

11237
2es
43



Universidad Nacional Autónoma de México

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

KERNICTERUS:
ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ENTRE
RECIEN NACIDOS DE TERMINO Y DE PRETERMINO

T E S I S
Que para obtener el Titulo de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P r e s e n t a

Justa

DRA. SARA BEATRIZ ESCURRA IBANEZ



Dirigida por: Dr. Enrique Udaeta Mora

México, D. F.

**TESIS CON 1984
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

C O N T E N I D O

	Página
1.- INTRODUCCION	1
2.- PATOLOGIA	4
3.- FISIOPATOLOGIA	7
4.- MATERIAL Y METODOS	15
5.- RESULTADOS	17
6.- COMENTARIOS	30
7.- CONCLUSIONES	34
8.- BIBLIOGRAFIA	35

I N T R O D U C C I O N

Se denomina Kernicterus a un Síndrome Neurológico que resulta del depósito de bilirrubinas en las células cerebrales(1) Hace más de un siglo Hervieux (1847) en su tesis para obtener el grado de médico, sobre Ictericia Grave Neonatal, describe una pigmentación amarilla en la profundidad de los núcleos grises del cerebro. El término de Kernicterus fue acuñado por Schmorl en 1903, desde esa fecha esta entidad ha sido extensamente descrita en la literatura.(2)

Las manifestaciones clínicas del Kernicterus aparecen generalmente entre los 3 a 5 días después del nacimiento en los niños nacidos a término y tan tarde como en el séptimo día en los recién nacidos de pretérmino. Está caracterizado por letargia, rechazo del alimento, llanto agudo, vómitos, pérdida del reflejo de Moro; posteriormente irritabilidad, hipotonía, opistótonos, fontanela prominente, temblores de cara y miembros, convulsiones y espasmos. Los sobrevivientes manifiestan secuelas neurológicas severas particularmente parálisis cerebral extrapiramidal, déficit intelectual y pérdida de la audición. Algunos niños no muestran datos clínicos de Kernicterus en el periodo neonatal, pero se ha descrito que la hiperbilirrubinemia puede causar cambios sutiles en el desarrollo neurológico, intelectual y psicológico posterior. (1) (3)

Existe una amplia literatura (4) (5) que describe la relación entre daño cerebral e hiperbilirrubinemia, desafortunadamente estos reportes son trabajos de experiencia, la mayo

ría retrospectivos y sólo algunos prospectivos, con sobrevivientes de una población de recién nacidos o hallazgos de autopsias asociados al dato clínico de hiperbilirrubinemia. No existen trabajos experimentales en humanos por lo que no se puede establecer el nivel crítico de las cifras de bilirrubina. Los hallazgos de Hsia y colaboradores en 1952 (6) y de Hollison y Cutbush en 1954 y otros reportes anteriores sugieren que en recién nacidos a término con Eritroblastosis Fetalis, el Kernicterus es poco probable si las cifras de bilirrubina sérica no llegan a 20mg/100ml. Sin embargo - en ambos estudios, en algunos casos la determinación de bilirrubina fue al primer día de vida.

En un estudio prospectivo de recién nacidos prematuros con hiperbilirrubinemia no hemolítica en neonatos con peso al nacimiento menor a 2.100grs fueron sometidos a una prueba - de acuerdo a su edad corregida a los 4 meses, la cual mostró que en 34 niños en quienes sus niveles de bilirrubina - nunca superaron los 12.9mg/100ml obtuvieron mejores promedios en el desarrollo motor grueso que 39 recién nacidos cuyos niveles de bilirrubina superaron los 15mg/100ml. Esta diferencia persistió hasta la edad de 1 año, pero sólo fue significativo para el grupo de varones.(7)

Rubin (8) en un estudio efectuado en 2.700 recién nacidos seguidos desde el nacimiento hasta el año de edad, encontró que la hiperbilirrubinemia estuvo asociada con daño motor a los 8 a 12 meses.

Johnston y colaboradores (9) examinaron a los 5 años a 129 niños que en la etapa neonatal presentaron cifras de bili-

rrubina sérica superior a 20mg/100ml. Sólo 7 niños mostraron secuelas de tipo auditivo, asociados en 3 casos con afasia y en un caso con retraso mental.

Wishingrad (10) y colaboradores en un estudio prospectivo con 187 prematuros con hiperbilirrubinemia no hemolítica - en 100 de los cuales las cifras de bilirrubina indirecta eran superiores a 18mg/100ml. Un sólo paciente presentó Kernicterus, a pesar de que 10 de estos recién nacidos tuvieron cifras superiores a 24mg/100ml, por más de 48 horas y sólo el 50% de los pacientes recibieron exanguineotransfusión, mientras que la anormalidad neurológica al primero y segundo año fue igual para el grupo exanguinado y el no exanguinado.

Se postula la presencia de numerosos factores llamados de riesgo, que incrementa la toxicidad de la bilirrubina - como son prematuridad, hipoxia, acidosis, hipotermia, hipocalcemia, sepsis, meningitis, administración de drogas.

Hasta el momento actual se desconoce el mecanismo exacto - por el cual la bilirrubina daña al cerebro, quedando la incognita si los niveles elevados de bilirrubinemia son responsables de la lesión celular o la bilirrubina se deposita en las células previamente dañadas.

P A T O L O G I A

Actualmente es bien conocida la característica macro y microscópica de la encefalopatía por bilirrubina.

La coloración amarilla abarca: núcleo estriado: principalmente globus pálidus, excepcionalmente neo-estriado, putamen y núcleo caudado; núcleo subtalámico (cuerpo de Luis); núcleos del tálamo (principalmente el grupo externo); cuerpo geniculado; cuerpo mamilar; la mayor parte de la formación del tronco (incluyendo todos los núcleos de los nervios craneanos); núcleo rojo; substancia negra, colículo superior e inferior; núcleo dentado y núcleo del techo; oliva bulbar; núcleo grácilis y cuneatus y células del asta anterior.

En formas severas de enfermedad por Rh, ha sido observado una discreta línea amarilla en la corteza motora, ínsula, corteza visual, lámina del vermis y flóculos; las meninges y el epéndimo también pueden ser teñidos. Sin embargo en estas localizaciones las lesiones microscópicas no son específicas.

Siempre ha sido una preocupación para los patólogos si la coloración amarilla de los núcleos grises, palidecerá con el tiempo por la exposición a la luz o la disolución con formalina, motivo por el que algunos patólogos guardan el cerebro en la obscuridad hasta que sea fijado y cortado. La característica histológica del Kernicterus puede ser observada en cortes congelados en parafina y coloidina. La pigmentación amarilla es visible como partícula brillante y re-

fringente dentro de las neuronas y de las células gliales, el pigmento también puede ser encontrado alrededor de células dañadas, como en neuronas morfológicamente normales. En parafina y celoidina la pigmentación puede permanecer claramente visible sin presentar cambios después de pasar a través de varios solventes (xileno, alcohol y éter) todos estos solventes de pigmentos liposolubles.

La lesión morfológica es fácilmente reconocible en el microscopio de luz. Las células son pequeñas, encogidas y a menudo fusiformes, el citoplasma es acidófilo en Hematoxilina y Eosina y los núcleos están pignóticos, fuertemente basófilos, atigrados con cariorrexis. Existe disolución de las membranas y finalmente desaparición completa de la célula, quedando posteriormente un espacio amarillo vacío que puede permanecer como huella de la célula preexistente.

Los cambios estructurales finos en ratas Gunn con encefalopatía por bilirrubina muestran anomalías en las mitocondrias. La reacción glial es bastante discreta durante la fase aguda de la intoxicación bilirrubínica y está constituida principalmente por células microgliales.

Este periodo de pigmentación del cerebro es el único que merece el nombre de Kernicterus y dura de 7 a 10 días. Posteriormente la tinción amarilla gradualmente se apaga y una intensa reacción glial de reemplazo se desarrolla, este es el estado de encefalopatía post. ictericia, descrito por Van Bogaert en 1947-1949; Malamud en 1961; Perlstein en 1961. Las áreas previamente teñidas y necrosadas, son pobladas por una gliosis -

pleomorfica a menudo cubierta parcialmente de formaciones ne-
cleares, por último una gliosis fibrilar pondrá límite al -
prexistente Kernicterus. (2)

F I S I O P A T O L O G I A

La bilirrubina es un compuesto que se produce por el metabolismo de la hemoglobina, esta proviene a su vez principalmente de la hemólisis de los eritrocitos, en el sistema retículoendotelial. La hemoglobina liberada se desdobla y cada uno de sus tres componentes sufre un destino diferente: el hierro se conserva en el organismo y vuelve a ser utilizado para la formación de nueva hemoglobina así como de otros compuestos. La globina experimenta catabolia ulterior y los aminoácidos que la constituyen pasan al fondo común metabólico de proteínas para ser reutilizados. Sólo la hema, el grupo prostético de la hemoglobina, es excretada por el organismo, para lo cual primero es degradada a bilirrubina. - La hema se convierte a biliverdina gracias a la enzima hema oxigenasa, presente en todas las células retículoendoteliales. La biliverdina, a su vez es convertida rápidamente a bilirrubina por la biliverdina reductasa. (11)

La bilirrubina por ser liposoluble, se difunde libremente a través de membranas celulares y dentro de las células; es capaz de interferir con funciones metabólicas vitales posiblemente porque determina un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. La bilirrubina se une a la albúmina plasmática a razón de un mol de albúmina por dos moles de bilirrubina. La bilirrubina puede ser desacoplada por otros aniones orgánicos como sulfamidas, tiroxina, ácidos grasos y ácido acetil salicílico. (11)

Es clásicamente aceptado que en la etapa neonatal temprana la bilirrubina no conjugada constituye el riesgo principal

para los pacientes ictericos, por su potencial efecto neurotóxico.

Practicamente la totalidad de los recién nacidos desarrollan una hiperbilirrubinemia (bilirrubina no conjugada mayor de 2mg/100ml) en la primera semana de la vida. Dado que la ictericia clínica es visible a niveles séricos de bilirrubina de 5 a 7mg/100ml, el 60% de los niños de término y 80% de los pretérmino se observan ictericos en la primera semana de la vida.(12)

En 1916 Van den Bergh observó que el suero de pacientes con ictericia hemolítica no reaccionaba rápidamente con ácido sulfanil diazoxido, excepto en presencia de alcohol, mientras que el suero de pacientes con ictericia obstructiva reaccionaba inmediatamente en solución acuosa; así se estableció el concepto de bilirrubina indirecta (liposoluble) y directa (soluble en agua). La bilirrubina indirecta no conjugada es insoluble en agua, pero soluble en lípidos, permitiendo su entrada al SNC rico en lípidos, excepto cuando está unida a la albúmina, en ese caso la molécula resultante es muy grande para pasar la barrera hematoencefálica. En contraste la bilirrubina directa es soluble en solución acuosa y relativamente insoluble en lípidos. Por consiguiente la elevación de la fracción indirecta, particularmente si excede la capacidad fijadora del plasma representa un peligro para el SNC.(13)

En el citoplasma de los hepatocitos se encuentran proteínas aceptoras, denominadas proteína Y y proteína Z, que se

unen a la bilirrubina que previamente se ha separado de la albúmina, estas proteínas favorecen su transporte activo al interior del hepatocito, hacia el retículo endoplasmico. La proteína Y está ausente en el hígado fetal y madura en el período neonatal, es además aceptora de otros aniones orgánicos como colorantes, fármacos y esteroides.

En el interior del hepatocito la bilirrubina es transformada mediante conjugación en un compuesto hidrosoluble. La conjugación se realiza principalmente con ácido glucurónico en su forma activada como ácido uridindifosfoglucurónico, mediante la enzima glucoroniltransferasa. Una vez conjugada la bilirrubina es excretada por las células hepáticas y a través de los conductos biliares llega al intestino. (11)

En los neonatos existen factores que aumentan la carga de bilirrubina y disminuye su excreción. Las cifras de hemoglobina son más elevadas y tiene un porcentaje de aproximadamente 80% de Hb fetal. lo que traduce una mayor hemólisis y menor sobrevivencia de los eritrocitos. El hígado del neonato en muchos casos no ha adquirido aún su capacidad total de conjugación, lo que conduce a una hiperbilirrubinemia aún en ausencia de enfermedad.

La posibilidad de que la disminución de la tensión de O_2 aumente la actividad de la hemo oxidasa podría proveer una explicación bioquímica para el aumento de los niveles de bilirrubina que se ha visto en varias experiencias de asfixia e hipoxia en recién nacidos, quienes muestran incremento de la bilirrubina y retraso de la conjugación hepática como un

resultado de la oxigenación local y PH desfavorable, condición necesaria para la función óptima de la glucoronil transferasa. (13)

Ha sido propuesto que la recaptación hepática a través de las proteínas Y y Z puede ser la vía por la cual se desarrolla la hiperbilirrubinemia neonatal idiopática, y que el incremento del aclaramiento de la bilirrubina por algunos agentes como el fenobarbital, pueda ser el resultado de un efecto inductor sobre el sistema de ligandinas como el paso más frecuente en la glucoronización. (13) Estudios clínicos han sugerido sin embargo, que el fenobarbital incrementa la excreción como fracción glucoronizada de una sustancia - prueba administrada (salicilamida) coincidiendo con la observación de la caída de los niveles séricos de bilirrubina. Aunque el fenobarbital ha sido clínicamente y experimentalmente el agente para la inducción de enzimas hepáticas para el aclaramiento de bilirrubina, un número de otros agentes son capaces de producir este efecto (difenilhidantoina, alcohol, agentes pesticidas orgánicos).

Aunque la teoría clásica debería sostener el punto de vista de que la unión de la bilirrubina a la albúmina en el plasma esencialmente sirve para el transporte de la bilirrubina al hígado, la albúmina tiene un rol secundario de prevenir el ingreso de bilirrubina no conjugada a los tejidos que contengan lípidos, particularmente las células del SNC por lo que es necesario que la bilirrubina indirecta exceda la capacidad de fijación de la albúmina, ejemplo: hipoal

buminemia o extrema hiperbilirrubinemia, o por disociación de bilirrubina de la ligadura de la albúmina por la presencia de bilirrubina sin lazo. Esta disociación puede ser inducida por condiciones locales alteradas (acidosis) o por introducción de uno o más aniones competitivos capaces de desplazar la bilirrubina del lazo de la albúmina. En relación con el último fenómeno, sin embargo, la capacidad de tales agentes para actuar efectivamente, separando la bilirrubina de la unión con la albúmina o impedir su unión inicial, variará no solamente con el agente, su constancia de unión y su concentración, sino también con la concentración de ambas (albúmina y bilirrubina) en el sistema. Por lo tanto la presencia de condiciones locales no favorables (acidosis y asfixia y / o la presencia o ausencia de aniones competitivos adicionales) jugará también un importante papel sobre la determinación de los efectos clínicos.

La capacidad de la bilirrubina de entrar al cerebro además de los factores que promueven la presencia de la forma libre o no unida también depende de factores que facilitan el ingreso de la bilirrubina dentro del SNC. La afinidad de la bilirrubina por el SNC in vitro parece estar aumentada por un PH bajo, también puede ser facilitada por la disminución de la integridad de la membrana celular secundaria a asfixia, a noxia o hipercapnia.

Estudios en mitocondrias de células cerebrales han mostrado que una concentración suprafisiológica de bilirrubina no unida a la albúmina dasacopla la fosforilación mitocondrial o

oxidativa. Estos hallazgos no han sido confirmados in vivo - recientes estudios de efectos de la bilirrubina en células grasas aisladas han demostrado una moderada inhibición de la lipólisis con una inhibición de la lipasa de triglicéridos, e incremento de la oxidación de la glucosa, a consecuencia de la incubación de las células con la bilirrubina. Brodersen formula que es la no hidrosolubilidad más que la relativa liposolubilidad de la molécula de la bilirrubina - no conjugada es la responsable de las manifestaciones tóxicas en las células. Se ha establecido que las moléculas insolubles en agua formarán grandes complejos en la membrana celular como resultado de esta propiedad y ejercerán su efecto de deterioro sobre las células a través de la inhibición de la función del transporte de membrana, la cual literalmente "estrangula" a la célula llevandola a la muerte. Un factor que contribuye a la toxicidad de la bilirrubina podría estar relacionada con los niveles de la enzima oxidativa de la bilirrubina en las células del SNC, la cual actuaría para remover bilirrubina acumulada dentro de las células. Una reducción en la actividad de esta enzima, a través de una alteración en el PH o de la oxigenación tisular podría actuar también para incrementar la susceptibilidad de los efectos tóxicos para los tejidos por la inhibición del sistema enzimático de la bilirrubina acumulada.(14)

Recientemente Brodersen (14) demostró que el isómero de bilirrubina IX (Z-Z) es una molécula ácida, que tiene pocos - grupos lipofílicos insolubles en solventes apolares, solu-

bles en solventes polares y que se excluyen del cerebro - cuando la barrera hematoencefálica está íntegra(14) (15), es te isómero es la molécula conocida comunmente como compuesto neurotóxico; hallazgos cuestionan la teoría anterior de una molécula apolar y liposoluble. El concepto de liposolubilidad se ha relacionado a la observación del tinte amarillo que adquiere la grasa de estos neonatos, el color está dado más por la ausencia de color de la grasa que por la - captación aumentada de bilirrubina en relación a otros órganos. No se ha encontrado diferencia en la cantidad de bilirrubina en la grasa y en otros órganos y se ha corroborado que el compuesto se une a membranas y estructuras celulares de muchos órganos(14), esto ha apoyado los trabajos de Brodersen acerca de la pobre afinidad de la bilirrubina con la grasa.

Al parecer el mecanismo de toxicidad de la bilirrubina es muy complejo y parece ser inespecífico ya que afecta a múltiples sistemas enzimáticos. Karp (16) en un trabajo de revisión enlista 29 enzimas que son inhibidas por la bilirrubina en tejidos de varias especies animales y en algunos casos en tejidos humanos e incluye algunas enzimas de la fosforilación oxidativa. Un mecanismo frecuentemente involucrado como causante de neurotoxicidad, sin embargo también afecta enzimas de la síntesis proteica, el metabolismo de los hidratos de carbono, el metabolismo de los lípidos y el ácido tricarbóxico, así como la síntesis del hemo. Thong (17)menciona que la detoxificación del peróxido de hidrógeno

no (compuesto que se origina de la degradación de aminas - neurotransmisoras) se lleva a cabo por el empleo de Nicotin adenin nucleotido fosfato (NADH) siendo esta la única vía de eliminación del mismo. Ya que el cerebro carece de catalasa y peroxidasa, y el NADH se produce por la vía de la hexosa-monofosfato, y la bilirrubina inhibe a dicha enzima, este mecanismo podría ser causante de toxicidad.

Otra hipótesis menciona la inhibición de la actividad de la adenil ciclasa con la consecuente reducción del AMP cíclico y por lo tanto de la energía. Otra teoría había que la reducción de bilirrubina oxidasa secundaria a los fenómenos hipóxicos y de acidosis disminuyen la capacidad de la célula para protegerse a sí misma. (13)

Otro mecanismo propuesto es el depósito de bilirrubina en las membranas neuromusculares y celulares.

MATERIAL Y METODOS

Fueron revisados todos los estudios Post Mortem realizados en pacientes fallecidos a la edad de 1 a 30 días, en el Hospital Infantil de México, durante el periodo comprendido entre Enero de 1972 y Diciembre de 1982.

El criterio para efectuar el diagnóstico fue la presencia de coloración amarillenta visible groseramente en los núcleos de la base y otras áreas del encéfalo, acompañado en muchos casos de cambios histológicos como degeneración neuronal (manchas amarillas, eosinofilia, cromatolisis, pycnosis) neuronofagia, infiltración aguda y crónica.

Los casos de Kernicterus fueron comparados con 24 pacientes utilizados como controles, fallecidos en el mismo periodo de tiempo, quienes también fueron sometidos a estudios de autopsia.

Ambos grupos se dividieron de acuerdo a la edad gestacional - en pretérminos, fueron considerados en este grupo los recién nacidos de menos de 38 semanas de edad gestacional, y término a los nacidos de 38 semanas en adelante.

Se compararon peso, sexo, edad al ingreso, edad al fallecimiento, cifras de bilirrubina (de acuerdo al método de Diazo reacción) causa de la hiperbilirrubinemia (considerando la etiología hemolítica por Rh ó ABO, de acuerdo al grupo sanguíneo y Rh del niño y de la madre y en muchos casos por la presencia de aglutininas anti A o B y el Test de Coombs directo e indirecto positivo, o multifactorial por la presencia de septicemia, ayuno prolongado, administración de drogas a la

madre o al niño, aumento del circuito enterohepático. Presencia de factores asociados con el incremento de la toxicidad de la bilirrubina, por lo menos 4 horas antes del fallecimiento como son: hipoxia (PO_2 menor de 50 torr en muestra obtenida de sangre arterial o presencia de cianosis Hipotermia (temperatura axilar inferior a 36^3 oC); Hipoglicemia (determinación de glicemia en valores menores de 45mg/100ml por el método de Dextrostix) Administración de bicarbonato; infecciones sistémicas; hemorragia intracraneal; edema cerebral; problemas respiratorios. Tratamiento de la hiperbilirrubinemia con fototerapia o exanguineotransfusión. Los datos fueron analizados comparando los casos de Kernicterus y los controles con el Test de significancia mediante la prueba de X_2 .

R E S U L T A D O S

Fueron revisados los protocolos de 617 autopsias de pacientes fallecidos entre el nacimiento y los 30 dias de vida postnatal. Se encontraron 24 casos con diagnóstico Anatómo-Patológico de Kernicterus, el cual se comparó con un grupo control. Se obtubieron los siguientes resultados.

Peso

Se comparó el peso de los pacientes con Kernicterus contra el peso de los pacientes tomados como control, divididos de acuerdo a su edad gestacional en término y pretérmino. En el grupo de pretérminos, los pacientes con Kernicterus mostraron un peso que oscilaba entre 900 y 2.600grs. con una media de 1.556 grs. y una desviación estandar de ± 0.2707 gr. Los controles mostraron un peso de 1340 a 2.300grs. con una media de 1723grs. y una desviación estandar de ± 0.107 grs. En el grupo de término. los casos con Kernicterus mostraron un peso en un rango de 1.600 a 3.800grs. con una media de 2.640grs y una desviación estandar de ± 0.274 grs. Los controles presentaron un peso que variaba entre 2.000 a 3.800g con una media de 2.679grs. y una desviación estandar de ± 0.358 grs.

No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos comparados. (Tabla 1)

Tabla 1: peso de nacimiento del grupo de pacientes con Kernicterus y del grupo control.

Edad Gest.	Kernicterus		Controles		X_2
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Pretrminos	1.556	± 0.270	1.723	± 0.107	0.321 p=n*
Términos	2.640	± 0.274	2.679	± 0.310	0.218 p=n*

* n= no significativo

Sexo

En nuestros casos estudiados con diagnóstico de Kernicterus existe un ligero predominio del sexo masculino comparado con el femenino (13/11)

El grupo elegido como control, también mostró predominio del sexo masculino. (Tabla 2)

Tabla 2: sexo del grupo de pacientes con Kernicterus y de los controles divididos de acuerdo a edad gestac.

Sexo	Término		Pretrmino	
	Kernicterus	Control	Kernicterus	Control
Masc/Fem	5/6	7/4	8/5	10/3

Edad al ingreso

La mayor parte de los pacientes tanto del grupo de térmi-

no y de pretérmino ingresaron después de las 72 horas de vida. No se encontró diferencia entre los pacientes con Kernicterus y sus controles.

Los pacientes de pretérmino con Kernicterus ingresaron entre 0.12 y 12 días, con una media de 3.94 días. Mientras el grupo control ingresó entre 0.08 y 9 días, con una media de 3.72 días.

Los recién nacidos de término ingresaron entre 0.5 y 9 días con una media de 3.42 días mientras que el grupo control ingresó entre 1 y 7 días, con una media de 3.42 días.

No se observó diferencia estadísticamente significativa comparando los casos de Kernicterus y sus controles. (Tabla 3)

Edad de egreso

La edad de egreso (fallecimiento) fue menor para los pacientes del grupo con Kernicterus. Los pacientes de pretérmino con Kernicterus fallecieron a una edad media de 6.18 días, contra el grupo control de una edad media de 7.636 días. En el grupo de recién nacidos de término se observó una media de 5.1 días para los pacientes que presentaron Kernicterus y de 8.23 días para el grupo de pacientes tomado como control. La diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 3)

Tabla 3: edad de ingreso y egreso, comparando los casos de Kernicterus y los controles, en los 2 grupos de edad.

Edad al ingreso	Pretérminos			Términos		
	Kernict.	Cont.	X_2	Kernict.	Cont.	X_2
	3.94 d	3.72 d	0.44	3.42 d	3.42 d	0.39 p=n*
Edad al egreso	6.18 d	7.63 d	0.84	5:10 d	8.23 d	2.40 p=n*

*n= no significativo

Bilirrubinas séricas

Se tomaron las cifras superiores de bilirrubina de cada paciente y se compararon las cifras de los pacientes con Kernicterus con las de sus controles, para cada grupo de edad. Para el grupo de pretérmino los niveles de bilirrubina encontrados fueron:

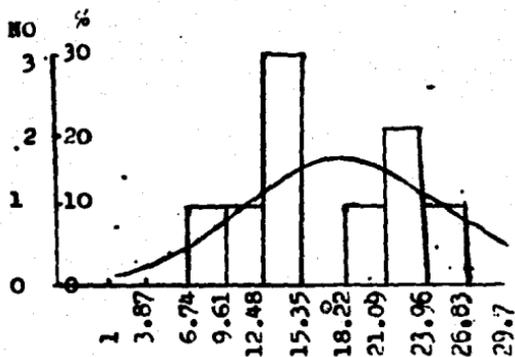
Kernicterus	Controles
10.70mg/100ml	22.20mg/100ml
7.20mg/100ml	19.50mg/100ml
21.60mg/100ml	28.60mg/100ml
23.10mg/100ml	10.70mg/100ml
13.10mg/100ml	21.80mg/100ml
20.50mg/100ml	32.00mg/100ml
13.20mg/100ml	12.10mg/100ml
32.00mg/100ml	19.50mg/100ml
14.50mg/100ml	22.40mg/100ml

Encontrando una media de 17.94mg/100ml con una desviación es

tandar de ± 7.173 para el grupo de pacientes con Kernicterus y de $20.98\text{mg}/100\text{ml}$ para el grupo de pacientes considerados como control, con una desviación estandar de ± 6.537 .

No existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, encontrando una X_2 de 0.0525.

La mayor incidencia de Kernicterus de acuerdo a las cifras de bilirrubina en los pacientes de pretérmino se observa en la figura 1.

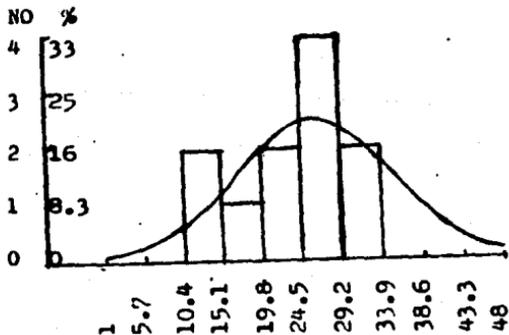


En el grupo de pacientes de término se encontraron las siguientes cifras de bilirrubina.

Kernicterus	Controles
38.80mg/100ml	40.00mg/100ml
24.20mg/100ml	28.50mg/100ml
25.00mg/100ml	15.50mg/100ml
48.00mg/100ml	40.90mg/100ml
14.90mg/100ml	22.00mg/100ml
31.60mg/100ml	23.00mg/100ml
30.00mg/100ml	20.00mg/100ml
21.70mg/100ml	13.10mg/100ml
29.00mg/100ml	25.00mg/100ml
24.50mg/100ml	18.50mg/100ml
13.50mg/100ml	34.40mg/100ml
27.00mg/100ml	25.80mg/100ml

Se observó una media de 26.616mg/100ml con una desviación estandar de ± 9.025 para el grupo de pacientes con Kernicterus. Para el grupo de pacientes utilizados como control la media fue de 25.575mg/100ml, con una desviación estandar de ± 7.349 . No se encontró diferencia estadísticamente significativa comparando ambos grupos.

La mayor frecuencia de Kernicterus se observa en las cifras de bilirrubina indicadas en la figura 2.



En el grupo de pacientes estudiados que presentaron Kernicterus se encontraron 2 pacientes sin evidencia clínica de ictericia ni determinación de niveles séricos de bilirrubina.

Etiología de la hiperbilirrubinemia

Fueron revisadas las cifras de bilirrubina de los pacientes con hiperbilirrubinemia hemolítica (incompatibilidad por Rh y ABO) comparando con las cifras de hiperbilirrubinemia multifactorial, en los pacientes con Kernicterus, en los del grupo control, divididos de acuerdo a la edad gestacional - en recién nacidos de término y de pretérmino. (Tabla 4)

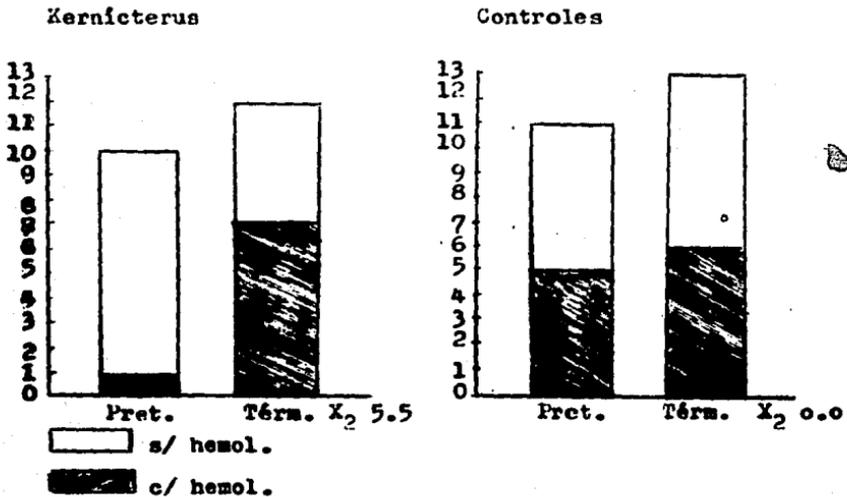
Tabla 4: cifras de bilirrubina en hiperbilirrubinemia hemolítica y multifactorial, en los Kernicterus y sus controles de acuerdo a su edad gestacional.

	Término		Pretérmino	
	Kernicterus	Control	Kernicterus	Control
Hemolítica	26.42 ± 5.7	35.26 ± 7.5	13.0 ± 0.0	21.18 ± 6.9
No Hemolít.	26.88 ± 12.8	19.61 ± 4.2	18.67 ± 7.8	20.85 ± 6.4

Comparando el número de pacientes con hiperbilirrubinemia hemolítica y no hemolítica en los pacientes con Kernicterus y los controles de acuerdo a la edad gestacional, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes pretérmino con kernicterus, a favor de la hiperbilirrubinemia de etiología multifactorial. La distribución de acuerdo al número de casos se observa en la figura 3.

Del grupo de pacientes con Kernicterus se encontraron dos -
pacientes sin determinación de grupo sanguíneo ni Rh a la -
madre ni al recién nacido.

Figura 3



Fototerapia

Se usó fototerapia en 20 de 24 pacientes del grupo con kernicterus (83.2%) y en 22 de 24 pacientes del grupo control-- (91.6%)

Exanguineotransfusión

15 de 24 recién nacidos del grupo con Kernicterus (62,5%) -
fueron sometidos a exanguineotransfusión, contra 11 de 24 pa

cientes del grupo control (45.8%).

Tabla 5: Uso de fototerapia y exanguineotransfusión.

	Kernicterus	Controles
Fototerapia	20/24(83.%)	22/24(91.6%)
Exanguineotransfusión	15/24(62.5%)	11/24(45.8%)

Datos clínicos

Se revisaron los signos y síntomas neurológicos que presentaron los pacientes del grupo de término y del grupo de pretérmino, en los pacientes que presentaron Kernicterus y los neonatos tomados como control.

En la tabla 6 encontramos los datos neurológicos reportados.

Tabla 6: Hallazgos neurológicos reportados en los pacientes.

	Término		Pretérmino	
	Kernicterus	control	Kernicterus	control
Hiporreactividad	7	8	6	7
Succión débil	4	3	3	5
Hiporreflexia	4	1	2	6
Hipotonía	3	1	2	2
Apnea	3	4	3	7
Temblores	1	1	-	-
Lianto agudo	1	-	-	-
Hipertonía	-	3	-	-
Quejido	-	1	1	5
Hipertermia	-	-	1	1
Irritabilidad	-	1	-	-
Crisis convulsivas	-	2	1	1

Hipoglicemia

Se observó hipoglicemia con más frecuencia en el grupo control que en los pacientes con kernícterus, con resultados similares en ambos grupos de edad.

Hipoxia

Se observó mayor frecuencia de hipoxia en los pacientes recién nacidos que presentaron kernícterus, tanto en el grupo de pretérmino como entre los neonatos de término. Comparando el grupo de pretérmino contra los de término la ventaja fue para los pacientes pretérmino con una diferencia estadísticamente significativa con χ_2 de 6.9930. Comparando los pacientes con kernícterus con sus controles divididos de acuerdo a edad gestacional, no se encontró diferencia significativa. En el grupo de pacientes pretérmino la frecuencia fue mayor para los casos con kernícterus con una diferencia estadística de χ_2 de 5.2381.

Hipotermia

La frecuencia de hipotermia fue elevada en todos los grupos tanto para los pacientes con kernícterus como los controles en ambos grupos de edad.

Administración de bicarbonato

Se administró con más frecuencia a los pacientes de pretérmino con kernícterus, encontrando diferencia estadísticamente significativa comparando los pretérminos con kernícterus contra los pretérminos controles, con valor de χ_2 de 6.4706. Comparando los pacientes de término contra los de pretérmi-

no del grupo de pacientes que presentó Kernicterus se observó diferencia a favor de los segundos con un valor estadístico de χ^2 de 4.5315.

Hipoxia perinatal

La frecuencia fue similar en los casos con Kernicterus y sus controles para los dos grupos de edad.

Hemorragia intracraneal y edema cerebral

Estos diagnósticos fueron hechos en base a hallazgos anatómicos patológicos.

Se observó mayor frecuencia de hemorragia intracraneana en los pacientes de pretérmino con Kernicterus, comparando con los controles.

Se encontró con más frecuencia edema cerebral en los pacientes de término con kernicterus.

No se observó diferencia estadísticamente significativa comparando los casos de Kernicterus y sus controles.

Malformación de tubo digestivo

Se encontró el mismo número de casos entre los pacientes con Kernicterus y los controles.

Problemas respiratorios

Los diagnósticos fueron hechos de acuerdo a los hallazgos de autopsias.

Consideramos en este aparte, la presencia de hemorragia pulmonar, que fue semejante en todos los grupos, con ligera ventaja para los controles de término. El SIRI se encontraron 2

casos en el grupo de pacientes de término. La bronconeumonía mostró igual frecuencia en todos los grupos.

Infecciones

Se efectuó el diagnóstico de sepsis por la presencia de cultivos pre y post mortem. No se observó diferencia entre los diferentes grupos. La frecuencia de meningitis fue muy baja y poco significativa. Encontramos 6 casos de hepatitis en el estudio post mortem, todos mostraron predominio de bilirrubina indirecta excepto un caso control.

Tabla 7: análisis de los factores de riesgo en los pacientes con Kernicterus, comparando con los controles para los 2 grupos de edad.

	Pretérminos			Términos		
	Kernict.	Cont.	X_2	Kernict.	Cont.	X_2
Hipoglicemia	2	6	3.14	2	6	2.88
Hipoxia	10	5	5.23	2	4	0.16
Hipotermia	9	10	0.38	10	11	0.19
Adm. de Bicarb.	5	0	6.47	1	3	1.18
Sepsis	4	5	0.18	2	5	1.75
Hipox. peri natal	4	4	0.00	3	5	0.72
Bronconeumonía	3	3	0.00	2	2	0.00
Hemor. Intrac.	5	4	0.18	0	1	1.04
Edema cerebral	2	0	2.20	4	2	0.86
Meningitis	2	1	0.38	0	2	2.16
Hepatitis	2	1	0.38	0	1	1.12

C O M E N T A R I O S

El presente trabajo está realizado en casos de autopsias por lo que un gran número de pacientes expuestos a los mismos factores y niveles séricos de bilirrubina, no han sido estudiados y se ignora las condiciones de sobrevida. El peso de nacimiento, sexo y la edad de ingreso fue comparable en todos los grupos. La duración de sobrevida fue ligeramente menor en los pacientes que presentaron Kernicterus, observando este rasgo en los dos grupos de edad. No sabemos si la presencia de Kernicterus contribuyó a la muerte más temprana o la mayor gravedad de la causa del deceso haya facilitado la aparición del Kernicterus. No se observó diferencias en la cifra máxima de bilirrubina sérica para los grupos de término ni de pretérmino del grupo de pacientes con Kernicterus, comparando con los controles al igual que trabajos realizados anteriormente (18). Se encontraron cifras muy elevadas en el grupo control, superior a 40mg/100ml para los pacientes de término y de 24mg/100ml en neonatos de pretérmino, como había sido reportado anteriormente por Hsia (6) y Wishingrad (10) Al revisar la etiología de la hiperbilirrubinemia en los pacientes con Kernicterus se encontraron 4 casos de hemólisis por incompatibilidad Rh, mientras que en publicaciones extranjeras, ya ha dejado de ser mencionada, por la profilaxis que es posible establecer para esta afección. Tres recién nacidos de término cursaron con hiperbilirrubinemia hemolítica sin presentar otro diagnóstico agrega-

do, con cifras de bilirrubina de 31.6mg/100ml, 30mg/100ml, - y 29mg/100ml respectivamente.

El número de pacientes que recibió fototerapia y exanguineo-transfusión es semejante en el grupo con Kernicterus y los - controles, al igual que las cifras de bilirrubina con que se indicaron estas medidas. La exanguineotransfusión con niveles de bilirrubina de 20mg/100ml en adelante, probablemente no - hubiera impedido la presentación de Kernicterus en todos los casos.

Revisando los datos clínicos que se observaron en los pacien- tes, se han encontrado los mismos signos y síntomas en los - casos con Kernicterus como en los controles, lo que nos ha - bla de su inespecificidad.

La hipoglicemia no fue factor crítico para el establecimien- to del Kernicterus, al igual que en trabajos publicados an- teriormente. (18) (19)

La frecuencia de hipoxia fue mayor en los pacientes con Ker- nicterus que en los controles, siendo la diferencia más mar- cada en los recién nacidos prematuros.

Muy pocos de nuestros casos estudiados tenían cifras de PH - sérico por lo que no pudo ser analizado la asociación de Ker- nicterus y acidosis. La acidosis, hipoxia y la hipercarbía se han considerado que son la llave para el desarrollo de Ker- nicterus. No sólo un PH bajo disocia la bilirrubina unida a la albúmina, sino que la acidosis y la hipoxia se cree que - aumentan los depósitos de bilirrubina en el cerebro, debido quizás al daño en la barrera hematoencefálica y a daño di-

recto sobre el parénquima cerebral.(20) (21)

Se ha sugerido que la acidosis puede alterar la conformación espectroscópica de la molécula de albúmina, interfiriendo en su unión con la bilirrubina. Sin embargo estudios más recientes, muestran que la acidosis no afecta los mecanismos de fijación de la albúmina, por sí misma. La bilirrubina libre es menos soluble en un medio ácido y la captación de bilirrubina por la célula aumenta en un medio ácido Brodersen ha recaído la importancia de la acidosis, postulando que la bilirrubina libre puede convertirse, en un medio ácido, en bilirrubina ácida y esta bilirrubina puede ser permeable a las membranas celulares, formando complejos con los fosfolípidos de las membranas.(22) (23) (24)

No encontramos diferencia en cuanto a presentación de hipotermia entre los pacientes con y sin Kernicterus. Existen reportes que relacionan hipotermia y liberación de ácidos grasos libres que desplazan a la bilirrubina de la albúmina (25) (26)

Se ha aceptado que la fracción libre de la bilirrubina, es la causante del cuadro de Kernicterus (27) En 1956 Silverman y colaboradores (28) reportaron un incremento de los caeos de Kernicterus en las autopsias de los niños que recibían Sulfisoxazol y sin embargo en los niños que sobrevivieron los niveles de bilirrubina eran menores que el grupo control(29) lo que sugería que existía un incremento de la fracción libre de albúmina. Sin embargo esta hipótesis no ha podido ser corroborada y existen observaciones que no con---

cuerdan con ella. 1) en humanos analbuminémicos la frecuencia de Kernicterus no es mayor. (30) En trabajos efectuados en ratas la concentración sérica de bilirrubina unida a la albúmina no correlaciona con la concentración en el cerebro (31) 3) La bilirrubina no es liposoluble, es un compuesto polar poco soluble a PH 7.4 (32) (14) En nuestro estudio no hemos analizado la influencia de la albúmina sérica ni de la bilirrubina unida a la albúmina.

Encontramos diferencia estadísticamente significativa analizando la administración de bicarbonato en el grupo de prematuros comparando con los casos controles, esto concuerda con la hipótesis de que el Kernicterus es el resultado de la captación de bilirrubina unida a la albúmina cuando se rompe la barrera hematoencefálica, la cual puede abrirse de manera reversible (encefalopatía hipertensiva, meningitis, hipercapnea, deshidratación, hiperosmolaridad) o irreversible (traumatismo, metales pesados, hipoxia, radiación o angina). En el trabajo de Levine se logró apertura de la barrera hematoencefálica y tinción del hemisferio cerebral del lado que se abrió la barrera, con la administración de sustancia hiperosmolar. (33)

Las infecciones se han relacionado con incremento de las cifras de bilirrubina. Se cita que las meningitis y la sepsis aumentan el riesgo de Kernicterus (34) En el presente trabajo no se ha encontrado diferencia entre el grupo con Kernicterus y sus controles, coincidiendo con trabajos previamente publicados. (18) (19)

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se realizó un estudio comparativo - entre el grupo de pacientes con Kernicterus y un grupo tomado como control, dividiéndose de acuerdo a la edad gestacional en término y pretérmino.

Se compararon peso, sexo, edad de ingreso, edad al fallecimiento, cifras de bilirrubinas, séricas, etiología de la hiperbilirrubinemia, uso de fototerapia y exanguineotransfusión, datos clínicos, hipoglicemia, hipoxia, hipotermia, administración de bicarbonato, hipoxia peri natal, hemorragia intracraneana, edema cerebral, problemas respiratorios sepsis, hepatitis. No se encontró diferencia estadísticamente significativa, en los datos analizados, a excepción de la hipoxia, donde la frecuencia fue mayor entre los pacientes con Kernicterus, observando diferencia estadísticamente significativa comparando el grupo de pretérminos con mayor frecuencia de hipoxia en los pacientes con Kernicterus, con χ^2 de 5.25. En cuanto a la administración de bicarbonato, se encontró asociación con Kernicterus, comparando los pretérminos con una mayor frecuencia de administración de bicarbonato en los casos con Kernicterus, coincidiendo con trabajos anteriores donde se reporta que la administración de sustancias hiperosmolares produce apertura de la barrera hematoencefálica, que es la responsable de la aparición de la tinción amarillenta de los núcleos cerebrales.

B I B L I O G R A F I A

- 1- Nelson WE, Vaughan VC, Mac Kay: Kernicterus. Tratado de Pe
diatría. Salvat. Septima Edición, 1980:393.
- 2- Larroche JC: Kernicterus and posticterus encefalopathia. De
velopmental Pathology of the Neonate. New York. Excerpta Me
dic. 1977:447
- 3- Shaffer AJ, Avery ME: Kernicterus. Enfermedades del Recién
nacido. Salvat 1980: 682
- 4- Culley P, Powell J, Watwehouse J, Wood B: Sequelae of Neo
natal Jaundice. British Medical Journal. 1970, August:383
- 5- Boeggs T, Hardy J, Frazier T; Correlation of Neonatal se-
rum total bilirubin concentrations and developmental sta-
tus at age eight months. The Journal of Pediatrics. 1967.
71.
- 6- Hsia Yi Yung D, Allen F, Gellis S, Diamond L: Eritroblas-
tosis Fetalis. The New England Journal of Med. 1952, 247:
668
- 7- Crichton J, Dunn H, Mc Burney A, Robertson A; Long Term e-
ffects of Neonatal Jaundice on Brain Function in Children of
Low Birth Weight. Pediatrics 1972;656, 49.
- 8- Rubin R, Balow B, Fish R: Neonatal serum bilirubin level
related to cognitive development at ages 4 through 7 years.
The Journal of Pediatrics. 1979, 94:601.
- 9- Johnston WH, Angora V, Baumal R, Hawke W, Johnson R: Eri-
throblastosis Fetalis and Hiperbilirubinemia. Pediatrics:
1967, 88:39.
- 10- Wisingrad L, Cornblath M, Takakawa T, Rosenfeld I: Studies
of Non-Hemolytic Hiperbilirubinemia in Prematures Infants.
Pediatrics 1965, 36:162.

- 11- Jinich SH: El enfermoicterico:7, 1979.
- 12- Jeffrey Maisei M: Jaundice in The Newborn. Pediatrics in Review 3:305, 1982.
- 13- Stern L: Etiology of Hyperbilirubinemia and its relationship to Kernicterus. Phys. Bioch. Basis for Perinatal Medicine:135, 1981.
- 14- Brodersen R: Binding of bilirubin to albumin. Phys.Bioch. Basisfor Perinatal Medicine.145, 1981.
- 15- Levine R: Bilirubin woked ant years ago? Pediatrics 64: 380, 1979.
- 16- Karp:Biochemical alterations in Neonatal Hiperbilirubine mia and bilirubina encephalopatia a Reviv. Pediatrics: 64:361, 1979.
- 17- Thong Y.H: Other effets of Bilirubinas Pediatrics 65:1056 1980.
- 18- An MH, Yoon JJ, Sher J, Brown A: Lack of Predictive Indices in Kernicterus:A comparison of Clinical and Pathologic Factors in INFants With or Without Kernicterus. Pediatrics 66:852, 1980.
- 19- Beckwith S, Guttenber M, Radovich D, Hodgman J: Lack of Identifiable Risk Factors for Kernicterus.Ped. 66,502,- 1980.
- 20- Lucey JF, Hibbard S, Behrman RE: Kernicterus in asphyxiated newborn rhesus monkeys. Exp. Neurol 9:43,1964.
- 21- Diamond I: Bilirubin binding and Kernicterus. Adv Pediatrics. 16:99, 1969.
- 22- Lee JJ, Cowger ML; Bilirubin- albumin bonding and a possible mechanism of Kernicterus. Res Comm.Chen Pathol Phar-

macol 8:327, 1974.

- 23-Nelson T, Jacobsen J, Wennberg RP: Effect of PH on the interaction of bilirubin with albumin in tissue culture cells *Pediatr Res* 8:327, 1974.
- 24-Brodersen R: Bilirubin Transport in the newborn infant reviewed with relation to Kernicterus *J Pediatr* 96:349, 1980
- 25-Schiff D, Stern L, Leduc J: Chemical Thermogenesis in newborn infants. *Mediatr* 37: 577, 1977.
- 26-Melichar V, Wolf H: Postnatal Changes in the serum content of glycerol and free fatty acids in premature infants. *Biol Neonate* 11:50, 1967
- 27-Claireaux AE, Cole PG, Lathe GH: Icterus of the brain in the newborn *Lancet* 2:1226, 1953.
- 28-Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA: A difference in mortality rate and incidence of Kernicterus among premature - Infants Allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatr* 18:614, 1956.
- 29-Harris RC, Lucey JF, MacLean: Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. *Pediatrics* 21:875, 1958.
- 30-Carmode EJ, Lyster DM, Israel S: Analbuminemia in a neonate. *Journal Pediatr* 86:862, 1975.
- 31-Sasaki Y, Yamada N, Nakajima H: Studies on Kernicterus. IV Relationship between serum albumin-unbound bilirubin and brain bilirubin level in Gunn rats. *Proc Jpn Acad* 52:45, 1980
- 32-Brodersen R: Bilirubin: Solubility and interaction with albumin and phospholipid. *J Biol Chem* 254:2364, 1979.

- 33- Levine R, Fredericks W, Rapoport SI: Entry of Bilirubin into the Brain Due to Opening of the Blood-Brain Barrier *Pediatr* 69:255, 1982.
- 34- Pearlman MA, Gartner LM, Lee KS: The association of Kernicterus With Bacterial sepsis *Pediatr Res* 12:532, 1978.