reversibles no así en los casos de hiperbilirrubinemia patológica y prolongada.

En segundo lugar se menciona la importancia de ciertas condiciones patológicas, y uso de ciertos medicamentos que influyen en la penetración de bilirrubina al encéfalo.

Finalmente se menciona la integridad de la barrera hematoencefálica; en relación a ello se ha descrito a estados patológicos que influyen en la permeabilidad de dicha

barrera, entre ellos se citan a estados de hipoxemia, hipercarbia, estados hiperosmolares, de hipertermia y la septicemia. (1,5)

El tema que trataremos a continuación tiene importancia, ya que la hiperbilirubinemia durante el período neonatal, constituye una de las patologías más frecuentes observada en unidades de cuidados neonatales, además de ser una entidad detectable fácilmente por el personal médico y de fácil comprobación con ayuda de los paracrínicos, por ende puede ofrecerse un tratamiento oportuno y adecuado de acuerdo a los recursos disponibles en la actualidad. Con la finalidad de evitar repercusiones importantes en aquellos pacientes susceptibles, y en quienes presentan esta entidad en forma intensa y prolongada.

De tal manera que se tratará de mostrar los avances encontrados referente al tema, aunque cabe mencionar son pocos los estudios observacionales a largo plazo que se han realizado en pacientes con antecedente de hiperbilirubinemia neonatal.

FISIOLOGIA.

En medicina se observa a menudo el aumento de bilirrubina en el suero que se manifiesta por una coloración amarilla de las mucosas y de la piel, llamada ictericia, debida tanto a la destrucción exagerada de glóbulos rojos, entre otras causas, con la consiguiente formación aumentada de bilirrubina. Como a disminución de la captación hepática, a disminución de la conjugación de la bilirrubina entre otras causas.

Sin olvidar mencionar también las causas de hiperbilirrubinemia conjugada: secundaria a la alteración de la excreción hepática, trastornos adquiridos y a obstrucción biliar extrahepática. (11)

Cuando el glóbulo rojo termina su vida, alrededor de los 120 días, es destruido y convertido en sus componentes principales: la globina y el hem; éste, a su vez, pierde el hierro y da lugar a una serie de sustancias coloreadas que, por excretarse por la bilis, se denominan pigmentos biliares. El pigmento más característico es la bilirrubina que sale por la bilis al tubo intestinal y cuya concentración en el suero es de 0.5 a 1.2mg por 100 ml. Bajo condiciones normales entre 80-90% de la bilirrubina es obtenida por la descomposición de la molécula hem, como resultado de eritrocitos caducos. El hem es una molécula esencial en el metabolismo eucariótico. Es la fracción protética de varias hemoproteínas, como la mioglobina, catalasa, peroxidasa y citocromos mitocondriales y microsómicos. Las concentraciones intracelulares del hem pueden regular la fosforilación de proteínas, síntesis de proteínas, diferenciación de células eritroides, síntesis y degradación del hem.

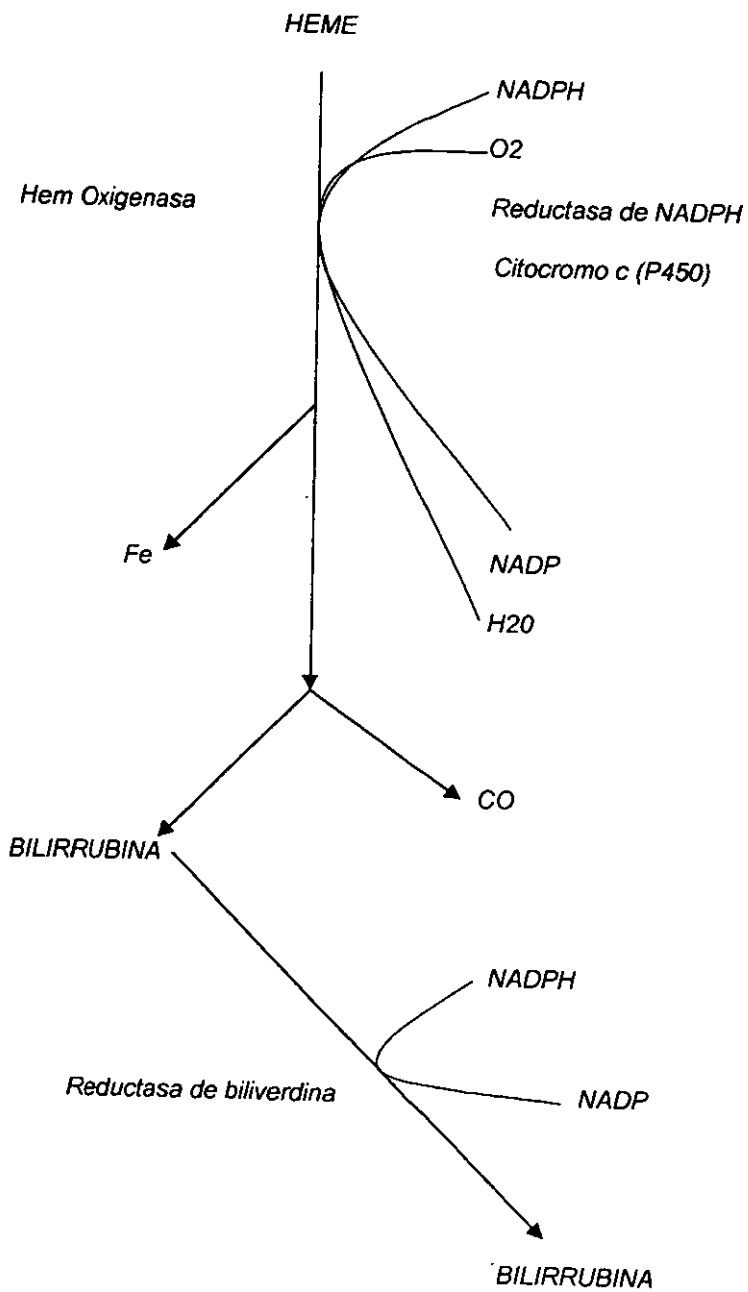
El recambio de estos hem y hemoproteínas contribuye en un 10 a 20% a la producción diaria de bilirrubina. La regulación del recambio de hem es importante fisiológicamente debido al papel crítico que desempeña en la producción de bilirrubina y en la conservación del hem intracelular y el metabolismo de la hemoproteína.

La hem oxigenasa es la enzima limitante de la velocidad, que cataliza la rotura oxidante, en el sitio alfa de la molécula de hem para formar cantidades equimolares de biliverdina y monóxido de carbono. El hem oxigenasa varía con el tipo de tejido y la etapa del desarrollo.

El hem degrada a la bilirrubina a través de la acción combinada de las enzimas microsómicas hem oxigenasa y reductasa de nicotinamida-adenina nucleótido fosfato (NADPH)- citocromo c (p 450), y de la enzima citosólica reductasa de biliverdina. Se considera que este complejo enzimático promueve la autocatálisis de hem y que se encuentra almacenado en el citosol, y en el retículo endoplásmico de las células.

Es difícil la comprensión del metabolismo de la bilirrubina, sin embargo trataremos de explicar el tema de una forma sencilla y con la ayuda del siguiente esquema.

De tal manera que la figura siguiente demuestra la vía de degradación de hem: las enzimas microsómicas hem oxigenasa y reductasa de citocromo c (P450) forman un complejo terciario con la enzima citosólica reductasa de biliverdina en la catabolia de hem de bilirrubina:



Lo primero es la oxidación del átomo de carbono de uno de los puentes alfa -meteno (entre los pirroles I y II) que abre el anillo porfirico previa liberación de monóxido de carbono, Co2; se forma así un complejo cromoproteínico de color verde, denominado coeglobina.

Este producto es muy lábil y rápidamente se transforma en sus dos componentes, la globina y la sal de hierro de la biliverdina que, en estas condiciones, pierde el metal con gran facilidad y queda como biliverdina pura; a continuación se reduce a bilirrubina, que es transportada por vía sanguínea al hígado, en donde es conjugada con dos moléculas de ácido glucurónico para formar el diglucuronato de bilirrubina. Este es soluble en agua y se excreta a través de la bilis al intestino donde, por acción de la flora bacteriana, pierde las dos moléculas de ácido glucurónico y es reducido a mesobilirrubinógeno incoloro, que se convierte en urobilinógeno (estercobilinógeno) y por fin en urobilina (estercobilina).

Parte del estercobilinógeno formado en el aparato digestivo es oxidado hasta estercobilina y expulsado, pero otra parte es absorbido nuevamente en el intestino y llega al hígado para ser reexcretado en la bilis. El oscurecimiento de las materias fecales cuanto están expuestas al aire se debe a la oxidación del estercobilinógeno a estercobilina. Cuando no todo el estercobilinógeno que pasa por el hígado es captado por éste, pasa a la circulación general y se excreta por el riñón, recibiendo el nombre de urobilinógeno; su producto oxidado, o urobilina, se forma al exponer la orina a la luz y a la atmósfera.

La excreción cotidiana de pigmento por la orina es de 1 a 2 mg. Y cerca de 250mg por vía intestinal.

La formación de los glucurónidos de bilirrubina se lleva a cabo en el hígado por medio de la acción catalítica de la enzima glucuronil transferasa, formándose por acción de la misma primero monoglucónido y después el diglucurónido.

El conocimiento de los glucurónidos de bilirrubina permitió explicar el antiguo problema de la conducta de los pigmentos con reactivos como el de Ehrlich (ácido sulfanílico diazotizado) en las reacciones llamadas de Van den Bergh. En ellas, el suero que contiene bilirrubina da la reacción positiva - aparición de un color morado - en dos formas: o de una manera directa o sólo cuando se ha añadido previamente alcohol. La primera variante de reacción se llamó directa (o de un minuto) y la otra indirecta. La bilirrubina libre, proveniente de la degradación del hem, es transportada en el suero por proteínas, fundamentalmente albúmina, es soluble en agua y reacciona directamente con el reactivo de Ehrlich, o sea, corresponde a la antigua bilirrubina directa, mientras tanto el cambio usual de color después de añadir alcohol sirve para identificar la presencia de bilirrubina indirecta. Por otra parte, otras formas hidrosolubles de la bilirrubina, como los conjugados de sulfato, se encuentran en la bilis y suelen representar formas secundarias de excreción. (3,12)

Con lo anterior podemos reiterar que el pigmento verde - amarillento llamado bilirrubina, es un producto terminal mayor de la degradación de la hemoglobina, tiene la capacidad de ser soluble en todas las membranas celulares, y también muy tóxica.

FISIOPATOLOGÍA .

Son diversas las causas desencadenantes de hiperbilirrubinemia indirecta, que se citan en la literatura.

Para fines prácticos las englobaremos a algunas de ellas en la siguiente tabla representativa.

Causas más comunes:

- *Hiperbilirrubinemia fisiológica*
- *Incompatibilidad a ABO*
- *Ictericia por leche materna*
- *Isoinmunización Rh*
- *Infeción*
- *Hematoma subdural o cefalohematoma*
- *Equimosis múltiples*
- *Hijo de madre diabética*
- *Policitemia e hiperviscosidad*
- *Síndrome de distrés respiratorio*
- *Asfixia.*

Causas menos comunes:

- *Deficiencia de glucosa 6 – fosfato deshidrogenasa (G6PD)*
- *Deficiencia de piruvato quinasa*
- *Esferocitosis congénita*
- *Síndrome de Lucey-Driscoll*
- *Enfermedad de Crigler-Najjar*

- Hipotiroidismo
- Hemoglobinopatías.

Cabe mencionar se citan muchas otras causas, por supuesto mucho menos comunes, pero merece que se mencionen: la estenosis pilórica, estenosis intestinal, enfermedad de Hirschsprung, patologías que se han relacionado con hiperbilirrubinemia por hiperproducción. Ahora bien el papel que juegan diversos fármacos es importante, se refiere que el uso de oxitocina en la madre, también constituye una causa no poco frecuente de ictericia neonatal, aunque su mecanismo aún no queda claro.

Se ha relacionado también con el uso de nitrofurantoína, sulfonamidas, antipalúdicos, penicilina, entre otros fármacos. (11)

Ahora bien, para que pueda ser tóxica la bilirrubina en el sistema nervioso central es necesario que la misma lo penetre. Se ha mencionado dentro de la fisiopatología del kernicterus y de la toxicidad de la bilirrubina , a diferentes condiciones , o situaciones que pueden favorecer la penetración de la bilirrubina en el encéfalo. Así también se menciona la relevancia de la molécula de bilirrubina per se, su fijación a la albúmina, la barrera hematoencefálica, y la base molecular de la fijación a las diferentes células nerviosas. (13)

Referente a la molécula de bilirrubina, esta se considera como sustancia liposoluble, sin embargo tomando en consideración su estructura química, en donde los grupos polares están envueltos por enlaces de hidrógeno que son capaces de cambiar su propiedad fisicoquímica al plegarse, y adquirir la capacidad de acción detergente. Por lo anterior mencionado se le considera por algunos autores como una molécula polar

con baja solubilidad en soluciones acuosas. De tal manera que su solubilidad en lípidos no explicaría por sí misma la capacidad de penetración al sistema nervioso central y mucho menos su acción tóxica.

Ahora bien, se menciona también la teoría de la bilirrubina no fija; que hace referencia a la existencia de además de un sitio de enlace primario en la albúmina, de un segundo enlace con afinidad menor, también con capacidad de fijación. La anterior teoría hace énfasis en la capacidad de toxicidad de la bilirrubina cuando esta molécula excede la relación molar bilirrubina y albúmina, con el consiguiente incremento de bilirrubina no fija en el encéfalo y mayor probabilidad de fijación en las células neuronales, así pudiendo ejercer su efecto tóxico. (3, 14)

Se ha mencionado diversas condiciones patológicas relacionadas con alteración en la capacidad de fijación de la albúmina; en el neonato existe una condición no patológica inherente a los primeros meses de vida, en donde se menciona una menor capacidad de fijación de la molécula de bilirrubina por la albúmina, reduciéndose importantemente en pacientes neonatos y lactantes enfermos.

Por supuesto en pacientes neonatales y además prematuros, es menor aún la concentración de albúmina sérica con capacidad de fijación; la prematurez los condiciona susceptibles a infecciones, problemas metabólicos, etcétera: situaciones que disminuyen aún más la capacidad fijadora de la albúmina.(1)

A su vez es importante el papel desempeñado por la BHE, ya que controla el movimiento de solutos entre la sangre y el encéfalo. Las características de las células que la conforman, le permite tener la mismas propiedades de permeabilidad

y transporte de las otras membranas de las células endoteliales, con la particularidad de restringir la difusión intercelular.

Existen algunos estudios que señalan ciertas diferencias fisiológicas de la barrera hematoencefálica en las diferentes edades, haciendo referencia en ellos, que la BHE de neonatos y fetos, poseen mayor capacidad de permeabilidad para las moléculas de mayor tamaño como la albúmina; sin embargo se ha especulado sobre la permeabilidad más elevada en neonatos inmaduros a moléculas no liposolubles. Es importante mencionar que todas estas referencias están hechas sobre la base de experimentos en animales. (1,3)

Sin embargo como ya se comentó anteriormente existen estudios que mencionan, que la permeabilidad de la BHE esta determinada de acuerdo al coeficiente de distribución octanol - agua, que es una medida de solubilidad de lípidos.

Existe un estudio no reciente, hecho en los años 80's por Wennberg; que hasta el momento se le considera de los más importantes, ya que no hay algún otro que pueda rebatir lo mencionado, y precisamente la finalidad del mismo es tratar de esclarecer el papel de la barrera hematoencefálica dentro de la fisiopatología del kernicterus. Él sugiere un mecanismo posible de penetración de la molécula de bilirrubina en el sistema nervioso central. Este autor hace referencia de la existencia de un monoanión de la bilirrubina o sal ácida de bilirrubina. Este anión monovalente plegado sería considerado como hidrófobo, con excepción de una carga simple en un polo, en forma muy similar a un detergente. Sin embargo menciona la posibilidad de este anión monovalente de bilirrubina para obtener la capacidad de fijación a las células de la BHE cuando acepta un anión hidrógeno; de tal manera que una vez de

haber entrado la bilirrubina al espacio extracelular del encéfalo, tiene la capacidad de poder fijarse nuevamente a la albúmina o en su caso de fijarse en las células del encéfalo. (3,15)

Recientemente se ha hecho referencia, que también la molécula de bilirrubina puede penetrar fijada a la albúmina pero solo en grado limitado, aún desconociéndose el mecanismo.

Existe poca discusión en relación a la capacidad de diversos procesos físicos, farmacológicos y a ciertas patologías (hiperosmolaridad, e hipercarbia, hipertermia, y septicemia) e incluso se menciona a la anoxia; todos estos factores capaces de incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a moléculas de mayor tamaño e incluso a aquellas fijas a proteínas, favoreciendo de esta manera la carga de bilirrubina fija y no fija de bilirrubina al encéfalo.(1)

En algunas ocasiones, esta permeabilidad incrementada es transitoria, dependiente del factor que la haya condicionado.

Existen autores que consideran, no necesariamente debe de existir un factor patológico para que pueda entrar la bilirrubina al encéfalo, mencionando también durante la hiperbilirrubinemia fisiológica, puede haber paso de la misma en su forma no fija, a través de la barrera hematoencefálica, desconociéndose aún en el ser humano cuáles son las cifras consideradas como potencialmente tóxicas.

Se considera que los aumentos del flujo sanguíneo encefálico aumentarán la cantidad y la entrega de bilirrubina al encéfalo. Una vez presente la bilirrubina en el líquido cefalorraquídeo y para que la misma pueda depositarse en ciertas regiones, debe de existir también influencia de factores o condiciones que lo favorezcan. Se ha

mencionado el efecto de la acidosis como factor que favorece la fijación de la bilirrubina, una vez que ha sobrepasado la BHE. También se hace mención de la capacidad de fijación de la bilirrubina a grupos polares (gangliósidos y esfingomielina) en la membrana de la neurona, influida por la composición fosfolipídica de la misma. (1,3,15)

Se menciona que el efecto tóxico de la bilirrubina libre aparece cuando la molécula se fija a las células, en este caso nos compete las del encéfalo. Y es probable que la interacción de la bilirrubina con lípidos polares, como es el caso de los gangliósidos y la esfingomielina, desempeñen un papel importante en el mecanismo tóxico de la bilirrubina sobre las células. (3,15)

Es un enigma aún el proceso de precipitación de bilirrubina libre en las células del organismo y lo referente a la afinidad por algunas de ellas. Se ha tratado de explicar lo anterior, sin embargo aún no existe una evidencia absoluta capaz de explicar tal situación.

Se ha considerado que la solubilidad de la bilirrubina es un factor clave adicional en la valoración de la fijación de la bilirrubina en las células.

Lo anterior se ha tratado de demostrar en base con diferentes soluciones acuosas, en donde la solubilidad se incrementa con valores de P_h elevados, es decir en proporción inversa a la concentración de ión hidrógeno al cuadrado. En el adulto, la concentración de bilirrubina libre es de ordinario menor que la solubilidad, y no puede precipitarse bilirrubina ácida. No obstante, en el recién nacido suele haber concentraciones de dianión de bilirrubina libre por arriba de lo encontrado en pacientes adultos. (1)

En referencia a los sitios de fijación por la bilirrubina en el encéfalo, solo se ha podido demostrar a través de necropsias de lactantes que ha muerto por kernicterus; describiéndose en forma clásica a esta entidad como la coloración amarilla intensa de los ganglios basales. Sin embargo no solo los ganglios basales son afectados, también se menciona al hipocampo, al tálamo óptico, hipotálamo, cuerpo estriado, bulbo raquídeo, olivas, puente de Varolio y núcleo dentado. (4,16,17,18)

También se ha hecho descripciones anatómo- patológicas detalladas en animales, principalmente cerdos sometidos a condiciones patológicas, y a quienes se le ha inducido a estados de hiperbilirrubinemia; teniendo como hallazgo las concentraciones más altas de bilirrubina en la región del tallo encefálico, seguido por el encéfalo y los ganglios basales. (3)

Por tanto a todo lo anterior mencionado, la bilirrubina puede penetrar y ser tóxica al encéfalo, considerando en forma general las siguientes circunstancias. Primeramente se produce un paso regular de bilirrubina no fija a través de la barrera hematoencefálica, aún durante la hiperbilirrubinemia fisiológica; los aumentos en el flujo sanguíneo encefálico aumentarán el paso de bilirrubina a través de la BHE, por aumento en la entrega de bilirrubina a células nerviosas; como lo anterior probablemente tiñe de amarillo al encéfalo así como al líquido cefalorraquídeo; de manera que la fijación del monoanión de bilirrubina a grupos polares en la membrana de la neurona, está influida considerablemente por la composición fosfolípida de la membrana. Sin embargo los mecanismos involucrados en forma exacta dentro de la fisiopatología del kernicterus, deben de estudiarse aún más, ya que solo se ha

especulado sobre animales de experimentación y evidencia anatomopatológica en el ser humano.

No se ha podido demostrar un mecanismo único y simple que pueda explicar la alteración en las funciones metabólicas de las células afectadas por hiperbilirrubinemia, y más aún no es clara la forma por medio de la cual la bilirrubina es transportada a las neuronas ni el mecanismo exacto por la cual la penetra.

Se ha hecho referencia de una acción detergente de la bilirrubina ante las células de la economía, como ya se menciona en líneas anteriores la bilirrubina posee una alta afinidad por ciertas membranas celulares fosfolípidas, presuponiéndose que se fija selectivamente a ellas y a las mitocondrias. Y por supuesto su baja solubilidad puede causar su agregación a los tejidos y su fijación no solo a las membranas, sino también, a otros componentes celulares. (1,3)

Los hallazgos histológicos y biofísicos en varias series han tratado de demostrar el posible mecanismo de lesión a nivel celular y su consiguiente manifestación; sin embargo no hay hasta el momento nada absoluto al respecto. Se ha mencionado alteración en la fosforilación oxidante en la mitocondria encefálica; a lo anterior se ha tratado de explicar otros efectos sobre efectos sobre el metabolismo celular y procesos de transporte, que no dependen todos de la función mitocondrial.

Los estudios referentes al daño causado en el sistema nervioso central, generalmente se han centrado en la propiedades conductoras de la neurona. Demostrándose en ellos que la bilirrubina fija a la célula es capaz de disminuir su potencial de membrana, tanto en reposo como bajo estimulación. (4,11)

CUADRO CLINICO.

Como se menciona al inicio de la redacción, en 1903 Schmori fue el primer autor que utilizo el término de kernicterus para describir la tinción amarilla de los ganglios basales en lactantes de término que murieron con ictericia neonatal. Los datos citopatológicos de lesión neuronal en los núcleos teñidos de amarillo han sido mencionados por otros autores.

En forma clásica los términos de kernicterus y encefalopatía por bilirruina se usaron en forma intercambiable. De tal manera que la encefalopatía por bilirrubina causada por kernicterus se reserva para definir: el síndrome agudo de estupor, hipertonia y fiebre en el recién nacido con hiperbilirrubinemia muy manifiesta; o el síndrome crónico de secuela neurológica observada después de una hiperbilirrubinemia muy manifiesta, que incluye atetosis, perturbación de la mirada y pérdida de la audición.

(18.19)

La tinción con bilirrubina se ha observado en forma más común en los ganglios basales, sobre todo en el globo pálido y núcleo subtalámico; hipocampo, específicamente en los sectores H2-3; sustancia negra, varios núcleos de nervios craneales, en particular los núcleos de los nervios motor ocular común, vestibular, coclear y facial; otros diversos núcleos del tallo encefálico, en especial en la formación reticular del puente, núcleos olivares inferiores, núcleos cerebelosos, particularmente el dentado y células de cuernos anteriores de la médula espinal. Esta topografía se ha mencionado en forma similar en lactantes a término con hiperbilirrubinemia y en neonatos prematuros sin hiperbilirrubinemia. Así mismo se ha

observado cambios esponjosos difusos en la corteza cerebral y en la materia blanca, sin lesión neuronal o glial aparente. (4,18)

Se han descrito tres fases clínicas de progresión del kernicterus, que actualmente son consideradas para fines prácticos:

Primera fase.- Se describe a signos inespecíficos como estupor, hipotonía y succión débil; clásicamente durante los primeros días de la hiperbilirrubinemia; y por ende con pronóstico mejor cuando se detecta a tiempo.

Segunda fase.- Después de los primeros días, hay desarrollo de hipertonia, y fiebre. La primera observada en los músculos extensores, manifestándose con arqueamiento posterior del cuello y opistótonos (arqueamiento posterior del tronco). La fiebre puede manifestarse en forma coincidente con la hipertonia, no asociada a causa aparente.

Tercera fase.- El inicio de esta fase es variable, se caracteriza por disminución o abolición de la hipertonia. Aunque la aparente normalización del tono es interpretada de cuando en cuando como prueba en contra del kernicterus, de hecho aquellos pacientes que presentan hipertonia, en la fase anterior, finalmente desarrollan encefalopatía poskernictérica crónica.

En los pacientes con historia de hiperbilirrubinemia de larga duración se ha descrito alteraciones en la adquisición de habilidades, sobre todo motoras, y con cierta frecuencia hay deficiencias intelectuales durante el primer año de vida, y otras formas no específicas, como hiporexia, y llanto de tono alto.

También se ha observado reflejos de enderezamiento y tónicos del cuello persistentes durante los primeros meses de vida, hay retraso en la adquisición de

destrezas motoras; aunque estos pacientes en su mayoría son capaces de caminar por sí solos.

También se observa anormalidades extrapiramidales y de la mirada en forma característica en pacientes que cursan con hiperbilirrubinemia y evolucionan a kernicterus. (11)

SECUELAS NEUROLÓGICAS.

A mediados del siglo en curso se iniciaron las observaciones, referente a la evolución que tomaban los pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia neonatal, uno de los pioneros en el tema fue Byers RK, quien describió la presencia de manifestaciones extrapiramidales y pérdida de la audición en pacientes con eritroblastosis fetal. (20)

Sin embargo el tema no tuvo tanta importancia hasta la década de los 70' cuando, a juzgar por lo investigado podemos decir que en este momento toman auge los primeros estudios de seguimiento a largo plazo con Culley P. Powell, quien enfatizó la presencia de pérdida auditiva en pacientes con antecedente de ictericia, enfocándolo básicamente a ictericia por incompatibilidad a grupo y Rh sanguíneo; las limitaciones de estos estudios constaron de su poco tiempo de seguimiento y de no clasificar adecuadamente al paciente por sus características al nacimiento, ni considerar factores asociados a la presencia de ictericia (21,22); no obstante esto marcó el inicio del interés médico por el paciente con hiperbilirrubinemia y su evolución posterior a la misma.

Hasta este momento solo las descripciones se basaban en observaciones, que en la mayoría de las veces éstas no eran hechas en un tiempo considerable y difícilmente podían ser extrapoladas a otros pacientes.

Más tarde el interés por tratar de encontrar explicación a la presencia de daño auditivo en pacientes con ictericia, llevó a experimentos en animales, principalmente ratas Gunn, recién nacidas y adultas quienes eran sometidas a estados de hiperbilirrubinemia y posterior a ello se buscaba intencionadamente daño a nivel de

SNC a través de estudio anatomopatológico; y como hallazgos se observaron lesiones a nivel de los núcleos cocleares, principalmente en las ratas recién nacidas; no encontrándose explicación del porqué algunas ratas adultas no mostraban evidencia alguna de daño. (23)

En 1982, Anagnostakis D., realizó un estudio retrospectivo de 98 casos de hiperbilirrubinemia en pacientes con secuelas, principalmente pérdida de la audición, teniendo como finalidad exaltar la importancia que, hasta entonces pocos le daban al papel que juegan factores como el peso, edad al nacimiento, y procesos infecciosos concurrentes, en el desarrollo de daño neurológico a largo plazo, mencionando que a las observaciones anteriores les hacía falta considerar factores de riesgo. (24)

Una vez hecha esta observación, los estudios subsecuentes se encaminaron a la búsqueda de factores de riesgo relacionados con daño neurológico; de esta manera de Vries LS; en un intento de reconocer a dichos factores, propuso una clasificación que ubicaba a los neonatos de acuerdo a peso, semanas de gestación, niveles de bilirrubina, patología asociada como períodos de apneas, infecciones, y asfixia, en pacientes de riesgo alto y riesgo bajo. Para el autor la importancia radicaba en el peso y las semanas de gestación, y no tanto la influencia de niveles de bilirrubina libre, pero enfatizó que las patologías metabólicas agregadas, influyen en forma importante sobre la susceptibilidad en pacientes de riesgo alto, sobre todo en aquellos menores de 1500 gm y menores de 34 semanas de gestación. (25)

En este momento la medicina japonesa interesada en el desarrollo neurológico de pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia neonatal independientemente de la causa realiza sus mayores esfuerzos en la investigación de las posibles secuelas

presentes en la población oriental; de tal manera que Kuriyama M; partir de 1986 es uno de los autores de que se interesó en la neurología pediátrica, enfocándose básicamente a la neurofisiología. En sus observaciones en los últimos 10 años, menciona la importancia de la causa de la ictericia, el tiempo en que se sostiene la misma, y la relativa relación de los niveles séricos, sin embargo menciona que estos niveles séricos toman importancia de acuerdo a la susceptibilidad individual, y a factores de riesgo presentes.

Este autor ha encontrado en la población de estudio, alteración en los potenciales de tallo cerebral, y alteraciones conductuales inespecíficas,

aunque ha observado que los pacientes con hiperbilirrubinemia transitoria , sin factores de riesgo relacionados, las respuestas de los potenciales evocados auditivos son casi normales y pueden volver a la normalidad posterior al evento de hiperbilirrubinemia no significativa. (26,27,28)

Son muchos los datos experimentales que sugieren que la presencia de padecimientos coexistentes pueden aumentar la probabilidad de neurotoxicidad y por ende presencia de secuelas a largo plazo durante el curso de hiperbilirrubinemia leve a moderada. Por ejemplo el desplazamiento de la bilirrubina de los sitios de fijación en la albúmina por el sulfisoxazol, acidosis en asociación con hipercarbia, cloruro de amonio o administración de acetazolamida, o por la alteración de la integridad de la barrera hematoencefálica por asfixia, y por lo tanto aún no es claro hasta que grado estos factores influyen en el neonato humano, para el desarrollo de daño neurológico. (29,30)

Así mismo existen referencias que mencionan el alto riesgo para desarrollar hipoacusia severa y profunda, en pacientes con bajo peso al nacimiento y de poca edad gestacional, en quienes además la presencia de padecimientos o situaciones intercurrentes como sepsis, hemorragia subependimaria o intraventricular, sometidos a ventilación mecánica, y expuestos a altas concentraciones séricas de bilirrubina incrementan aún más el riesgo a daño auditivo. Lo anterior lo refiere el estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología de la ciudad de México, Por el Dr. Garza Morales et al; obteniendo los resultados a través de mediciones no invasivas como lo son los potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral. (31)

Es importante mencionar que la pérdida de la audición se presenta en cierto grado en la gran mayoría de los pacientes con antecedente de encefalopatía por hiperbilirrubina crónica, y puede ser la única manifestación de daño neurológico. Así lo demuestra entre otros estudios el realizado por Ozcelik T. en Bélgica, su muestra es pequeña pero representativa para el país, en donde de acuerdo a sus referencias son pocos los casos de encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica. El Dr. Ozcelik realiza la descripción de 30 pacientes con aparente pérdida de la audición como única manifestación de secuelas de kernicterus, les realiza potenciales evocados auditivos y de tallo cerebral, encontrando que 17 pacientes de los 30 (57%) mostraban una verdadera pérdida auditiva como única manifestación, y en 6 de estos con daño en forma bilateral; el resto sin presencia de alguna secuela o daño neurológico (32).

Los estudios patológicos (33) y los desarrollados con respuestas auditivas de tallo encefálico provocadas demuestran, que la pérdida de la audición se debe

principalmente a lesiones de tallo encefálico, sobre todo en núcleos cocleares.

(31,32)

Desafortunadamente existen pocas referencias encaminadas a seguimientos a largo plazo en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta en niños; se han encontrado estudios aislados, con muestras poco representativas, y no actualizadas; por ello merece se comente en esta monografía el trabajo realizado en Turquía, en el cual a juzgar por sus referencias son algunos de los médicos más interesados en el tema, quizá por que la ictericia durante el período neonatal constituye una patología muy frecuente en su población, así mismo mencionan la relevancia de los probables daños neurológicos a largo plazo. Uno de sus estudios tiene la finalidad de encontrar relación directa entre encefalopatía franca y niveles séricos de bilirrubina libre en 83 recién nacidos, siendo 40% prematuros y 43% maduros, todos sus pacientes fueron sometidos a exploración neurológica minuciosa con la finalidad de identificación de datos clínicos de encefalopatía, 13 pacientes demostraron cifras de bilirrubinas consideradas como tóxicas, y 12 de ellos con presencia de daño neurológico, mientras que 9 pacientes del resto de la muestra sin haber contado con cifras tóxicas de bilirrubina libre, ya que para fines prácticos todos sus neonatos tiene el riesgo de desarrollo de daño neurológico sin guardar relación con cifras tóxicas de bilirrubina libre mostraron, también datos de encefalopatía. Por lo anterior aún para ellos no esta del todo claro el porqué la presencia de daño neurológico sin guardar relación con cifras tóxicas de bilirrubina libre, ya que para fines prácticos todos sus neonatos tienen el riesgo de desarrollo de daño neurológico, ante un evento de ictericia neonatal, independientemente de factores coexistentes. (34)

De igual manera es en Turquía donde se cuenta con un estudio de seguimiento retrospectivo, en donde el objetivo final es la toma de decisión para la realización de exanguinotransfusión en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta durante el período neonatal, independientemente de la causa, y con importante riesgo de desarrollar secuelas neurológicas. Su estudio agrupó a 102 niños, en edades que oscilaban de 8 a 13 años, de término, con un peso al nacimiento mayor de 3 kg. Los niños fueron agrupados de acuerdo a sus niveles máximos de bilirrubina en suero y a los resultados de la prueba de Coombs directa; se sometieron a exploración física y neurológica completa, se les realizó potenciales evocados visuales, auditivos y de tallo cerebral, y la escala de Wechsler de inteligencia adaptada para niños turcos. Los resultados obtenidos a través de este estudio no mostró diferencias considerables en los potenciales evocados auditivos ni visuales o de tallo cerebral, en los diferentes grupos, sin embargo la mayoría de los niños con pruebas de Coombs positivas mostraron puntuación de IQ relativamente bajo y mayor prominencia de anormalidades neurológicas. La puntuación IQ y anormalidades neurológicas no difirieron entre los otros grupos, y sólo 9 niños mostraron anormalidades neurológicas con pérdida de la audición en forma significativa. Un factor de riesgo importante fue la duración del nivel de bilirrubina indirecta en suero mayor de 20mg/dl. Por lo anterior concluyeron que en pacientes con pruebas de Coombs directa positivas y niveles de bilirrubina mayores de 20mg/dl, son mayormente susceptibles a desarrollar daño neurológico importante; por ello recomiendan la realización de exanguinotransfusión en pacientes que se acercan a una bilirrubina indirecta mayor de 20mg/dl con pruebas de Coombs positivas;

además de realizar seguimiento en forma regular en pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia indirecta independientemente de lo considerado como cifras tóxicas. (35)

Muchos son los autores que están de acuerdo que los hallazgos característicos más importantes del kernicterus causado por hiperbilirrubinemia en lactantes de término son anomalías extrapiramidales y de la mirada; además de la pérdida de la audición que tanto ya hemos mencionado en líneas anteriores, y con menor frecuencia se reportan deficiencias intelectuales como secuela. Lo anterior observado sobre la base de casos aislados sobrevivientes por kernicterus tanto en pacientes con hiperbilirrubinemia secundaria a incompatibilidad a grupo y Rh, como en pacientes con Crigler-Najjar tipo 1; en los sobrevivientes de estos últimos se cuentan algunos estudios observacionales de la evolución a largo plazo; la importancia de mencionarlos radica que además de contar con seguimiento de su evolución, la mayoría de los estudios anatomopatológicos realizados en ellos, están encaminados en la búsqueda de la presencia de lesión a nivel cerebral. Se ha encontrado que con cifras de bilirrubina libre mayor de 20mg/dl ya existe daño a nivel de ganglios basales, cerebelo y en estructuras del hipocampo que pueden explicar el cuadro clínico de daño a largo plazo, he aquí la importancia en mencionar estas referencias. (19,36,37,38)

Las perturbaciones extrapiramidales francas, particularmente la atetosis, puede hacerse presente a los 18 meses de edad, pero en ocasiones ésta se puede observar hasta la edad de 8 a 9 años. En estos niños intensamente afectados, la atetosis puede evitar el funcionamiento útil de las extremidades, y es posible que

estos niños desafortunadamente también tengan una disartria intensa, muecas faciales, babeo y dificultades en la masticación y deglución. (39,40)

Ahdab – Barmada a mediados de la década pasada describió en pacientes neonatos prematuros la presencia de anormalidades en la mirada, particularmente limitación del movimiento hacia arriba. En estos pacientes la maniobra del ojo de muñeca (oculocefálica) produce movimientos oculares verticales completos, indicativo esto de lesión por arriba del nivel de los núcleos del motor ocular común. (13)

Posteriormente con la finalidad de investigar la presencia de alteraciones que involucraban al aparato visual, llevo al Dr. Armas Ramos, en España, a realizar un estudio con el objetivo de determinar la frecuencia de daño visual en relación a daño auditivo, en neonatos de término y pretérmino, con cifras de bilirrubina libre mayores de 16mg/ dl, y evidentemente no encontró alteración alguna sobre la visión como efecto secundario a hiperbilirrubinemia, sin embargo observó la presencia de hipoacusia severa como complicación. (41)

Años más tarde se describió el caso de una niña de 2 años 5 meses, quién como antecedente de importancia contaba como única manifestación de daño neurológico, la presencia de ceguera, sin embargo dentro de su historia perinatal también había cursado con episodios de hipoglucemia y de hiperbilirrubinemia. En este caso no se pudo concluir con precisión si la presencia de ceguera fue secundaria a eventos de hipoglucemias, que aunque se mencionan no fueron importantes. De tal manera que el autor deja la inquietud y la interrogante sobre el papel que pudiera jugar la hiperbilirrubinemia para el desarrollo de ceguera, no pudiendo demostrar la influencia en este caso. (42)

Las pruebas de inteligencia y psicométricas en niños con antecedente de hiperbilirrubinemia en los estudios de seguimiento realizados, que han sido pocos, en relación a la cantidad de pacientes con esta patología, revelan que existe retraso en el desarrollo psicomotor en solo una minoría de ellos.

Uno de los autores interesados en el tema, constituye Thomas B. Newman, quien tuvo como objetivo el examinar la asociación entre niveles de bilirrubina libre, edad gestacional al nacimiento y el subsecuente desarrollo neurológico. Los resultados obtenidos no mostraron relación significativa del IQ obtenido en pacientes, cifras de bilirrubina libre y edad gestacional, reportándose solo en un 4.5% de 268 casos, la presencia de algún tipo de retraso en el desarrollo psicomotriz; ello concluyó que la influencia de la hiperbilirrubinemia indirecta, los niveles de la misma y la edad gestacional al nacimiento no se relacionan en forma directa con la presencia de retraso en el desarrollo, como influye en el caso de pérdida de la audición o la presencia de alteraciones motoras; así mismo hace énfasis en la importancia de continuar con estudios de seguimiento encaminados a determinar la importancia real de la ictericia neonatal, como causa de alteración en el neurodesarrollo. (43)

Un año más tarde Eberhard BA. afirmó lo ya referido por Thomas B. al realizar exploración neurológica y estudios psicométricos a 42 pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia indirecta, multifactorial, encontrando en un solo niño presencia de retraso en el neurodesarrollo (2.3%) con cifras mayores de 339 $\mu\text{mol/L}$ y en el resto de pacientes con esta misma cifra de bilirrubina sérica, no encontró evidencia alguna de afección. Además, consideró por el antecedente de incompatibilidad a Rh

en este paciente, que dicho antecedente influía en forma crucial para el desarrollo de daño a nivel central. (36)

Así mismo los estudios realizados en Turquía, a través de los seguimientos realizados a largo plazo, concluyeron que en su población existía menor porcentaje de pacientes con afección en el neurodesarrollo, y que se presentaba en forma más frecuente en paciente de término, y con hiperbilirrubinemia de moderada a severa.

(35)

Concluyendo: las características clínicas de la encefalopatía por bilirrubina varían dependiendo de la edad del lactante y el grado de hiperbilirrubinemia. En los neonatos a término con hiperbilirrubinemia, son obvias tres fases clínicas distintas en la primeras semanas de vida, y las consecuencias a largo plazo incluyen perturbaciones extrapiramidales, particularmente atetosis, pérdida de la audición, anomalías de la mirada, y en una minoría deficiencia intelectual.

En aquellos con hiperbilirrubinemia moderada, se ha demostrado un retardo menor en el desarrollo motor durante el primer año de vida, aunque hay algunos estudios que no refieren esta alteración dependiente de las cifras de bilirrubina.

Los neonatos prematuros son considerados pacientes susceptibles a alto riesgo neurológico, sobre todo porque en ellos se ve con más frecuencia la asociación de padecimientos coexistentes a hiperbilirrubinemia. Es evidente que estas situaciones los predispone en forma frecuente a daño cerebral, sin embargo aún no es clara la presencia de efectos crónicos, sólo se menciona la presencia de encefalopatía estática, retraso aislado del desarrollo motor y pérdida de la audición en algunos casos.

Es importante comentar que la mayoría de estudios a largo plazo en pacientes con hiperbilirrubinemia indirecta, fueron hechos cuando el tema causó novedad en el ámbito médico, esto es, a mediados de los años 70' y parte de la siguiente década; sin embargo en las revisiones ulteriores son pocos los interesados en el tema, y existen algunas referencias de pacientes de manera aislada, pareciera que es más importante la investigación en el ámbito de diagnóstico y tratamiento que las consecuencias de esta patología a largo plazo. Por ello hacemos resaltar el papel de los médicos Turcos, quienes de acuerdo a la revisión cuentan con un gran interés en el estudio de pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia, quizá porque refieren tener limitaciones materiales para abordar adecuadamente las investigaciones en otras esferas, quedando como alternativa sólo la observación médica.

De tal manera que observamos, se requiere de mayor realización de estudios encaminados a esclarecer la importancia de la hiperbilirrubinemia en neonatos, y sus consecuencias a largo plazo; ya que es una entidad no poco frecuente en nuestra población, y merece como tal mayor esfuerzo en la investigación de sus consecuencias.

DIAGNOSTICO.

Durante muchos años se ha dispuesto de valoraciones de bilirrubina total en el suero, en líquido amniótico y en orina, para llegar a un diagnóstico y tratamiento médico adecuado. En la actualidad se busca conseguir algún método que proporcione al médico seguridad, especificidad y resultados a un tiempo oportuno.

Hasta el momento se ha logrado progreso en el análisis del fraccionamiento de la bilirrubina en el suero y la bilis; y no sólo se tiene conocimiento de que la bilirrubina en el suero se divide en simplemente bilirrubina conjugada y no conjugada sino, se ha llegado a identificar la bilirrubina conjugada (alfa), monoconjugada (beta),, diconjugada (gama) y delta. El conocimiento de estas fracciones ha aumentado la comprensión sobre la fisiopatología de varias enfermedades, aunque no proporciona la diferencia en el diagnóstico diferencial entre obstrucción biliar extrahepática y enfermedad hepatocelular. A pesar de estos adelantos, los métodos en el laboratorio clínico aún tienen varias limitaciones. (44)

Doumas, químico importante por ser considerado uno de los autores pioneros y de los más interesados sobre el tema, quien iniciara sus observaciones y estudios desde finales de los años 70's hasta inicios de los 90's. enfocó sus observaciones en el método de diazorreacción que se usara desde 1883 por Ehrlich, cuya base es la reacción obtenida de la unión del ácido sulfanílico y la bilirrubina, de ésta manera se identificó inicialmente la bilirrubina directa, más tarde al observar que este método no servía en pacientes con hemólisis, se decidió agregarle alcohol, de manera que hasta ese momento se pudo identificar a la bilirrubina indirecta. Sin embargo Doumas años más tarde decidió modificar el método, de manera que este cambio

quizá sea uno de los métodos más usados para la valoración de la bilirrubina total y directa. (45,46)

Años más tarde el mismo autor encontró limitaciones a su método, de manera que las aportaciones recientes han mencionado que éste es un método poco confiable, y muy viejo; sin embargo su principio físico-químico es el mismo; así mismo una de las mejores aportaciones de la industria es el uso de aparatos electrónicos, los cuales a través de esta reacción pueden identificar la bilirrubina total y la directa; con la ayuda de formas sintéticas de bilirrubina con las cuales logran adecuadas calibraciones y control sobre los aparatos, y se obtiene resultados óptimos. (47)

Uno de los métodos también utilizados, cuya finalidad es leer la bilirrubina total y se basa en la valoración por medio de un bilirrubinómetro de lectura directa es el llamado espectrofotómetro. La valoración se basa en el hecho de que la bilirrubina absorbe luz a unos 454 nm, y la hemoglobina absorbe luz en igual forma tanto en 454nm como a 540nm. Sustrayendo la absorbancia de 540nm de la absorbancia de la bilirrubina, se eliminan los efectos de la hemólisis, y sólo se mide la absorbancia de la bilirrubina. Este método es adecuado para el suero de neonatos, ya que posterior a las 4 semanas comienzan a aparecer otros pigmentos y pueden causar interferencia a 454nm. (3)

El procedimiento cromatográfico de fase invertida, en un método adecuado, complejo, que requiere de equipo especializado, y desafortunadamente no todos los laboratorios pueden tener acceso al mismo; por lo tanto es un método que no sirve para pacientes en donde se requiera mediciones subsecuentes, a menudo durante las 24hrs del día. Sin embargo, continúa siendo un método con el cual pueden

compararse procedimientos usados más comúnmente y automatizados. Por ello la importancia de mencionarlo.

Otro de los métodos que merece se comente en este capítulo es la espectrofotometría por reflectancia, del cual las primeras referencias datan de 1984, y es considerado uno de los métodos cuyo principio básico usado promete mucho en la interpretación clínica de los resultados de los individuos. Desde que se comenzó a estudiar ha sufrido algunas modificaciones, sin embargo se considera en actualidad un método prometedor, confiable.

Actualmente está disponible con uso de analizadores Kodak. Su principio es el empleo de una combinación de reflectancia con espectrofotometría y cálculos; con este método disponemos de valoraciones de bilirrubina total, bilirrubina conjugada, no conjugada, y también de bilirrubina delta. (48,49,50)

Se han descrito algunos otros métodos, los cuales son complejos en su realización y no se les ha reconocido un papel relevante en su utilidad clínica, así mismo carecen de la valoración de los diferentes tipos de bilirrubina. Uno de estos es la oxidasa de bilirrubina, que solo la mencionaremos como referencia. (50)

Cómo se supone que es la bilirrubina libre la que cruza la barrera hematoencefálica y causa daño neurológico en neonatos con hiperbilirrubinemia no conjugada, son varios los investigadores que se han interesado en buscar métodos para medir específicamente esta fracción. Como reseña histórica mencionaremos a Blumberg, y Wells, quienes iniciaron sus estudios al finales de los años 80's, de esta manera se mencionan a métodos como la cromatografía Sephadex, técnicas electroforéticas, espectrofotometría por reflectancia, velocidades de oxidación catalizadas con

peroxidasa y hematofluorometría entre otras. Esta última se basa en la observación de que sólo la bilirrubina que está fuertemente fijada a la albúmina en la sangre entera, presentará fluorescencia. Desafortunadamente, muchos de los métodos anteriores, no son usados en forma rutinaria por la gran mayoría de los laboratorios, y muchos de ellos no ha probado ser suficientemente útiles en la clínica. (51.52,53)

Cabe mencionar en un intento de buscar métodos no invasivos útiles en la práctica neonatal que desde hace más de cinco años se mencionó por Smith D, la importancia de realización de dichas pruebas, cuya utilidad se enfocará en predecir el significado de la ictericia en neonatos de término (54). De tal manera que surgió la bilirrubinometría transcutánea, de la cual existen ya referencias por varios autores que mencionan resultados prometedores.

Onks D. Silverman estudió el papel del efecto de la melanina, oxihemoglobina y la bilirrubinometría transcutánea, de manera que él refiere, este método es quizá el más costoso, de difícil adquisición, pero quizá el más práctico, aunque no específico para diferenciar el tipo de bilirrubina elevada. (55)

Recientemente Knudsen A., publicó un estudio en el cual su población constaba de neonatos de término sanos, seleccionados en forma deliberada: les realizó al nacimiento determinación de bilirrubinas en cordón, y a la madre en suero. En su población encontró que se presentaba ictericia hasta en un 50% posterior al primer día de nacimiento, por diversas condiciones; de tal forma que en pacientes ictericos utilizó la medición transcutánea, además de la sérica en forma seriada. Con ello concluyó que la medición transcutánea es útil cuando se utiliza en forma conjunta

con determinación sérica; solo así incrementa su sensibilidad en predecir cuales son los pacientes con riesgo de presentar encefalopatía hiperbilirrubinémica. (56)

Sin embargo al inicio de este año en Barcelona, Carbonell y colaboradores, mencionaron que la bilirrubinometría transcutánea utilizada en recién nacidos con bilirrubina sérica mayor de 6mg/dl, es muy útil en forma independiente de otros estudios, con una correlación elevada a la cifras de bilirrubina que se puede encontrar por determinación sérica; no obstante las limitaciones de este estudio son técnicas. (57,58)

Durante 1998 se publicó un estudio observacional realizado por Roland Tayaba, en el cual evaluó a 2441 pacientes neonatos, incluía a pacientes de término y de pretérmino. Dicho estudio pretendió evaluar la exactitud de la valoración clínica y por colorimetría cromática para estimar niveles séricos de bilirrubina. Concluyendo que la colorimetría cromática es útil en algunos pacientes cuando se subestima por clínica las concentraciones séricas de bilirrubina, y ésta es capaz de detectar niveles por encima de 0.2mg/dl, de manera que recomienda su utilización a futuro. (59)

Con todo lo anterior son varios autores que siguen considerando, que el método más confiable, práctico, económico y de mayor acceso a hospitales y al médico, sigue siendo la determinación de niveles de bilirrubina sérica además de la observación clínica. Si se conjuntan dichos métodos además de la experiencia se puede obtener resultados confiables, y así se puede identificar a aquellos pacientes, en quienes requieren de tratamiento oportuno, con la finalidad de evitar daño neurológico.

También debemos de considerar a los procedimientos que juegan un papel importante en la valoración de los riesgos de la hiperbilirrubinemia.

Aún existe controversia referente a la toxicidad relativa de las concentraciones bajas y moderadas de bilirrubina sobre el sistema nervioso central del neonato prematuro y del recién nacido a término. Aunque está bien establecido el hecho de que el acceso de bilirrubina libre al encéfalo causa finalmente lesiones, el mecanismo de las lesiones sobre las células nerviosas aún no es claro, lo que contribuye a la falta de certeza sobre la interpretación de los hallazgos clínicos asociados con la hiperbilirrubinemia.

Con el mejoramiento en el tratamiento perinatal y neonatal de los lactantes en riesgo de bilirrubinemia, el mejoramiento en la supervivencia de los neonatos con peso muy bajo al nacer, que son muy vulnerables a las concentraciones más bajas de bilirrubina sérica, obliga al médico a saber reconocer cuales son los pacientes con alto riesgo de secuelas por hiperbilirrubinemia, de tal manera que la clínica juega un papel primordial.

Con todo lo anterior comentado es fácil entender las innovadoras investigaciones clínicas que pretenden evaluar la presencia de hallazgos dentro del neurocomportamiento y alteraciones neurosensoriales, en el período neonatal, en pacientes que cursan con hiperbilirrubinemia

Es ya sabido la vulnerabilidad de la vía auditiva del neonato ante la agresión y el efecto de la hiperbilirrubinemia de grado moderado e intensa como causa de pérdida sensorineuronal de la audición. Se han demostrado correlaciones directas entre las concentraciones crecientes de bilirrubina y alteraciones en la amplitud y latencia de

las pruebas de potenciales provocados auditivos del tallo encéfalico, tanto en estudios realizados en animales como en humanos.

Dicha prueba es un medio apropiado, eficaz con respecto al costo, para valorar el estado funcional del nervio auditivo y de la vía del tallo encefálico. Se registra en un cuarto tranquilo, con el lactante dormido o en estado de tranquilidad. La colocación de los aditamentos puede consistir de un electrodo activo en el lóbulo de la oreja ipsolateral, un electrodo a tierra en el lóbulo de la oreja izquierda contralateral, y un electrodo de referencia en la región frontal media. Las respuestas se pueden registrar a diversas intensidades que varían de 20 a 85 dB.

Los estudios que han usado esta modalidad para valorar los efectos de la concentración de bilirrubina, han identificado tanto prolongación del tiempo de conducción central como de tiempo de conducción periférica y del nervio auditivo. La discrepancia en los hallazgos obtenidos por potenciales evocados auditivos, se puede atribuir a la inclusión de lactantes tanto a término como prematuros, criterios diferentes con relación a la bilirrubina elevada y variaciones en los procedimientos de la técnica. (31,60,61)

El llanto es una conducta del lactante que proporciona señales a quienes los atienden, con relación al hambre, incomodidad, dolor o necesidad de atención social de los lactantes, etcétera.

Las alteraciones en las características del llanto han sido comprobadas por análisis del mismo, realizados en varias situaciones de riesgo perinatal, como hiperbilirrubinemia. (62)

Lester autor relevante por sus estudios sobre las características del llanto, cuya experiencia data de más de 7 años, desarrolló un modelo para explicar los mecanismos complejos que están envueltos en la producción del llanto y sus alteraciones en pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia.(63,64) . Desafortunadamente hasta la fecha son pocos los estudios en relación al tema, y con poca relevancia.

Las descripciones clínicas iniciales del lactante con encefalopatía por bilirrubina incluyeron varias anormalidades neurológicas y sensoriales graves, entre ellas hipertonía, opistótonos, estupor, llanto estridente y perturbaciones en la fijación de la mirada. Alteraciones que actualmente se presentan en la mayoría de las veces en forma leve.

La escala de evaluación de la conducta neonatal de Brazelton , fue desarrollada en 1973, con objeto de calificar las respuestas de un lactante a su ambiente. La prueba básica consiste en 28 puntos de conducta, cada uno de los cuales tiene una escala de 9 puntos más 18 respuestas provocadas (puntos neurológicos básicos). Desde entonces se ha usado en muchos estudios de investigación, aunque cabe decir ha sufrido modificaciones en los años posteriores, sin embargo no han sido muy importantes.

Así mismo en cada país, se adaptan evaluaciones de acuerdo a las necesidades y características de su población; aquí nuevamente cabe mencionar el papel que juegan los trabajos turcos, ya que éstos se han preocupado por estudiar a pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia neonatal, en seguimientos de largo plazo. (35)

Sin embargo, aún queda en duda, sobre cuál es el umbral crítico de bilirrubina para el neonato, en términos de morbilidad a largo plazo. Por ello se continúa el avance de la investigación sobre los métodos óptimos en la evaluación de morbilidad en pacientes con antecedentes de hiperbilirrubinemia neonatal, de tal manera que queda mucho camino aún por recorrer.

TRATAMIENTO.

Cuando la bilirrubina absorbe un fotón de luz, se produce una de tres reacciones químicas: fotooxidación, isomerización configuracional e isomerización estructural.

El inicio de la fototerapia, data de los trabajos realizados por Callahan EW. En 1970 cuando publicó unos de los primeros artículos referentes al uso de luz fluorescente, en paciente ictericos. (65)

Sin embargo este tema no toma importancia hasta mediados de los años 80's, con los trabajos publicados por Bonnett, quien intentara explicar la base química de la utilización de luz, como tratamiento en los pacientes con ictericia neonatal. (66,67)

Además del anterior, otro de los autores interesados en el uso de esta medida terapéutica fue Ennever JF, quien enfocó sus estudios en animales y en humanos con uso de luz verde, quién además es considerado uno de los primeros autores en describir el mecanismo de acción de la fototerapia así como ha descrito la forma de excreción de los fotoproductos. (68,69,70,71,72)

De esta manera se iniciaron muchos estudios referentes al tratamiento con fototerapia en pacientes con ictericia neonatal, los cuales hasta el momento siguen en progreso.

Pero cabe mencionar el trabajo de Vales T, en donde participaron más de 3 instituciones de pediatría para su realización, y cuyo objetivo era el de describir el impacto de la fototerapia en el manejo de hiperbilirrubinemia neonatal como medida profiláctica en el desarrollo de kernicterus en relación al uso de exaguiotransfusión,

que actualmente se continúa utilizando con indicaciones precisas. Se comparó a dos grandes estudios reportados en la literatura, uno realizado en neonatos griegos con un peso mayor de 2.500gms durante 1957-1961, y el otro realizado durante 1980 a 1992, cuando ya había comenzado el uso de la fototerapia. Se concluyó que la introducción de la fototerapia disminuía en forma importante la realización de exanguinotransfusión, de manera que se reporta su uso de esta última solo en 0.43% de los casos de ictericia neonatal, y por ende con disminución de las complicaciones de la exanguinotransfusión. (73)

Los mecanismos de acción de la fototerapia se mencionan al inicio del presente capítulo, sin embargo hablaremos de ellos en forma general.

Iniciaremos con la fotooxidación, la cual forma productos incoloros y se pensó al principio que era el proceso causante de la eliminación de bilirrubina en lactante sometidos a fototerapia. Todo lo anterior surgió a través de la observación en una muestra de suero de un paciente icterico, la cual al ser expuesta a la luz solar, desapareció en forma gradual su tinte amarillo. Sin embargo, en la actualidad parece que la fotooxidación se produce demasiado lentamente para ser de importancia clínica. Efectivamente contribuye a la declinación de la bilirrubina durante la fototerapia, pero como ya se mencionó es un proceso lento, con poca contribución a la eliminación general de la bilirrubina durante el tratamiento con fototerapia.

La isomerización configuracional, es la reacción más rápida, formando un isómero con la configuración E más que con la Z en uno de los enlaces dobles de carbono - carbono; no obstante, los isómeros configuracionales se excretan poco a poco, si es

que lo hacen. Esta reacción fotoquímica no cambia el número ni tipo de átomos en la molécula de bilirrubina sino sólo sus disposición, y por tal razón el producto se denomina isómero configuracional de bilirrubina. La reacción es reversible, y se ha observado esta reacción en forma especial con el uso de lámparas Special Blue. El Dr. Tan KL en un estudio observacional, con la finalidad de demostrar la eficacia de intensidades altas de luz azul y luz estándar en pacientes con ictericia no hemolítica, concluyó que la primera era más eficaz en el tratamiento con fototerapia, aunque no encontró una diferencia importante en su estudio, comentando se puede manejar al paciente con la luz que se cuente en ese momento. (72,74)

La isomerización estructural es relativamente lenta, pero el producto, lumirrubina, parecer excretarse de manera suficientemente eficaz sin modificaciones adicionales y ser la relacionada con la eliminación de la mayor parte del pigmento, o de éste en su totalidad durante la fototerapia. El principio químico de la reacción consta de un cambio en la disposición de los átomos en la bilirrubina. El grupo vinilo ($\text{CH}=\text{CH}_2$) fijo al anillo pirrólico más izquierdo, forma un nuevo enlace con el anillo pirrólico adyacente, formando una nueva estructura con un anillo de siete miembros. (75,76)

Aún existe la interrogante de cuál es la mejor luz; y la razón por la cual el color es importante, es el hecho de que el primer fenómeno en la fototerapia es la absorción de un fotón de luz por la molécula de bilirrubina.

Sólo la luz de ciertos colores (o longitudes de onda) puede ser absorbida por la bilirrubina. Como la bilirrubina es un pigmento amarillo, sólo pueden absorberse luces violeta, azul y alguna luz verde.

Entre los colores limitados de la luz que son absorbidos por la bilirrubina, no todos se absorben en igual forma: la luz azul a aproximadamente 450nm es la que tiene mayor probabilidad de absorberse, en tanto que la probabilidad de que lo sea la luz verde es mucho menor. La velocidad a la cual la luz penetra en la piel del neonato depende del color o longitud de onda de la luz: mientras más grande sea la longitud de onda, mayor es la penetración. Así, la luz verde penetra mejor que la luz azul, la cual lo hace mejor que la luz violeta.

Aunque debe mencionarse no todas las luces azules para la fototerapia son equivalentes. Además de las Special Blue (o super Blue) hay lámparas fluorescentes azules llamadas " regulares". Estas no son lámparas de espectro reducido, sino realmente lámparas de amplio espectro modificadas, que tiene un poco más azul y un poco menos rojo que las lámparas blancas, esto se distinguió desde 1984, con lo descrito por Ennerven JF. (77)

Aunque los buenos resultados indican que las lámparas Special Blue son superiores a la luz blanca de amplio espectro, no hay datos que demuestren que las azules " regulares" proporcionen ventaja alguna sobre la luz blanca. (78)

Finalmente para seleccionar a los pacientes que son candidatos al tratamiento con fototerapia va a depender de los criterios de acuerdo al hospital tratante, aunque cabe mencionar existen tablas adaptadas a las necesidades del paciente, como ejemplo citamos la descrita por Gomella, que ha mostrado ser una referencia práctica y con buenos resultados cuando se utiliza. (79)

Se han adoptado diversas modalidades de tratamiento con fototerapia, hay quienes mencionan que ésta por sí sola no es suficiente, y que en ocasiones requiere de alguna otra medida terapéutica. Se reporta el caso de pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia neonatal, en quienes se encontraban cifras mayores de 30mg/dl de bilirrubina, y en quienes se inició fototerapia, pero a su vez la interrupción de la circulación enterohepática a través de la continuación de alimentación con leche, observándose disminución importante de cifras de bilirrubinas a las pocas horas de haber iniciado el doble tratamiento. Con lo anterior se recomienda continuar con alimentación en pacientes en quienes se usa la fototerapia. (80,81)

La exanguinotransfusión como tratamiento de la ictericia neonatal severa, de la que más adelante nos ocuparemos, es considerado un procedimiento largo, tedioso, con alta tasa de morbilidad y mortalidad, y en el cual generalmente se ha observado le sigue en su mayoría de las veces un efecto de rebote, en ocasiones más grave al cuadro inicial. Por ello se ha buscado se reemplace por la fototerapia, que hasta el momento ha mostrado cierta seguridad cuando se utiliza con criterio adecuado, aunque los efectos colaterales con su uso son bien conocidos; ofrece una alternativa de tratamiento seguro, no invasivo, a pacientes neonatos de cualquier edad gestacional, peso al nacimiento, y de cualquier etiología de hiperbilirrubinemia indirecta, además de ser una medida aceptada en todas las unidades de cuidados neonatales. (82)

En los últimos años se ha propuesto modalidades de tratamiento con fototerapia de fibra óptica bidireccional en neonatos de bajo peso al nacimiento; modalidad inicialmente utilizada en países europeos. Son los Italianos los que mencionan su

eficacia. Ellos compararon la fototerapia de fibra óptica, con la fototerapia convencional y la Special blue en pacientes recién nacidos de bajo peso al nacimiento. Determinaron niveles de bilirrubina antes del estudio, durante el estudio y al finalizar el mismo, Observando que dicha modalidad de tratamiento era tan eficaz como las otras, pero además con ella no se requería de reexposiciones subsecuentes. (83)

Interesado en el tema, es nuevamente K.L Tan, quien refiere también la eficacia del uso de la fototerapia de fibra óptica, quien comparó dicha medida con las formas convencionales de fototerapia, en paciente neonatos de término con hiperbilirrubinemia no hemolítica. Concluyendo la eficacia comparables con cualquier otra modalidad terapéutica, así mismo refiere que es menor el tiempo que se requiere de tratamiento. (84)

De esta manera es evidente que aún queda mucho camino por recorrer en busca de nuevas opciones terapéuticas; sin embargo es evidente la innovación de la fototerapia de fibra óptica, la cual ofrece nueva alternativa de tratamiento, aunque es de difícil alcance a los diferentes medios económicos.

También se ha mencionado el papel de la plamaféresis como opción de tratamiento en pacientes con antecedente de hiperbilirrubinemia, sin embargo no se ha considerado por muchos autores, por lo complejo de la realización y los resultados no muy satisfactorios. (85)

El tratamiento medicamentoso de la ictericia neonatal presenta tanto oportunidades como dificultades teóricas, y hasta el momento sigue siendo objeto de controversias, desde hace ya más de 20 años.

Frecuentemente se ha argumentado que es posible que puedan lograrse beneficios aún más importantes que los precedentes con la prevención farmacológica de la hiperbilirrubinemia neonatal, (o el uso profiláctico de la fototerapia). Durante los años que han transcurrido se ha acumulado nueva información referente a la eficacia y seguridad de algunos medicamentos empleados, y un enfoque totalmente nuevo está sujeto en la actualidad a evaluación clínica, se trata de los medicamentos cuya acción es la inhibición de la hem oxigenasa (OH). (86)

Así mismo estudios grandes, en donde se utilizó el fenobarbital como medida farmacológica, no han demostrado diferencias experimentales de distribución de la bilirrubina con su uso, de tal manera que ya son pocos los centros que lo utilizan como tratamiento farmacológico.

De tal manera que esta parte del capítulo aún queda inconclusa, pues las dificultades en la valoración de la eficacia del tratamiento farmacológico de la ictericia neonatal aumentaron adicionalmente en la era posfototerapia.

Medicamentos que se encuentra en fases de estudio como ya lo comentamos en líneas anteriores es el Sn – mesoporfirina, quien la recomienda, la refiere a dosis de 6mmol/kg y en pacientes recién nacidos de término, prometiéndolo resultados satisfactorios (23); son otros los autores, los que recomiendan el uso de protoporfirina en el paciente con hiperbilirrubinemia de manera profiláctica, la cual de igual forma se encuentra en fase de estudio. (88)

Finalmente la exanguinotransfusión es una técnica que se utiliza principalmente para mantener la bilirubina sérica por debajo de los niveles de neurotoxicidad. En la actualidad hay considerable debate sobre el nivel de bilirubina con el cual indicar una exanguinotransfusión. Está indicada en dos situaciones: 1) para corregir con rapidez la anemia en recién nacidos con eritroblastosis severa, y 2) tratar la hiperbilirrubinemia potencial o real. En la anemia hemolítica pueden existir estas dos condiciones. (11)

Sin embargo existen complicaciones al recurrir a este manejo, del tipo de infecciones, complicaciones vasculares, coagulopatías, alteraciones electrolíticas, hipoglucemias, acidosis metabólica, alcalosis metabólica y enterocolitis necrosante. Por ello son muchos los autores que han buscado tratar de reemplazar este tratamiento por la fototerapia, sin embargo en la actualidad se continúa utilizando, con indicaciones precisas en donde difícilmente se puede sustituir, además aún ofrece buenos resultados.

BILIOGRAFIA.

- 1 Bradlid D. How bilirubin gets into the brain. *Clin Perinatol.* 1990; 17: 449- 465
- 2 Cooke, R. Ne approach to prevention of kernicterus. *Lancet* 1999; 353 : 1814 – 1815
- 3 Cashore W. The neurotoxicity of bilirubin. *Clin Perinatol.* 1990; 17 : 437 – 447
- 4 Volpe JJ. Bilirubin and braind injury. In: *Neurology of the Newborn.* 3rd ed. Philadelphia, PA. WB Saunders; 1995: 490 – 514
- 5 Brodersen R. Stern L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system: A hypothesis for the development of kernicterus. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79 : 12 – 19
- 6 Lee C, Oh W. Stonestreet BS. Permeability of the Blood flow on bilirubin deposition in newborn piglets. *Pediatr Res.* 1989; 25 : 452 – 456
- 7 Levine RL, Fredricks WR, Rapoport S. Entry of bilirubin into brain due to opening of the blood brain barrier. *Padiatrics.* 1982; 69: 255
- 8 Stanley T. A case of Kernicterus in New Zealand. a predictable tragedy?. *J Paediatr Child Health,*. 1997; 33: 451 - 3
- 9 Perlman J. Rogers BB. Burns D. Kernicteric findings at autopsy in two sick near term infants. *Pediatrics* 1997; 99: 612- 15
- 10 Kumada S: Hayashi M. Umitsu R. Neuropathology of the dentate nucleos in developmental disorders. *Acta Neuropathol* 1997; 94:36 - 41
- 11 Gordon B. Avery. Maisels M.J. Ictericia neonatal. In *Neonatology.* 3er ed. Argentina; 1990 : 544 – 637

- 12 Antony F. McDonagh. *Es buena la bilirrubina para usted ?*. *Clin Perinatol*. 1990; 17 : 373 – 383
- 13 Ahdab – Barmada M, Moosy J: *The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: Diagnostic problems*. *J Neuropathol Exp. Neurol* 1984; 43: 45 – 55
- 14 Valaes T. *Bilirubin toxicity .The problem was solved a generation ago*. *Pediatrics* 1992; 89 : 819 – 2
- 15 Gourley GR. *Bilirubin metabolism and kernicterus*. *Adv Pediatr* 1997; 44: 173 – 229
- 16 Kumada S. Hayashi M. *Neuropathology of the dentate nucleus in development disorders*. *Act Neuropathol*. 1997; 94: 36 – 41
- 17 Valaes T. *Severe neonatal jaundice associated with glucosa – 6 – phosphate dehydrogenasa deficiency: pathogenesis and global epidemiology*. *Act Paediatr* 1994; 83 Suppl 394: 58 – 76
- 18 Turkel SB. *Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia*. *Clin Perinatol* 1990; 17: 381 – 396
- 19 Newman TB. Maisels MJ: *Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy, full term infants infants?*. *Clin Perinarol* 1990; 17: 331 – 358
- 20 Byers RK, Paine RS, Crothers B. *Extrapyrmidal cerebral palsy with hearing loss following erythroblastosis*. *Pediatrics* 1955; 15: 248
- 21 Culley P, Powell J, Waterhouse J, Wood B. *Sequelae of neonatal jaundice*. *Brit. Med. J* 1970; 3: 383 – 6

- 22 Culley P; Powell J, Waterhouse JA, Wodd BS. *Sequelae of neonatal jaundice. Arch. Dis. Child.* 1970; 45: 712.
- 23 Levi G, Sohmer H, Kapitulnik J. *Auditory nerve and brain stem responses in homozygous jaundiced Gunn rats. Arch. Oto-Rhino-Laryngo.*1981; 232: 139-143.
- 24 Anagnostakis D, Petmezakis J., Papazissis , Messaritakis J. *Hearing loss in low-birth-weight infants. A. J. Dis. Chidren* 1982; 136 (7): 602-4.
- 25 De Vries LS, Lary S, Dubowitz LM. *Relationship of serum bilirubin levels to ototoxicity and deafness in high-risk low – birth - weight infants. Pediatrics* 1985; 76 : 351 - 4
- 26 Kuriyama M, Konishi Y, Mikawa H. *The effect of neonatal hyperbilirubinemia on the auditory brainstem response. Brain Dev* 1986; 8 : 240 –5
- 27 Kuriyama M, Konishi Y, Mikawa H. *The effect of neonatal hyperbilirubinemia on the auditory brainstem response. Brain Dev* 1990; 6: 180 –4
- 28 Kuriyama M, Konishi . *The effectoo of neonatal hyperbilirubinemia on the auditory brainstem response. Brain Dev* 1992; 6: 210 – 213
- 29 Hansen TWR, Oyasoeter S, Stiris T. *Effects of sulfisoxazole, hypercarbia, and hyperosmolality on entry of bilirubin and albumin into brain regions in young rats. Biol Neonate* 1989; 56: 22
- 30 Silver S, Kapitulnik J. Sohmer H. *Contribution of asphyxia to the induction of hearing impairment in jaundiced Gunn rats. Pediatrics* 1995; 95 : 579 – 83
- 31 Garza Morales S., Poblano A., Robledo Galvan A., Fernandez Carrocera LA. *Auditory provoked potentials in children with neonatal risk for hypoacusia. Pan Am J Public Health* 1997; 1 (2): 119 – 24

- 32 Ozcelik T. Onerci M. Ozcelik U. Aksoy S. *Audiological findings in kernicteric patients. Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1997; 51 (1): 31 – 4
- 33 Perlman JM. Rogers BB. Burns D. *Kernicteric findings at autopsy in two sick near term infants. Pediatrics.* 1997; 99: 612 – 5
- 34 Oktay R. Satar M. *The risk of bilirubin encephalopathy in neonatal Turkish. J Pediatr* 1996; 38 (2): 199- 204
- 35 E Özmert, G. Erdem, M. Topcu, M. Yurdakök, G. Tekinalp. *Long – term follow – up of indirect hyperbilirubinemia in full – term Turkish infants. Act. Paediatr* 1996; 85: 1440 – 4
- 36 Eberhard BA. Drew JH. *Perhaps vigintiphobia should only apply to infants with Rhesus erythroblastosis. J. Paediatr Child Health* 1994; 30 (4): 341 – 4
- 37 Rubboli G. Ronchi F: Cecchi P. *A neurophysiological study in children and adolescents with Crigler – Najjar syndrome type I. Neuropediatrics* 1997; 28 (5): 281 – 6
- 38 Shevell MI. Majnemer A. Schiff D. *Neurologic perspectives of Crigler – Najjar syndrome type 1. J Child Neurology.* 1998; 13 (6): 265 – 9
- 39 Foley J. *The athetoid syndrome. A review of a personal series. J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 1983; 46 (4): 289 – 98
- 40 Anne M. Connolly MD. *Características Clínicas de la encefalopatía por hiperbilirrubinemia. Clin Perinatol.* 1990; 17 : 385 – 393
- 41 Armas Ramos H. Hernandez Gonzalez R. Monserrat Gili JR. *Neurosensory defects secondary to neonatal hyperbilirubinemia. Ann Pediatr (Esp)* 1989;30 (3): 166- 70

- 42 Shusterman S. Palmert MR. A 2.5 – month- old girl with hyperbilirubinemia, hypoglycemia, and blindness. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8 (4): 411- 6
- 43 Thomas B. Newman, MD. Neonatal hyperbilirubinemia and long – term Outcome: Another Look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993; 92 :651- 657
- 44 Sykes. Maisels, MB. Valoraciones de bilirubina en el laboratorio. *Clin Perinatol* 1990; 17: 411-430
- 45 Doumas BT. Kwot – Cheung PP. Candidate reference method for determination of total bilirubin in serum: Development and validation. *Clin Chem* 1985; 31: 1779 – 1789
- 46 Doumas BT. Perry B. Jendrzejezak B, et al: Measurement of direct bilirubin by use of bilirubin oxidase. *Clin Chem* 1987; 33: 1349 – 1353
- 47 Doumas BT, WuTW. Poon KCP. Chemical nature of a synthetic bilirubin conjugate and its reactivities in the total and direct reactions by the Jendrassik – Grof method. *Clin Chem* 1985; 31: 1677 – 1682
- 48 Rosenthal Henton D. Felber S. Distribution of serum bilirun conjugates in pediatric hepatobiliary diseases. *J: Pediatr* 1987; 110: 201 – 205
- 49 Rosenthal P. The laboratory method as a variable in diagnosis of hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1987; 141 : 1066 – 1068
- 50 Ou CN. Frawley VL. Investigation in the use of the Du Pont neonatal bilirun method for the determination of bilirun in neonates. *Clin Chem* .1983;29: 1221
- 51 Levine RL. Fredericks WR. Rapaport SI. Entry of bilirubin into the lorain due to opening of the blood – braind barrier. *Pediatrics*. 1982; 69: 255 – 259

- 52 Schumacher RE. Thornbery JM. Gutcher GR. *Transcutaneous bilirubinometry: a comparason of old and new methods. Pediatrics* 1985; 76: 10 – 4
- 53 Newman TB. Maisels MJ. *Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. Pediatrics* 1992; 89 : 809 – 18
- 54 Smith D. Inguillo D. Martin D. Vreman HJ. Cohen RS. Stevenson DK. *Use of noninvasive test to predict significant jaundice in full – term infants: preliminary studies. Pediatrics* 1985; 75: 278 – 80
- 55 Onks D. Silverman L. Robertson A. *Effect of melani, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. Acta Paediatr* 1993; 82: 19 – 22
- 56 A Knudsen. *Prediction and non – invasive assessment of neonatal jaundice in the term healthy newborn infant. Acta Paediatr* 1996; 85: 393 – 7
- 57 Carbonell Estrany X. Botet Mussons F. Figueras Aloy J. *Hyperbilirubinemia in full – term newborns. Predictive factors. An Esp. de Pediatria* 1999; 50 : 389 – 92
- 58 Dai J. Parry DM. Krahn J. *Transcutaneous Bilirubinometry: Its role in the assessment of neonatal jaundice. Clinical Biochemistry* 1997; 30 (1): 1 –9
- 59 Tayaba R. Gribetz D. Gribetz I. *Nonivasive estimation of serum bilirubin. Pediatrics* 1998; 102: E28
- 60 Agrawal VK. Shukla R. Misra PK. Kapoor RK. Malik GK. *Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia. Indian Pediatr.* 1998; 35 : 513 – 8
- 61 Bhandari V. Narang A. Mann SB. Raghunathan M. *Brain stem electric response audiometry in neonates with hyperbilirubinemia. Indian J. Pediatr* 1993; 60: 409 –

- 62 Betty R. Vohr. *Nuevos procedimientos en la valoración de los riesgos de la hiperbilirrubinemia. Clin Pediatric. 1990;17: 305 –318*
- 63 Lester BM. *A biosocial model of infant crying. Advances in Infant Research. New York, Academic Press, 1984*
- 64 Lester BM. *Developmental outcome prediction from acoustic cry analysis in term and preterm infants. Pediatrics 1987; 80: 529 – 534*
- 65 Callahan EW. Thaler MM. Karon M. *Phototherapy of severe unconjugated hyperbilirubinemia: Formation and removal of labeled bilirubin derivatives. Pediatrics 1970; 46 : 841 - 848*
- 66 Bonnett R, Buckley DG. Hamzetash D. *Photobilirubin: II. Biochem J 1984; 219: 1053 – 1056.*
- 67 Bonnett R. Ioannou S. *Phototherapy and the chemistry of bilirubin . Molec Asp Med 1987; 9 : 457 – 471*
- 68 Ennever JF. Costarino AT. Polin RA. *Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. J. Clin Invest 1987; 79 : 1674 – 78*
- 69 Ennever JF. Knox I. Denne SC. *Phototherapy for neonatal jaundice. In vivo clearance of bilirubin photoproducts. Pediatr Res 1985; 19 : 205 – 208*
- 70 Ennever JF. Knox I. Speck WT. *Differences in bilirubin isomer composition in infants treated with green and white light phototherapy. J. Pediatr 1986; 109: 119 – 122*
- 71 Ennever JF. McDonagh AF. and Speck WT. *Phototherapy for neonatal jaundice : Optimal wavelengths of light sources. J. Pediatr 1983 ; 103 : 295 – 299*

- 72 Costarino AT, Ennever JF, Baumgart S. The effect of spectral distribution on the isomerization of bilirubin in vivo. *J. Pediatr* 1985; 107 : 125- 128
- 73 T. Valaes., C. Koliopoulos.; A. Koltsidopoulos: The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: comparison of historical cohorts. *Act. Paediatr* 1996; 85: 273 – 276.
- 74 Tan KL. Efficacy of " high – intensity " blue – light and " standard " daylight phototherapy for non – haemolytic hyperbilirubinemia. *Act. Paediatri* 1992; 81 : 870 – 4
- 75 McDonagh AF, Palma LA, Trull FR. Phototherapy for neonatal jaundice. *Biochem J.* 1990; 13 : 273 – 282
- 76 Onishi S. Miura I. Isobe K. Structure and thermal interconversion of cyclobilirubin Ixa. *Biochem J* 1986; 218 : 667 – 676
- 77 Kaplan M. Muraca. Hammerman C. Vilei M. Unconjugated and conjugated bilirubin pigments during perinatal development. V Effect of phototherapy on serum conjugated bilirubin in hyperbilirubinemic neonates . *Biology of the Neonate* 1998; 73 (3): 155-60
- 78 Myara A. Sender A. Valette V. Rostoker C. Paumier D. Capoulade C. Early changes in cutaneous bilirubin and serum bilirubin isomers during intensive phototherapy of jaundiced neonates with blue and gree light. *Biology of the Neonate* 1997; 71 (2): 75 – 82
- 79 Gomella, M.D. *Hiperbilirubinemia 3ª* . Ed. pp 399 – 414
- 80 KL Tan. Decreased response to phototherapy for neonatal jaundice in breast – fed infants. *Arch. Pediatr Adoles. Med.* 1998; 152 (12): 1187 – 90

- 81 TWR Hansen. *Acute management of extreme neonatal jaundice - the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. Acta Paediatr* 1997; 86 : 843 – 6
- 82 KL Tan. *Phototherapy for neonatal jaundice. Acta Paediatr* 1996; 85: 277 – 9
- 83 Donzelli GP. Moroni M. Pratesi S. Rapisardia G. Agati G. *Fibreoptic phototherapy in the management of jaundice in low birthweight neonates. Acta Paediatrica* 1996; 85 (3): 366 –70
- 84 K.L Tan. *Efficacy of Bidirectional Fiber – optic Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia. Paediatrics* 1997; 99: e 13
- 85 Bambauer R. el – SaadiR. Graf N. Jesberger HJ. Limbach HG. *Plasmapheresis in newborns with hyperbilirubinemia. Art. Organs* 1992; 16 (5): 472 – 6
- 86 Bhutani VK. Johnson L. Sivieri EM. *Predictive ability of a pre-discharge hour – especific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near – term newborns. Pediatrics* 199; 103 (1): 6 – 14
- 87 Rubaltelli FF. *Current drug treatment options in neonatal hyperbilirrubinaemia and the prevention of kernicterus. Drugs* 1998; 56 (1): 23 – 30
- 88 Cooke, R W I. *New Approach to prevention of kernicterus. Lancet* 1999;353 (9167) : 1814 – 1815