



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

T 107 11237



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

*Reflexión: Estudio Comparativo en Dos Grupos
de Niños de Diferente Período
(1978-1988 y 1989-2000)
en el Hospital Infantil del Estado de Sonora*

TESIS

Que presenta para obtener el Título de la Especialidad en
Pediatría Médica

Presenta:

Dra. Edna Guadalupe Gil Parra

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HERMOSILLO, SONORA, NOVIEMBRE DEL 2003



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***Kerniterus. Estudio Comparativo en dos Grupos de Niños con
Autopsia de Diferentes Periodos
1978 - 1988 y 1989 - 2000
Hospital Infantil del Estado de Sonora***




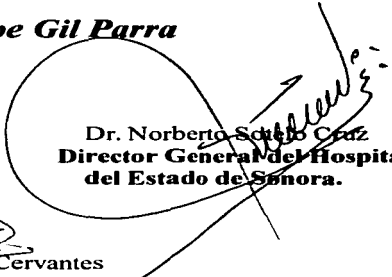
T E S I S

**Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatria Médica**

Presenta:

Dra. Edna Guadalupe Gil Parra


Dr. Ramiro García Álvarez
Profesor Titular y Director de
Enseñanza, Capacitación e Investigación


Dr. Norberto Solís Cruz
Director General del Hospital
del Estado de Sonora.


Dr. Guillermo López Cervantes
ASESOR

Hermosillo, Sonora, Febrero del 2000.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A mis seres queridos.

Porque nunca habrá nada que
haga que los ame menos o
que los ame más.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

KERNICTERUS. ESTUDIO COMPARATIVO EN DOS GRUPOS DE NIÑOS DE DIFERENTE PERIODO (1978-1988 Y 1989-2000) EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA (HIES).

OBJETIVO. Conocer datos estadísticos sobre kernicterus, presentados en los últimos 11 años y comparar estos resultados con década previa en el HIES, esperando que dicho padecimiento haya disminuido en su incidencia.

MATERIAL Y METODOS. Durante el periodo 1989-2000, se encontraron 18 casos con el diagnóstico de kernicterus en el departamento de patología del HIES. Los expedientes clínicos respectivos se utilizaron para obtener variables relacionadas con antecedentes, motivo de ingreso, evolución y tratamiento. Datos anotados en una hoja de recolección de datos. Se comparó las diferentes variables encontradas con un trabajo previo de kernicterus (León, periodo 1978-1988).

RESULTADOS. Se encontraron 17 casos de kernicterus durante 1978-1988 y 18 casos de 1989-2000. El promedio de casos con kernicterus por autopsias realizadas fue similar en ambos grupos 1.7 vs. 1.6. Pero en relación con los egresos del departamento de neonatología para el primer grupo fue de 14.6 mientras que para el segundo fue de 6.7. En relación al uso de fenobarbital hubo diferencia para el primer grupo de 12 % y para el segundo de 45 %. Respecto a los factores predisponentes; septicemia, prematurez, sexo masculino, niveles de bilirrubina indirecta, así como el manejo de fototerapia, exanguinotransfusión y la localización anatómica de la bilirrubina en el sistema nervioso central, no hubo diferencias trascendentales entre ambos grupos.

CONCLUSIONES . La incidencia de kernicterus disminuyó notoriamente de una década a otra, posiblemente por el manejo intensivo del recién nacido desde el momento del nacimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS

INTRODUCCIÓN.

La coloración amarillenta de la piel y conjuntivas causada por la fijación de la bilirrubina al tejido subcutáneo o ictericia ha sido descrita a través de los siglos, pero la descripción científica y su estudio se inicio a finales del siglo XVIII. En 1785 Jean Baptiste Timote Baumes describió en la universidad de Paris el curso clínico de 10 infantes con ictericia.

En 1847 Jaques Hervieux describió la coloración amarillenta de los ganglios basales, en 31 de 44 autopsias.

Johannes Orth asistente de Virchow en Berlín en 1875 identifico cristales de pigmento biliar en los ganglios basales, tercer ventrículo, hipocampo y cerebelo, en un neonato de dos días de vida, pero el termino “ kernicterus” (del alemán KERN- núcleo y del latín ICTERUS- amarillo) fue empleado hasta 1903 por Schmorl. (10, 20).

La ictericia es frecuente en el recién nacido y aun mas en aquellos de menor edad gestacional. El 80 % de los recién nacidos presentan este signo en los primeros siete días de vida. Las concentraciones sericas de bilirrubinas aun las determinaciones inferiores a las tradicionalmente estimadas como de riesgo (20 mg-100 ml) pueden ocasionar kernicterus, esto es la fijación de bilirrubina en el sistema nervioso central.(20).

El mecanismo por el cual la bilirrubina penetra al cerebro y daña ciertos grupos de neuronas, no es bien conocido. Estudios bioquímicos y de microscopia electrónica han demostrado anomalías graves en las mitocondrias de neuronas de núcleos ictericos con alteración del proceso de fosforilación oxidativa.

En material de autopsia el líquido cefalorraquídeo, las meninges, la región hipocampal, el vermis y el floculo del cerebelo pueden tener coloración amarillenta.

Microscópicamente las neuronas afectadas están amarillentas, picnoticas y fusiformes, con pérdida de los corpúsculos de Nissl, el pigmento extracelular ocupa el sitio de las neuronas perdidas.

El kernicterus corresponde a la fase aguda de encefalopatía bilirrubinica y desaparece al final de la primera semana de vida extrauterina. La encefalopatía bilirrubinica se reserva para definir dos condiciones temporalmente diferentes: la primera referida a un síndrome agudo de estupor, hipertonia y fiebre en un recién nacido con hiperbilirrubinemia y la segunda a un síndrome crónico de secuelas neurológicas observado después de una hiperbilirrubinemia manifiesta que incluye atetosis, alteración de la mirada conjugada e hipoacusia neurosensorial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No se dispone de datos fiables sobre la frecuencia del síndrome clínico, debido a su amplia gama de manifestaciones. Los signos neurológicos manifiestos tienen un pronóstico sombrío; el 75% o más mueren y el 80 % de los supervivientes afectados presentan coreoatetosis bilateral.

El presente con la intención de conocer datos estadísticos sobre kernicterus en el Hospital Infantil Del Estado de Sonora. Ante la posibilidad de conocer las diferencias de frecuencia y prevaencia presentados en los últimos once años comparativamente a década previa en institución mencionada.

EPIDEMIOLOGIA.

En la literatura internacional se puede observar que el porcentaje de casos con kernicterus es variable; Yeo, Kim Liam encontro en autopsias de 128 infantes un 4 % de kernicterus, Charles E. Ablfors en 181 neonatos detecto 13 % con kernicterus, Thomas Newman dos casos promedio al año, mientras que Silverman encontró un 1.5 % en 190 neonatos y Diamon en 5.1 % (3, 7, 10). En el Hospital Infantil del Estado de Sonora el Dr. León en su tesis profesional obtuvo 4.8 % de kernicterus.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se llevo a cabo la revisión de la tesis recepcional para obtener el titulo de pediatria del Dr. León que comprendió el periodo de 1978 – 1988 , cubriendo 128 meses y donde se revisaron 1061 autopsias, así como los protocolos de 828 autopsias del servicio de Patología del Hospital Infantil Del Estado de Sonora que comprendieron un total de 131 meses, del periodo de enero de 1989 a diciembre del año 2000, con la finalidad de encontrar el diagnostico anatomohistologico de kernicterus.

Se detectaron 18 casos con el diagnostico de kernicterus.

Retrospectivamente se estudiaron los expedientes clínicos buscando las siguientes variables: sexo, edad gestacional, motivo de ingreso, días de vida extrauterina, peso, antecedentes obstétricos, datos de laboratorio como biometría hematica, niveles de bilirrubinas al ingreso y controles, cifras de reticulocitos, enfermedades asociadas o intercurrentes y en la autopsia, localización del pigmento en el sistema nervioso central y algunos aspectos histológicos mas sobresalientes. Todo esto en una hoja de recolección de datos. Comparando los resultados obtenidos con los del Dr. León en su tesis sobre kernicterus.

Siendo un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional.

RESULTADOS

KERNICTERUS

COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES PROMEDIO ANUAL DE AUTOPSIAS

PERIODO	AUTOPSIAS X AÑO	AUTOPSIAS DE NEONATOS X AL AÑO	CASOS X DE KERNICTE- RUS	EGRESOS DE NEONATOS	X DE KERNICTE- RUS/EGRE- SOS
1978 - 1988	106	36.4	1.7	250	14.6
1989 - 2000	75	33.5	1.6	501	6.7

Durante 1978-1988, el promedio de autopsias por año de 106, mientras que en el período de 1989-2000 el número fue de 75. Representando un promedio de autopsia en neonatos de 36.4 y 33.5 respectivamente, significando un promedio de casos de kernicterus por año de 1.7 en el primer período y de 1.6 en el segundo período.

En relación con los egresos del servicio de neonatología para el primer grupo fue de 14.6, mientras que para el segundo fue de 6.7.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**KERNICTERUS
COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES
DISTRIBUCION POR SEXO**

SEXO	1978- 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%
MASCULINO	12	70.5	12	66.6
FEMENINO	5	29.5	6	33.3

En los dos periodos del sexo predominante fue el masculino representado en un 70.5% de 1978-1988 y un 66.6% de 1989-2000.

TFCIS CON
FALLA DE ORIGEN

**KERNICTERUS
COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES
SEGÚN MADUREZ NEONATAL**

MADUREZ	1978 - 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%
PRETERMINO	12	70.5	12	66.6
TERMINO	5	29.5	6	33.3

En los casos de kernicterus encontrados la valoración de la madurez fue similar en los dos grupos siendo de 70.5% de 1978-1988 y de 66.6% de 1989-2000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS
COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL NIES
NEONATOS PRETERMINO SEGÚN EDAD GESTACIONAL

EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS	1978 - 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%
27 - 29	2	16.6	3	25
30 - 32	3	25	4	33.3
33 -35	7	58.3	5	41.6

Los casos de kernicterus que se presentaron en nonatos preterminos fueron mas frecuentes entre las 32 y 35 semanas de gestacion .
 Con diferencias entre los dos periodos en numero de casos en la semana 34 ya que de 1978-1988 se encontraron 3 casos representando un 25% siendo este el mayor porcentaje, mientras que de 1989-2000 a esta semana de edad gestacional correspondio el 8.3%, y el mayor numero de casos en este periodo fue de 2, con un 16.6% siendo igual de la semana 32 a la 35.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS
COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES
SEGÚN PESO AL NACER

PESO EN GRAMOS	1978 - 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%
500 - 1000	0	0	1	5.5
1001 - 1500	3	17.6	4	22.2
1501 - 2000	7	41.1	4	22.2
2001 - 2500	2	11.7	5	27.7
2501 - 3000	3	17.6	3	16.6
+ DE 3000	2	11.7	1	5.5

Los casos de kernicterus se presentaron en neonatos con peso que vario de 500 gr. a mas de 3000 gr.

Encontrandose la predominancia de peso entre 1501-2000 gr. De 1978-1988 con un 41.1%, mientras que en el segundo periodo el peso entre 2001-2500 gr. Resulto el mayor con 27.7%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS
COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES
SEGÚN MOTIVO DE INGRESO

MOTIVO DE INGRESO	1978 - 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%
PREMATUREZ	9	52.9	9	50
ICTERICIA	3	17.6	4	22.2
SX DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	1	5.8	3	16.6
APNEA	1	5.8	3	16.6
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO ALTO Y BAJO	1	5.8	1	5.5
HERNIA DE BOCHDALEK	1	5.8	1	5.5
DIARREA	1	5.8	0	0

Respecto al motivo de ingreso en los dos periodos predomino la prematurez siendo de 52.9% de 1978-1988 y de 50% de 1989-2000, seguidos por ictericia con un 17.6% y 22.2% en el primer y segundo periodo respectivamente, ademas del sindrome de dificultad respiratoria representado por 5.8% de 1978-1988 y por 16.6% de 1989'2000 presentandose en menor grado otras causas como apnea, sangrado de tubo digestivo

KERNICTERUS

COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES

CIFRAS SERICAS DE BILIRRUBINA INDIRECTA

BILIRRUBINA INDIRECTA (MG/100ML)	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
0-15	11	69	10	59
16-25	4	25	5	29.4
26 Y +	1	6.2	2	11.7

Se practico examen de bilirrubina indirecta en los dos grupos, encontrando cifras maximas frecuentes en 5 y 7 casos respectivamente mismas que oscilaron entre 16 y 30 mg%, siendo en el periodo de 1978-1988 las cifras de bilirrubina indirecta de 11-15 mg la mayoría con un 43.7%, mientras que de 1989-2000 el porcentaje fue el mismo dentro de las cifras 0-10 y 11-15 mg con 29.4% en cada caso lo que representa una menor proporción respecto al primer grupo .

La bilirrubina indirecta minima en el primer periodo fue de 2.7 mg/100 ml en un paciente a termino con hernia de Bochdalek asociada, mientras que en el segundo periodo la cifra minima de bilirrubina indirecta fue de 4.8 ml/100 ml en un paciente de termino con incompatibilidad a Rh.

En el periodo de 1978-1988 se encontro bilirrubina indirecta de 0-15 ml/100 ml en 11 pacientes siendo 10 preterminos y uno de termino, mientras que en el segundo periodo se presentaron 10 pacientes con esta cifra de bilirrubina indirecta en 8 pretermino y dos de termino.

En los dos periodos no se realizo examen de bilirrubinas en un caso por presentarse uno anicterico (en el primer periodo) y otro por falta de muestra (en el segundo periodo).

**KERNICTERUS
COMPARACIÓN DE DOS PERIODOS EN EL HIES
MANEJO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA**

MANEJO	1978 - 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%
FOTOTERAPIA	15	88.2	12	67
EXANGUINOTRANSFUSION	6	35.2	7	39
FENOBARBITAL	2	11.7	8	44.4

En cuanto al tratamiento empleado en el control de la hiperbilirrubinemia, en los dos periodos predomino la fototerapia, con 88.2% durante 1978-1988 y 67% de 1989-2000 seguidos por la exanguinotransfusión encontrado en el primer periodo en 35.2% y en el segundo periodo en 38.8%, encontrando una diferencia significativa en el uso de fenobarbital con 44.4% y 11.7% en el segundo y primer periodo respectivamente.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****CIFRAS DE HEMOGLOBINA AL INGRESO**

HEMOGLOBINA g%	INGRESO			
	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
0-5	0	0	0	0
6-10	3	18	1	5.5
11-15	4	24	6	33.3
16-20	7	41.1	10	56
21-25	3	18	1	6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****CIFRAS DE HEMOGLOBINA FINALES**

HEMOGLOBINA gr%	FINALES			
	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
0-5	1	5.8	0	0
6-10	7	41.1	8	44.4
11-15	6	35.2	5	28
16-20	1	5.8	3	17
21-25	2	11.1	2	11.1

Referente a las cifras de hemoglobina al ingreso y finales se observo la misma situacion en los dos periodos en cuanto a la cifra predominante, siendo en el periodo de 1978-1988 once casos de hemoglobina entre 11 y 20 mg/100 ml (65%) y de 1989-2000 fueron 16 casos (89%). En el primer periodo se dieron 3 casos con hemoglobina menor a 10 gr/100 y tres con cifra mayor a 20 gr/100, en tanto que en el segundo periodo fue un caso para cada cifra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****CIFRAS DE HEMATOCRITO AL INGRESO**

HEMATOCRITO	INGRESO			
	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
0-15	0		0	0
16-30	2		12	6
31-45	2		5	28
45-60	10		12	67
61-75	3		0	0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****CIFRAS DE HEMATOCRITO FINALES**

HEMATOCRITO	FINALES			
	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
0-15	1	9	0	0
16-30	5	22.4	5	28
31-45	7	41.1	6	33.3
45-60	2	12	6	33.3
61-75	2	12	1	6

En el periodo de 1978-1988 diez casos presentaron hematocrito entre 46 y 60 gr% y en el segundo periodo fueron 12 casos con estas cifras. Cuatro casos entre 16 y 45 gr% en el primer periodo y 6 casos en el segundo periodo, fueron 3 casos con cifras mayores a 61 gr% (17.6%) en el primer periodo y ninguno en el segundo con dichas cifras.

Las determinaciones finales de hematocrito y hemoglobina presentaron disminucion de sus cifras con respecto a las de su ingreso en los dos periodos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****CIFRAS DE RETICULOCITOS AL INGRESO**

RETICULOCITOS%	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
0-9	0	0	1	8.3
1-1.9	2	20	1	8.3
2-2.9	1	10	2	17
3-3.9	2	20	2	17
4-4.9	3	30	2	17
5-5.9	1	10	1	8.3
6 Y +	1	10	3	25

En lo que respecta a la cuenta reticulocitaria esta se tomo en 10 pacientes en el periodo de 1978-1988 y en 12 pacientes en el periodo de 1989-2000. En el primer periodo 3 casos presentaron valores normales (30%) y en el segundo periodo 4 casos (33.2%), siete casos presentaron cifras por arriba de lo normal (70%) en el primer grupo, mientras que en el segundo grupo fueron 8 casos (67%). Presentando mayor porcentaje de 1978-1988 con 30% el grupo de reticulocitos de 4-4.9 gr%, en tanto que de 1989-2000 predominaron con 25% los reticulocitos de 6 gr%.

En el primer periodo las cifras mayores fueron de 12.1 gr% encontrado en un caso de incompatibilidad a Rh, mientras que en el segundo periodo la mayor cifra mostro 13 gr% en un neonato pretermino con trauma obstetrico.

KERNICTERUS

COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES EDAD DE PRESENTACION DE LA ICTERICIA Y SIGNOS NEUROLOGICOS

HORAS DE VIDA	ICTERICIA				SIGNOS NEUROLOGICOS			
	1978 - 1988		1989 - 2000		1978 - 1988		1989 - 2000	
	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%	CASOS	%
0 - 24	7	43.7	6	33.3	8	47	4	22
25 - 48	7	43.7	3	16.6	5	29.4	4	22
49 - 72	1	6.25	5	27.7	3	17.6	5	27.7
73 Y +	1	6.25	4	22.2	1	5.8	5	27.7

Referente a la edad de presentacion de la ictericia esta se manifesto en mayor e igual porcentaje de las 0 horas a las 48 horas de vida € en el primer periodo con 43.7%, mientras que de 1989-2000 el porcentaje fue menor en estas horas de vida, siendo de 33.3% de las 0-24 horas y de 16.6% de las 25-48 horas de vida, ante lo que en el segundo periodo el mayor porcentaje de presentacion de la ictericia se encontro despues de las 49 horas de vida representado por 49.9%, contra un 12.5% del primer periodo.

En cuanto a las alteraciones neurologicas en el primer periodo se manifestaron en mayor proporcion en las primeras 48 horas de vida mientras que en el segundo periodo se presentaron despues de las 48 horas, con 76.4% y 55.4% respectivamente.

En el periodo de 1978-1988 se presento un caso anicterico donde no se realizaron niveles de bilirrubinas.

KERNICTERUS
COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES
SIGNOLOGIA NEUROLOGICA

SIGNOS	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
HIPORREACTIVO	2	11.7	9	50
MORO	5	29.4	7	38.8
SUCCION	6	35.2	6	33.3
HIPORREFLEXIA	2	11.7	6	33.3
APNEA	2	11.7	5	27.7
PRENSION	4	23.5	4	22.2
MOVIMIENTOS TONICO-CLONICOS	4	23.5	3	16.6
BUSQUEDA	4	23.5	3	16.6
DEGLUCION	4	23.5	1	5.5
CHUPETEO	3	17.6	1	5.5
ARREFLEXIA	2	11.7	1	5.5
LLANTO DEBIL	2	11.7	1	5.5
HIPERREFLEXIA	1	5.8	1	5.5
ESPASMO MUSCULAR	1	5.8	1	5.5

Con respecto a las principales alteraciones neurologicas se observo que estas correspondieron en los dos periodos a los reflejos primitivos, siendo mas frecuentes en los pacientes pretermino. Otras alteraciones neurologicas se presentaron como la hiporreactividad en 50% en el segundo periodo y 11.7% en el primer periodo, predominando la succion de 1978-1988 con 35.2%, mientras que en periodo de 1989-2000 predomino la hiporreactividad como se menciona, presentandose otras alteraciones en menor grado no habiendo diferencias significativas entre los grupos.

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****LOCALIZACION ANATOMICA DEL PIGMENTO**

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	1978-1988		1989-2000	
	CASOS	%	CASOS	%
PROSENCEFALO				
Nucleos basales	16	94	18	100
Hipocampo	6	35.2	8	44.4
MESENCEFALO	4	24	6	33.3
ROMBENCEFALO				
Bulbo raquideo	2	12	2	11.1
Cerebelo	4	24	4	22.2

Con la localizacion anatomica histopatologica del pigmento amarillo se comprobo en los dos periodos que las estructuras mas afectadas son los nucleos basales, encontrandose en 16 de los 17 casos en el primer periodo y en los 18 del segundo periodo, hipocampo en 6 y 8 casos respectivamente, mesencefalos en 4 y 6, presentandose en rombencefalo igual numero de casos en los dos periodos siendo dos casos en bulbo raquideo y cuatro en cerebelo.

Respecto a la localizacion anatomica del pigmento segun la madurez de los recién nacidos se encontro predominando en los pretermino en los dos periodos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

KERNICTERUS**COMPARACION DE DOS PERIODOS EN EL HIES****HALLAZGOS DE AUTOPSIA**

HALLAZGOS	1978-1988 CASOS	1989-2000 CASOS
HEMORRAGIAS MULTIPLES	17	18
ERITROPOYESIS	13	2
COLESTASIS HEPATICA	8	3
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	8	1
HEPATITIS BACTERIANA	7	5
ONFALITIS	7	3
MENINGITIS	5	2
HEMORRAGIA INTRACRANEANA	5	4
ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA	4	4
NECROSIS TUBULAR	3	3
NEFROSIS COLEMICA	2	1
BRONCONEUMONIA	2	6
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	2	3
NECROSIS PAPILAR	1	1
MALFORMACIONES	4	3

Dentro de los hallazgos de autopsia estos fueron similares en los dos periodos donde destacaron los procesos de hemorragias multiples focales presentadas en organos como: pulmones, suprarrenales, corazon, timo, aparato digestivo pancreas, laringe, diafragma, vejiga, higado, bazo, aparato reproductor, detectados en el 100% de los casos en los dos periodos, con similares resultados en cuanto a la frecuencia de presentacion de otras alteraciones como hemorragia intracraneana hepatitis bacteriana, enfermedad de membrana hialina, necrosis tubular, existiendo un repunte en caso de bronconeumonia en el segundo periodo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

El porcentaje de casos con kernicterus detectados en autopsias de recién nacidos es variable , dependiendo de la serie que se trate, por ejemplo; Yeo, Kim Liam en su estudio de 128 infantes el porcentaje de kernicterus encontrado a la autopsia fue de 4% (3); Newman en 51387 neonatos con hiperbilirrubinemia por arriba de 25 mg no detecto casos con kernicterus; mientras que Charles E. Ablfors en 181 neonatos detecto 13% con kernicterus (6); Thomas B. Newman en su estudio de dos décadas encontró 41 casos de kernicterus representando en 2 casos en promedio por año(7); León J. En su tesis profesional que comprendió estudio de 10 años encontró 17 casos (4.6%) de kernicterus en 364 autopsias de neonatos; Wiliam A. Silverman encontró kernicterus en 1.5% en su estudio de 190 neonatos, mientras que Diamon en 1.5%.

En el presente estudio se obtuvo el 4.8% de kernicterus en autopsias de 369 neonatos, porcentaje encontrado dentro del rango bibliográfico.

Con respecto a la edad gestacional de los casos en este estudio, se observo que el 66.6% correspondió a neonatos pretermino, con edad gestacional que oscilo entre las 27 y 36 semanas, lo que es congruente con lo encontrado en la literatura, siendo preciso mencionar que la causa de muerte en los neonatos

con kernicterus fue multifactorial, pues se encontraron en estas edades mayor numero de factores asociados que favorecen el incremento de la bilirrubina indirecta, así como su paso a través de la barrera hematoencefalica.(1,2,3,12,13)

Se ha encontrado por varios autores la importancia del peso al nacer, así como el trofismo. En esta serie se observo que 14 casos de los neonatos estudiados (77.9%) presentaron peso igual o menor a 2500 gr., lo que difiere en lo descrito en otras series incluyendo la tesis de la década comparada (1, 2, 3, 4, 12) donde el peso en mayor porcentaje es menor de 2000 gr., llamando la atención que no hubo diferencias significativas en cuanto a su trofismo pues en todas las series predominaron los eutróficos.

Ante lo anterior se comprobó que la prematuridad (50%) sigue siendo el principal motivo de ingreso hospitalario, habiendo presentado el 77.7% de estos patología respiratoria agregada, lo cual no difiere de lo encontrado en otras series (1,2,3,4,12, 13).

La revisión bibliografica realizada respecto a los factores predisponentes en la aparición de kernicterus como son ; septicemia, prematuridad, acidosis , hipoxia hemólisis, trauma obstétrico y medicamentos (oxitocina) (1,2,3,4,12,13,14) concuerda con los datos registrados en el presente estudio.

En los dos periodos de este estudio sobresalió de forma importante la septicemia, la cual produce menor capacidad de fijación de la bilirrubina a la albúmina con una mayor susceptibilidad celular a la toxicidad de la bilirrubina. La septicemia estuvo presente en su mayoría en prematuros en los dos periodos, esto al igual que la asfixia y la acidosis, favorecen la menor capacidad de fijación de la albúmina y aumentan la susceptibilidad a la toxicidad de la bilirrubina. Mientras que la hipoglicemia, hipotermia e hipoxemia propician la elevación de los ácidos grasos libres e iones de hidrógeno, los cuales desplazan a la bilirrubina de la albúmina, favoreciendo el incremento de la bilirrubina libre, la que presenta acceso al cerebro por ser lipofílica. Los ácidos grasos pueden formar complejos con la bilirrubina indirecta y generar cargadores que la lleven al sistema nervioso central lo que aumenta si la capacidad de unión a la albúmina esta disminuida esta disminuida o la concentración de bilirrubina excede el valor normal. Este mecanismo teóricamente puede ocurrir en presencia de ácidos grasos elevados y niveles bajos de bilirrubina indirecta, lo que podría explicar la presencia de kernicterus en prematuros con estas condiciones. La mayoría de las ocasiones niveles de bilirrubina libre por arriba de 20 mg/100 ml estarán asociados a encefalopatía hiperbilirrubinica (1, 2 4, 5,11,13).

La bilirrubina también puede entrar al cerebro unida a la albúmina, sin un concomitante incremento de los niveles de bilirrubina libre. Esto pasa cuando la barrera hematoencefalica esta dañada como ocurre en la hiperosmolaridad y la hipercarbia (8), la asfixia y la hipertensión y es posible que la hipertermia y la septicemia tengan efectos similares.

La acidosis metabólica (1 , 13)que se documento en este estudio con 5 casos en el primer periodo y siete en el segundo parece incrementar en los infantes la susceptibilidad al deterioro por la hiperbilirrubinemia, el suero de los recién nacidos con esta condición contiene concentraciones mas altas de moléculas competidoras con los lugares de unión de la bilirrubina en la albúmina (ácidos grasos libres e iones hidrógeno) aumentando el riesgo de deterioro por la hiperbilirrubinemia.

El uso de medicamentos como oxitocina, sulfisoxazol , ceftriaxona, aspirina, alcohol benzilico aumentan la susceptibilidad a la ictericia nuclear (1,4,6,13). En los casos de esta serie solo se encontró uso de oxitocina siendo de menor frecuencia en el segundo periodo de estudio (1989-2000) con tres casos en tanto que en el primer periodo fueron 5 casos. Se desconoce el mecanismo de aumento de bilirrubina serica con el uso de oxitocina pero lo relacionan con signos de hemólisis, hematocrito bajo, aumento de la bilirrubina plasmática, disminución de la haptoglobina y aumento de la

actividad de la LDH en comparación con los recién nacidos de parto normal (11). Lo que si esta bien establecido es que el sulfisoxazol, la ceftriaxona, la aspirina, el alcohol benzilico y acetazolamida compiten con los lugares de unión de la bilirrubina en la albúmina, las sulfamidas pueden causar hemólisis en caso de deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (5, 14).

Charles E. Ahlfors en su estudio encontró que el uso de sulfisoxazol aumenta al doble el riesgo de kernicterus aun con niveles de bilirrubina menores de 20 mg/dl . El céfalo hematoma, la hemorragia cerebral, pulmonar o cualquier hemorragia oculta, producto de trauma obstétrico, son capaces de aumentar la bilirrubina serica por lisis de los glóbulos rojos extravasculares (1,2,4,6,12). La incompatibilidad a Rh donde también hay hemólisis, se presento en los dos periodos de esta serie siendo de menor proporción durante el segundo periodo. La incidencia de incompatibilidad a Rh disminuyo dramáticamente con la introducción de la inmunoglobulina Rho(D).

Respecto a la edad de presentación de la ictericia y las alteraciones neurológicas se encontró que durante el primer periodo (1978-1988) predominaron durante las primeras 48 horas, ocurriendo contrariamente en el segundo periodo (1989-2000) que predominaron después de las 48 horas, coincidiendo esto ultimo con los estudios de Jasso (15).

Dentro de los datos neurológicos coinciden con los reportados en la literatura y son muy inespecíficos para hacer el diagnóstico de kernicterus de primera intención, ya que es difícil separar signos y síntomas puros de la patología de base de los efectos secundarios por la hiperbilirrubinemia. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la signología neurológica, lo más frecuentemente encontrado en el pretermino fue la alteración de los reflejos primitivos, mientras que en el de término se presentaron hiperreflexia, espasmos musculares, hipo reactividad, signos propios de la fase II del kernicterus y que no se encuentra en el pretermino debido a su inmadurez (3,4,5,11).

En lo concerniente a los niveles de bilirrubina indirecta presentados , no existieron diferencias entre los periodos comparados, ya que en ambos predominaron los niveles por debajo de 15mg/100 ml y en preterminos, coincidiendo con lo reportado en la literatura, donde se presentaron casos hasta con 6.4 mg/100 ml. Presentándose en el primer periodo niveles mínimos de bilirrubina indirecta de 2.7 mg y en el segundo de 4.8 mg, en pacientes de término y con patología asociada y niveles máximos de 30 y 39 mg/100 ml en primer y segundo periodo respectivamente, acercándose a lo encontrado en la literatura en infantes de término con niveles de más de 40 mg (41.5 mg) (12, 13). En todos los casos de las series fueron variables los niveles de bilirrubina

indirecta, predominando las cifras mínimas en preterminos y las máximas en neonatos de termino, siempre con factores de riesgo asociados, justificada esta situación ya que los pretermino presentan concentraciones sericas de albúmina menores, incrementado por factores asociados como ayuno, sepsis, acidosis, medicamentos (5). El mecanismo por el cual la bilirrubina produce daño neuronal es materia de especulación. Se ha postulado que la bilirrubina interfiere con la fosforilación oxidativa, respiración celular, síntesis de proteínas, metabolismo de la glucosa, o la disrupción de la barrera hematoencefalica debido a la anoxia-hipoxia las que destruyen el contenido enzimático tisular impidiendo la eliminación endógena de la bilirrubina una vez que ha entrado en la célula (11).

En este estudio se presento la sospecha clínica de kernicterus en un caso por periodos con niveles de bilirrubina indirecta menor de 15 mg/100 ml, mientras que fueron tres casos por periodo con sospecha clínica y bilirrubina indirecta mayor de 20 mg, donde sobresalió la presencia de isoimmunizacion siendo mas fácil de realizar el diagnostico ante lo evidente de su cuadro clínico, contrario a lo que sucede con niveles menores de bilirrubina indirecta donde el cuadro clínico puede pasar inadvertido por ser inespecifico y el agregado de otras entidades patológicas (2,11).

Referente al tratamiento utilizado resulto similar con lo publicado (2,3,7,9,10,,11,12,13,14). La fototerapia continua siendo el método mas utilizado en todas las series, seguido por la exanguinotransfusión durante 1978-1988 y por el fenobarbital de 1989 – 2000(11.7 vs. 44.4%).., lo que es de llamar la atención ya que esto no mostró resultados diferentes. La fototerapia actúa mediante tres mecanismos que se describen a continuación ; 1.- fotoisomerización geométrica de la bilirrubina (responsable de 80 % de la eliminación de este pigmento), donde sobreviene la isomerización E de la bilirrubina permitiendo la ionización de la molécula con la subsecuente formación de un pigmento polar, soluble y fácil de excretarse por la bilis.2.- Ciclización intramolecular con formación de isómeros estructurales dando como resultado la lumirrubina y es mas fácil de excretar. 3.- Oxidación, este es el mecanismo menos importante en el fotocatabolismo de la bilirrubina y consiste en una serie de reacciones de oxidación que dan como resultado la formación de biliverdina, dipirroles, monopirroles, etc los que se excretan fácilmente por el riñón o bilis. La exanguinotransfusión tiene como objetivo la corrección de la anemia, retirar de la sangre los anticuerpos adheridos a los eritrocitos (en el caso de enfermedad hemolítica por isoimmunización a Rh o a grupo sanguíneo) y así frenar la hemólisis, retira del plasma los anticuerpos maternos libres, saca de la circulación a la bilirrubina potencialmente toxica,

resultante de la destrucción de los eritrocitos y restaura el volumen plasmático. Respecto al uso de fenobarbital se encuentra clasificada dentro de las terapias en experimentación las que abarcan también al etanol, la cloroquina, antihistamínicos, heroína y clorofenotano que usados en animales de experimentación se ha observado que pueden inducir e incrementar la actividad de la glucoronil transferasa. Estas sustancias no son específicas para esta enzima sino que estimulan los sistemas hepáticos microsomales y sistemas enzimáticos hepáticos de las proteínas en general. Debido a que estos fármacos tiene efectos secundarios tóxicos no se utilizan de manera rutinaria en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal. Para el manejo de la hiperbilirrubinemia se han utilizado Sn y Zn-metaloporfirinas, que son análogos sintéticos del grupo heme y que inhiben la actividad de la hemo-oxidasa. El efecto secundario observado en un estudio clínico fue eritema leve transitorio. Tampoco se recomienda su uso de manera general.

En China se han utilizado algunas hiervas medicinales (Yin-chen o raíz oriental de Artemiza) para el manejo de la hiperbilirrubinemia en el neonato. En los reportes al respecto se acompaña el uso de hierbas con fototerapia, por lo que no hay un estudio comparativo entre los dos manejos. Se debe además considerar el potencial toxico de estas hierbas a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central.

Se ha utilizado también como tratamiento coadyuvante de la hiperbilirrubinemia la terapia por oxigenación hiperbarica, junto con el manejo tradicional, y se ha observado decremento de los niveles sericos de bilirrubinas hasta en 40% y mejor función de conjugación hepática después de tres a cuatro días de tratamiento; sin embargo tampoco es valorable ya que los estudios realizados no son comparativos ni tienen un grupo control, además de que la terapia hiperbarica es aplicada conjuntamente con la fototerapia.(14).

Inherente a los valores de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos, sus determinaciones son importantes ya que son orientadores de hemólisis e isoimmunizacion, siendo guía del manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos, en el caso de recién nacidos a termino sanos sin hemólisis con niveles de hasta 25 mg/dl pueden tratarse de manera conservadora, no así en el pretermino, son útiles por lo tanto para así decidir oportunamente la instalación de fototerapia o la realización de exanguinotransfusión. En este estudio encontramos que en los dos periodos comparados tanto la hemoglobina como las cifras de hematocrito y reticulocitos tuvieron tendencia a descender en todos los casos, manteniéndose cifras elevadas de retis en 16.6 y 44.7% en primer y segundo periodo respectivamente, lo que traduce una disminución importante de la hemopoyesis (11). Observándose también casos con valor debajo de lo normal sin diferencias en los periodos encontrándose 5

y 4 casos de 1978-1988 y 1989-2000 en forma respectiva.

La localización anatómica del pigmento amarillo a nivel del sistema nervioso central resulto similar con el periodo comparado y lo reportado en la literatura, siendo mas frecuente a nivel de núcleos basales y en recién nacidos pretermino, presentándose en menor proporción a nivel de hipocampo, mesencefalo, bulbo raquídeo y cerebelo.(5, 10,11,13,16).

Los hallazgos histológicos que con mayor frecuencia se encontraron asociados a pacientes con kernicterus no presentaron diferencias en ningún grupo, siendo manifestados en espongirosis, fragmentación nuclear, gránulos amarillos extracitoplasmicos, degeneración neural , pigmento amarillo intracitoplasmico, hipoxia neuronal, mineralizaciones perdida de sustancia Niss. La confirmación histológica de la toxicidad de la bilirrubina puede ser difícil de documentar, pero el daño neuronal y otros cambios microscópicos son hallados en forma característica en algunas áreas donde el pigmento puede ser identificado por bilirrubina.(11).

CONCLUSIONES

1. La incidencia de kernicterus en ambos periodos de estudio fue de 1.7 y 1.6 de casos promedio al año en primer y segundo periodo respectivamente.
2. El sexo masculino predomino en los dos periodos, con relación 2:1.
3. Predominaron los neonatos pretermino, con 70 % en el primer periodo y 66 % en el segundo periodo.
4. En ambos grupos coincidieron los factores predisponentes: septicemia, prematurez, hemólisis e hipoxia.
5. En la localización anatómica del pigmento a nivel del sistema nervioso central no mostró diferencias entre los dos grupos; en ambos grupos se encontró en los núcleos bási­ales al 100 %.
6. El antecedente de uso de fototerapia en ambos grupos fue mayor de 65 %, predominando en el primer grupo con el 88 % vs. 67 %.
7. El uso de fenobarbital fue mas frecuente en el segundo grupo (12 vs. 44).

- 8. La exanguinotransfusión es un método usado para la hiperbilirrubinemia en un 35% y 39 % en el primero y segundo grupo respectivamente.**
- 9. Se tuvo sospecha clínica de kernicterus en 23 % de los casos en los dos periodos.**
- 10. La incidencia de kernicterus disminuyó de una década a otra en relación con los egresos de neonatología (14.6 vs. 6.7)**

La toxicidad de la bilirrubina al fijarse a las células del sistema nervioso central ocasiona daño anatomopatológico conocido como kernicterus cuyas manifestaciones clínicas forman el cortejo clínico denominado encefalopatía bilirrubínica.

Es trascendental vigilar la evolución clínica de los neonatos con ictericia y tratarla oportunamente a fin de evitar complicaciones ulteriores, principalmente daño neurológico consecutivo al depósito de pigmentos bilirrubínicos, en núcleos cerebrales, aun con concentraciones séricas inferiores a las tradicionalmente estimadas como de riesgo (20 mg/ 100 ml), y considerar con el desarrollo de la neonatología se ha abatido la mortalidad de neonatos de muy bajo peso, preterminos y/o prematuros, esto da una nueva población con mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia y sus complicaciones.

Las concentraciones sericas de bilirrubinas no predicen por si solas la toxicidad sobre el sistema nervioso central, sobre todo en los pretermino con patología asociada y mientras no contemos con un indicador paraclinico del daño neurológico la conducta será prevenir y controlar factores de riesgo (asfixia, sepsis, hematomas, hipotermia, etc.) y el manejo temprano de hiperbilirrubinemia. En este rubro todavía no existen un consenso general con respecto al manejo de pacientes pretermino sanos o enfermo . Por lo que las investigaciones futuras deberán ser dirigidas a establecer las bases para la profilaxis de kernicterus.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sinclair J. A difference in Mortality Rate and Incidence of kernicterus Among Premature Infants Allotted to Two Prophylactic Antibacterial Regimens, by William A. Silverman. Pediatrics, 1998; 1 : 225-227.
- 2.- Melton K, Akinbi H. Strategies to reduce bilirubin induced complications. Neo J, 1999 ; 106 : 1 – 9.
- 3.- Yeo KL, Perlman M, Hao Y, Mullaney P. Outcomes of Extremely Premature Infants Related to Their Peak Serum Bilirubin concentrations and Exposure to Phototherapy. Pediatrics, 1998; 102: 1426-1431.
- 4.- Newman T, Xiong B, Gonzalez V, Escobar G. Prediction and Prevention of Extreme Neonatal hyperbilirubinemia in a Mature Health Maintenance Organization. Pediatrics, 2000 ; 154 : 1140 -1147.
- 5.- Anonimo. Teaching files: kernicterus Division of Neonatology, Cedars-Sinai Medical Center, LA, Cal.
- 6.- Ablfors CE. Unbound bilirubin associated with kernicterus: A historical approach. Jou. Ped. 2000; 4 : 540-544.
- 7.- Newman TB, Maisels JM. Less Aggressive Treatment of Neonatal Jaundice and Reports of kernicterus. Lessons About Practice Guidelines. 2000; 105:242-245.
- 8.- Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Vilei MT, Leiter C, Rudenski B , Rubaltelli FF. Bilirubin Conjugation, Reflected by Conjugated Bilirubin Fractions, in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase-deficient Neonates: A Determining factor in the Pathogenesis of Hyperbilirubinemia. Pediatrics, 1998; 102: e37.

- 9.- Pearson HA. Replacement Transfusion as a Treatment of Ery – throblastosis fetalis, by Louis K. Diamond. *Pediatrics*, 1998; 102: 203-205.
- 10.- Hansen TWR. Pioneers in the Scientific Study of Neonatal Jaundice and kernicterus. *Pediatrics*, 2000 ; 106: e 15.
- 11.- Leon JE. Kernicterus. Correlación anatomoclínica en 17 casos. Tesis recepcional para la especialidad de Pediatría en el HIES. 1988.
- 12.- Carter K. Kernicterus in Full-Term Infants—United States, 1994-1998. *Weekly*, 2001; 491-494.
- 13.- American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubiniemia in healthy term newborn. *Pediatrics*, 1994; 94: 558-65.
- 14.- Mata A, Villa M, Murguía M. Ictericia neonatal.II. Tratamiento de la hiperbilirrubinemia no conjugada. Consideraciones fetales y neonatales. *BMHIM*, 2000; 57: 167-175.
- 15.- Nelson Vaughan V. Kernicterus. Nelson Tratado de Pediatría, 12ª edición, 1985: 395-397.
- 16.- Heins J . Antibiotics and Breastfeeding. *South Dakota Journal of Medicine*, 2000 ; 53: 439.
- 17.- Normas y Procedimientos de Neonatología México: Instituto Nacional de Perinatología; 1995 p. 321-2.
- 18.- Jonson L. ; Todavía otra opinión experta sobre los efectos tóxicos de la bilirrubina! *Pediatrics*, 1992; 33: 267-269.
- 19.- Poland R. En búsqueda de un “Patrón de Oro” para los efectos tóxicos de la bilirrubina. *Pediatrics*, 1992; 33: 41-42.
- 20.- Garza S, López L, Unzueta M. Encefalopatía bilirrubínica y kernicterus. *Perinatol Reprod Hum*, 1991; 5: 170-175.