



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA DE ENCÉFALO EN
RECIÉN NACIDOS CON RIESGO DE KERNICTERUS.

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Carlos Alberto Sánchez Flores.

TUTOR DE TESIS

Dra. Dina Villanueva García

Jefe de Servicio del Departamento de Neonatología

ASESORES DE TESIS

Dr. Eduardo Miguel Flores Armas

Médico Adscrito al Servicio de Resonancia Magnética

Dr. Antonio Rissoli Córdoba

Jefe de Servicio de la Dirección de Investigación



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



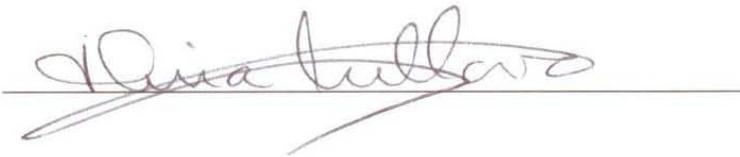
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Tutor de Tesis
Dra. Dina Villanueva García
Jefe de Servicio de Neonatología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dina Villanueva", is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke extending to the right.

AGRADECIMIENTOS

Antes que a nadie a Dios quien me ha permitido realizar mis metas.

A mis padres, por su amor, apoyo y confianza otorgada desde mis primeros años de vida.

A mis tres hermanos, fuente diaria de inspiración.

A la Dra Dina Villanueva por su apoyo, enseñanza y paciencia al realizar esta tesis.

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

Al Dr Antonio Rissoli quien me asesoró en la parte metodológica y en el análisis estadístico, y quien resultó esencial en el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Eduardo Flores por el tiempo y entusiasmo dedicado a la realización de esta tesis

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
Introducción	7
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Pregunta de investigación	12
Objetivos	13
Hipótesis	13
Material y métodos	14
a) diseño de investigación	14
b) población y muestra	14
c) criterios de inclusión-exclusión	15
d) variables demográficas	15
e) variables de resultado	16

f) variables de estudio	16
g) descripción general del estudio	17
h) análisis estadístico	18
Consideraciones éticas	18
Resultados	19
Discusión	28
Conclusiones	29
Referencias	30

Introducción:

La hiperbilirrubinemia neonatal es el síndrome más frecuente de la Neonatología. Su incidencia tiene relación con la edad de gestación y patologías asociadas. Se calcula que entre 60 -70% de todos los recién nacidos (RN) la presentan en diferentes grados de gravedad y por muy diversas causas. El Departamento de Neonatología del HIMFG, reporto en un estudio de 5 años a 233 RNP <2500 g con diagnóstico de ingreso hiperbilirrubinemia en el 40%. (1) Concentraciones séricas elevadas de bilirrubina indirecta en el RN puede ocasionar cambios en las mitocondrias de los ganglios basales provocando alteraciones en la respiración mitocondrial, al incrementar la apoptosis y así causar la llamada encefalopatía bilirrubínica, estos cambios pueden ser vistos mediante imágenes de resonancia magnética de encéfalo. (2) La barrera hematoencefálica ha sido considerada un factor protector importante del cerebro contra la toxicidad de la bilirrubina, la fisiología protectora de esta barrera recientemente sugerida es que actúa mediante una bomba transportadora de moléculas adenosintrifosfato-dependiente (ATP-dependiente) que bombea a la bilirrubina indirecta del cerebro manteniendo el gradiente de concentración entre el líquido cefalorraquídeo y el plasma. Se ha observado que una disrupción de la barrera hematoencefálica generara una tinción amarilla generalizada, pero no el patrón específico de Kernicterus. (3)

El riesgo de lesión neuronal por bilirrubina esta determinado principalmente por la concentración de bilirrubina indirecta (BI) y la concentración del ion hidrogeno en la sangre, la entrada al tejido cerebral de bilirrubina como bilirrubina indirecta se facilita cuando la capacidad de unión de la bilirrubina en sangre es excedida (niveles bajos de albumina en sangre) o cuando es desplazada por otras sustancias al competir por la unión con la albumina (lípidos, medicamentos como sulfonamidas, benzodiazepinas), otros factores de riesgo importantes relacionados con aumento de la susceptibilidad neuronal a la bilirrubina indirecta incluyen; edad de gestación, infección o

sepsis, hemolisis, isoimmunización, entre otros, estos factores en forma aislada o en conjunto pueden dar lugar a lesión neuronal llamada encefalopatía bilirrubínica o Kernicterus. (3)

Aunque los niveles de bilirrubina total y mas específicamente de bilirrubina indirecta no pueden ser medidos en el tejido cerebral, se pueden determinar sus niveles en sangre, sin embargo, la mayoría de esta estará ligada a la albumina, por lo que es imposible determinar niveles *seguros* de bilirrubinas en sangre, por lo que Kernicterus no se puede definir solamente por el aumento de bilirrubinas.(4) Solo los estudios post-mortem podían confirmar el diagnóstico de Kernicterus antes de la aparición de la resonancia magnética (RNM), por lo que recientemente el termino Kernicterus se ha usado no solo para describir los hallazgos por patología, si no también, para definir los hallazgos clínicos y por imagen.(4)

Antecedentes

Kernicterus es un complejo síndrome que recientemente se ha usado para describir la neurofisiopatología inducida por la bilirrubina en el cerebro, los hallazgos clínicos neurológicos y su relación con las imágenes por resonancia magnética de encéfalo. Su expresión clínica depende de la gravedad, la localización y el tiempo de exposición del tejido del sistema nervioso central a la bilirrubina indirecta y el momento de aparición. (3) En la presentación clásica de Kernicterus se observa parálisis cerebral espástica, deterioro de la supravisión, sordera neurosensorial, fiebre y muerte. Se ha observado en las resonancias magnéticas de encéfalo de estos pacientes anomalías características, las cuales se han descrito como hiperintensidad de globo pálido, hiperintensidad en los núcleos subtalámicos, sustancia nigra e hipocampo en la fase T1, además de hiperintensidad del borde posteromedial de globo pálido en fase T2.(3-4)

Existen series de casos realizadas en diversas partes del mundo, (*Gkoltsiou y cols, 2008, Katar y cols. 2008, Yokochi.1995*) aunque en todas se logró demostrar una correlación entre los hallazgos clínicos y de resonancia magnética de encéfalo de los casos, se han reportado con un número disminuido de casos, y si bien en la bibliografía internacional ya se han establecido definiciones clínicas y radiológicas de Kernicterus (*Shapiro, 2005*) en México no se contaba aún con ningún estudio al respecto.

El compromiso selectivo y simétrico de los ganglios basales es el patrón característico de la alteración neuropatológica de Kernicterus. Aunque el globo pálido, núcleos subtalámicos y el hipocampo son las áreas más comúnmente afectadas, otras estructuras como el tálamo, núcleo estriado, sustancia *nigra*, núcleo cerebelar, y particularmente nervio oculomotor, vestíbulo-coclear y nervio facial pueden verse afectados. Aunque esto no está claramente demostrado, se observa

una mayor disponibilidad de algunos núcleos al efecto tóxico de la bilirrubina. Es importante mencionar que debido a las estructuras afectadas hay estudios de gabinete muy importantes para realizar el tamiz en estos pacientes, en el sistema auditorio la bilirrubina no parece afectar a las células ciliadas internas, sin embargo si afecta a los cuerpos celulares del nervio auditivo en los ganglios espirales, el área vista mas sensible a los efectos tóxicos de la bilirrubina en el sistema auditorio es el núcleo auditorio del tronco cerebral, las vías auditivas en el tálamo y la corteza no se han visto afectadas, y puesto que los núcleos auditivos del tronco cerebral no son visibles en las técnicas de imagen mas recientes, pueden valorarse adecuadamente mediante neurofisiología auditiva, las emisiones otacústicas evalúan la estructura mecánica del oído interno, siendo estas normales en neonatos con encefalopatía por bilirrubina, los potenciales auditivos evocados están ausentes o anormales reflejando daño en el nervio auditivo (onda 1) o mas bien específicamente el núcleo auditorio en el tronco cerebral (ondas II y III). (3-5)

Aunque los cambios de intensidad de los ganglios basales no son específicos, pueden tener un rol importante al relacionarse con los hallazgos clínicos de los pacientes con Kernicterus. La hiperintensidad bilateral del globo pálido sigue siendo el hallazgo más característico, los hallazgos por RNM de encéfalo de estos casos sugieren que Kernicterus debe ser considerado dentro de los diagnósticos diferenciales de las causas de cambios de intensidad del hipocampo y del globo pálido. Aunque realmente pocas RNM de encéfalo de pacientes con Kernicterus han sido realizadas, los hallazgos en estos pacientes son característicos. (6)

Avances en el monitoreo perinatal y tratamiento temprano de la hiperbilirrubinemia en pacientes con factores de alto riesgo han reducido alentadoramente los casos de Kernicterus(8).

Se ha encontrado en autopsia de niños con diagnóstico de Kernicterus, pasada el periodo neonatal, cambios crónicos en relación a pérdida neuronal, así mismo gliosis y desmielinización pueden ser vistas en los ganglios basales. (Paksoy, 2004) Otros estudios han evidenciado esclerosis temporal media bilateral hasta en un 80% de sus pacientes (Connor, 2001), la fisiopatología de estos cambios no ha sido aún claramente comprendida, se ha postulado que se genera una lesión al desarrollo cerebral durante la infancia, la cual se complica además por crisis convulsivas y encefalitis, las crisis convulsivas pudieran estar en relación con la falta de interacción neuronal durante el periodo pre y postnatal (9,10).

Kernicterus, puede provocar retraso mental grave, pero la mayoría presentan una inteligencia normal o incluso superior.

Planteamiento del problema

Se ha reportado que existe una correlación entre hallazgos clínicos de Kernicterus y la RNM de encéfalo, en la mayoría de estos estudios el número de pacientes es pequeño. En México, no se contaba con estudios sobre este aspecto.

Justificación

Kernicterus, puede provocar retraso mental grave, pero la mayoría presentan una inteligencia normal o incluso superior, solo que están atrapados en cuerpos inmóviles, disfuncionales que no pueden moverse voluntariamente, oír, pararse, escribir ó comunicarse de manera eficiente, el demostrar una relación entre la clínica y los hallazgos por RNM del encéfalo ayudará a realizar un diagnóstico temprano de Kernicterus lo que permitirá iniciar una rehabilitación oportuna de estos pacientes.

Pregunta de investigación:

¿Existen diferencias en los hallazgos en resonancia magnética de encéfalo de pacientes recién nacidos con y sin diagnóstico clínico de kernicterus en un hospital de tercer nivel en México?

Objetivos

General;

- Comparar los hallazgos por resonancia magnética de encéfalo en niños con diagnóstico clínico de Kernicterus con los estudios de recién nacidos hospitalizados sin datos clínicos de kernicterus

Específicos;

- Describir los principales factores de riesgo en los recién nacidos con hallazgos clínicos o por resonancia magnética de encéfalo compatibles con Kernicterus
- Comparar las diferencias en la interpretación de las resonancias magnéticas por un neuroradiólogo realizadas a recién nacidos egresados de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Hipótesis

Existen hallazgos específicos por RNM de encéfalo en pacientes con diagnóstico clínico de Kernicterus.

Material y metodos

Diseño del estudio: Transversal analítico

Las resonancias magnéticas de encéfalo se realizaron con un resonador Philips Intera, 1.6 Teslas (Giroscan Philips Medical Systems).

Los potenciales auditivos evocados se realizaron mediante la técnica de audiometría de estado estable con el equipo Grason-Stadler GSI Audera.

Las emisiones otoacusticas se realizaron como tamiz neonatal temprano con el equipo Accuscreen, Madsen, Nicolet.

Población de estudio

Pacientes egresados de la UCIN con estudio de RNM sin malformaciones de SNC en el periodo comprendido de Noviembre de 2007 a Octubre de 2010, los cuales se clasificaron en 2 grupos:

A) Diagnostico clínico o hallazgos en resonancia magnética compatibles con Kernicterus

B) Sin diagnostico clínico o hallazgos por resonancia magnética compatibles con Kernicterus

Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

Pacientes egresados de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo de tiempo estipulado.

Que cuente con resonancia magnética de encéfalo

Exclusión:

Que la resonancia magnética de encéfalo no sea de utilidad diagnóstica por malformaciones congénitas de sistema nervioso central ó mala técnica

Eliminación

No se tiene por ser estudio transversal

Variables

Variables demográficas:

Edad materna, edad de gestación, edad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, peso, género.

Variable de resultado:

Hallazgos específicos en resonancia magnética de encéfalo característicos de Kernicterus, los cuales se definen de acuerdo a las definiciones establecidas en la literatura internacional (*Katar, 2008, Shapiro, 2005, Govaert, 2003*); hiperintensidad de globo pálido, núcleos sub talámicos, sustancia *nigra* e hipocampo en la fase T1 de resonancia magnética de encéfalo. Hiperintensidad del borde posteromedial de globo pálido en fase T2 de resonancia magnética de encéfalo.

Variables de estudio:

Clínicas:

- Historia perinatal obtenida de nota de ingreso, edad materna al nacimiento del producto, antecedente de abortos, antecedente de partos pretérmino, enfermedades maternas.
- Kernicterus clínico, de acuerdo a la definición operacional, a quienes se encontró; alteraciones en el tono muscular (hipertonía, hipotonía, retrocolis, opistótonos, pobre succión), llanto agudo, irritabilidad, alteraciones oculares (signo de *sol nascente*), convulsiones, alteraciones auditivas (hipoacusia neurosensorial con potenciales auditivos evocados anormales y emisiones otoacústicas normales)
- APGAR al minuto y a los 5 minutos, obtenido de la nota de ingreso antecedentes perinatales

- Sepsis neonatal, definida como fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteraciones hematológicas (leucocitosis, trombocitosis o trombocitopenia) clasificada como inicio temprano o tardío menos de 72 horas y mas de 72 horas.

Laboratoriales:

- Niveles de bilirrubina (indirecta), pH (valor mínimo durante hospitalización), albumina (valor mínimo al momento del procedimiento (fototerapia-exanguinotransfusión durante hospitalización)

Descripción general del estudio

Se dividió en 3 fases:

Fase 1 Se buscaron en el archivo clínico del Hospital Infantil de México *Federico Gómez* los expedientes de todos los pacientes egresados de la unidad de cuidados intensivos neonatales en el periodo comprendido de Noviembre 2007 a Octubre 2010 y se cotejo el número de registro en el archivo del servicio de imaginología para conocer a que pacientes se realizó resonancia magnética de encéfalo en los primeros 3 meses de vida.

Se revisaron todas las imágenes de resonancia magnética, siendo de adecuada calidad y se excluyeron aquellas en que se observaron malformaciones congénitas de sistema nervioso central.

Fase 2 Los datos clínicos de los pacientes incluidos se obtuvieron de los expedientes de los pacientes y se capturo el resultado de interpretación del estudio de resonancia presentes construyéndose una base de datos.

Fase 3 El neuroradiólogo encargado de la interpretación inicial volvió a evaluar la resonancia magnética conociendo solo la edad de paciente y se solicito una nueva interpretación diagnóstica.

Análisis estadístico

Se realizo en 2 fases:

Fase 1: Se realizo un análisis descriptivo de la población, para las variables numéricas continuas con distribución normal se utilizo media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar en caso de ser no paramétrica. Para las variables dicotómicas o categóricas se utilizaron proporciones. Para probar la normalidad de la distribución de los datos se utilizo la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Fase 2: se realizo las prueba de kappa para evaluar las diferencias intraobservador entre el diagnóstico inicial de los hallazgos por RNM y la reinterpretación posterior. Se realizo la prueba de Chi2 para evaluar las diferencias en las variables dicotómicas por sintomatología clínica y datos en RNM

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS V16

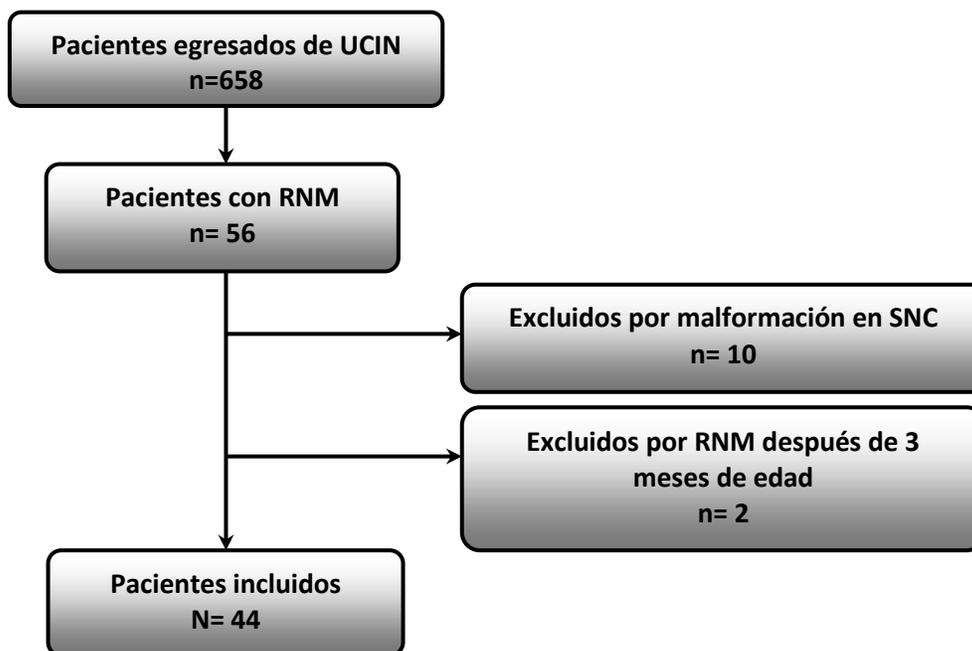
Consideraciones éticas

El presente estudio no tiene consideraciones éticas al ser un análisis retrospectivo de la información contenida en el expediente clínico y radiológico.

RESULTADOS

Se encontró un total de 658 pacientes egresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de Noviembre de 2007 a Octubre de 2010, de los cuales a 56 se les había realizado estudio de resonancia magnética. Se excluyeron 10 pacientes por presentar malformaciones congénitas de sistema nervioso central, y 2 pacientes mas a quienes el estudio de resonancia magnética, se realizo a mas de 3 meses de vida quedando un total de 44 pacientes incluidos en el estudio (Diagrama 1)

Diagrama 1. Inclusión de pacientes en el estudio



Población de estudio n= 44

Del total de casos incluidos en el estudio (n=44), 27(60%) fueron genero masculino, 17 (40%) femenino (tabla 1), la media de edad al ingreso al hospital fue de 8.9 días (9.96), la edad de gestación de 35.5 semanas de gestación (3.5) con un peso al nacimiento de 2302 g (794). (tabla 2).

Tabla 1. Distribución de la población de estudio por género.

Masculino	27 (60%)
Femenino	17 (40%)

n= 44

Tabla 2 . Descripción demográfica del universo de estudio.

	P25	media	P75
Edad de ingreso al hospital (días)	2	8.9 (9.96)	11.7
Edad de gestación (semanas)	34	35.5(3.5)	38
Peso al nacimiento (g)	1700	2302 (794.2)	2902
Edad materna (años)	23	29 (6.9)	34

n=44

Se obtuvieron 2 grupos durante el estudio:

Grupo casos; con diagnóstico clínico de Kernicterus o resonancia magnética de encéfalo compatible con Kernicterus.

Grupo controles; sin diagnóstico clínico de Kernicterus y resonancia magnética de encéfalo no compatible con Kernicterus

Al comparar a los dos grupos se encontró una edad de ingreso hospitalario más temprano de los casos que en el grupo control, en los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de Kernicterus mediante cálculo de media y rango intercuartilar para variables numéricas continuas y prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas; se encontraron diferencias significativas para niveles máximos de bilirrubina indirecta con una media de 22.3 vs 10.2 (grafica 1) (Tablas 3,4) y una prueba exacta de Fisher para antecedente de aborto $p=0.042$, sin lograrse encontrar una diferencia significativa para los otros factores de riesgo estudiados. (Tablas 5, 6)

Tabla 3. Factores de riesgo perinatales de pacientes con y sin diagnóstico de Kernicterus

	casos ()			controles ()		
	P25	media	P75	P25	media	P75
Edad de ingreso al hospital (días)	1.2	4.25 (2.27)	6.7	2	10 (10.6)	15
Edad de gestación (semanas)	32.75	35.75(3.19)	38	34	35.5(3.6)	38
Peso al nacimiento (g)	1787	2591(786)	3083	1647	2237(792)	2865
Edad materna (años)	24	32 (7.7)	37	23	28.8(6.6)	33

Tabla 4. Factores de riesgo intrahospitalarios en pacientes con y sin diagnóstico de Kernicterus

	casos (+/-)			controles (+/-)		
	P25	media	P75	P25	media	P75
Concentración máxima de bilirrubinas(mg/dL)	12.02	22.32(12.81)	36.02	0.75	10.23(0.75)	11.23
Concentración mínima de albumina(mg/dL)	2.62	2.9(0.61)	3.62	2.5	2.83(0.41)	3
Días de Nacido al recibir tratamiento	1.25	4.25(2.71)	6.75	0	1.77(3.83)	2
pH mínimo durante hospitalización	7.21	7.26(0.12)	7.36	7.22	7.31(0.12)	7.40

Grafica 1. Niveles máximos de bilirrubinas (NMBI) comparación entre casos y controles.

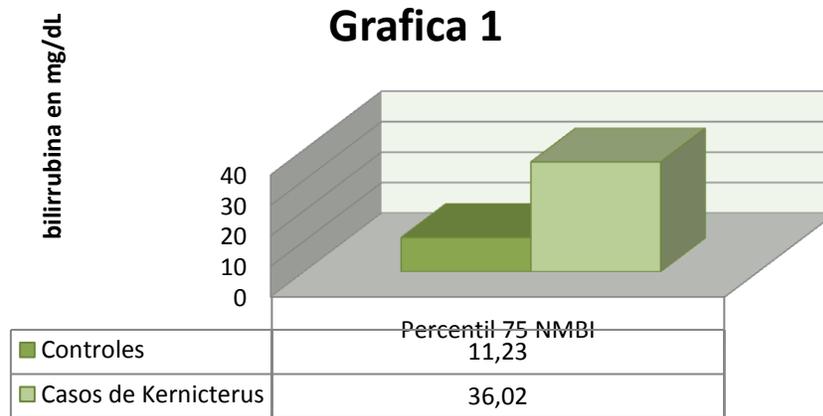


Tabla 5. Factores de riesgo perinatales y neonatales en los grupos de casos vs controles

	n=	Antecedente de abortos (%) p= 0.042		Embarazo de termino (%) p= 0.119		Incompatibilidad a grupo o Rh (%) p= 0.100		Asfisia perinatal (%) p= 0.571	
		si	no	si	no	si	no	si	no
Casos	7	3(43)	4(57)	1(14)	6(86)	3(43)	4(57)	2(29)	5(71)
Controles	37	3(8)	34(92)	21(57)	16(43)	5(14)	32(86)	9(24)	28(76)
total	44	6	38	22	22	8	36	11	33

p= 0.05

Tabla 6. Complicaciones asociadas en pacientes con y sin diagnóstico clínico de Kernicterus

	n=	Sepsis neonatal (%) p= 0.429		Alteraciones en los PAE (%) p=0.159	
		si	no	si	no
casos	7	6(86)	1(14)	2(28)	4(72)
controles	37	27(73)	10(27)	2(5)	33(95)
total	44	33	11	4	37

p= 0.05

PAE. Potenciales auditivos evocados

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar a los 2 grupos con los hallazgos en RNM de encéfalo ($p=0.001$) (tabla 7) corroborándose la hipótesis de este estudio, se consideraron un total de 9 casos, en los cuales se encontraron 3 escenarios; a) con clínica de Kernicterus y cambios compatibles en RNM de encéfalo ($n=5$), b) con clínica de Kernicterus sin cambios compatibles en RNM de encéfalo ($n=1$) y c) sin clínica de Kernicterus con cambios compatibles en RNM ($n=3$), en el escenario c, se encontraron rangos de bilirrubina indirecta mayores a 11 mg/dL, confirmando a la hiperbilirrubinemia como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de kernicterus. (Tablas 7, 8, 9)

Tabla 7. Resonancia magnética en pacientes con diagnóstico clínico de Kernicterus y sin clínica de Kernicterus

	<i>Con cambios en</i>	<i>Sin cambios en</i>	<i>Total</i>
	<i>RNM^a</i>	<i>RNM^a</i>	
<i>Con Clínica de Kernicterus</i>	5	2	7
<i>Sin clínica de Kernicterus</i>	3	34	37
<i>Total</i>	8	36	44

Prueba exacta de Fisher $p=0.001$

^aSe toma en cuenta hallazgos en interpretación original y reinterpretación de RNM de encéfalo

Tabla 7. Factores de Riesgo perinatales en pacientes con diagnóstico de Kernicterus

No de caso	Genero	Vía de nacimiento	Edad de gestación (semanas)	APGAR 1'	APGAR 5'	Peso al nacimiento (g)
3	M	A	39	2	8	3161
6	M	A	37	5	8	2850
10	M	A	35	4	8	2050
16	M	V	30	4	8	1700
31	F	A	38	8	9	3900
34	M	A	32	8	9	1550
37	M	V	38	8	9	2750
43	F	V	37	8	9	2770
44	F	A	39	8	9	3430

M masculino, F femenino, A abdominal, V vaginal, g gramos

Tabla 8. Factores de riesgo intrahospitalarios en pacientes con diagnóstico de Kernicterus

No de caso	Bilirrubina Max (BI)	pH min	Días al recibir Fototerapia	Días al recibir EXT	Sepsis neonatal	Asfisia perinatal
3	12.63	7.39	1	NO	TEMPRANA S/A	SI
6	21.86	7.33	4	NO	TEMPRANA S.AUREUS	NO
10	11.70	7.37	6	NO	TEMPRANA	SI
16	15.50	7.25	1	NO	TEMPRANA S/A	SI
31	43.27	7.00	NO	8	TARDIA S. AUREUS	NO
34	10.20	7.24	7	NO	TEMPRANA	NO
37	39.73	7.21	NO	5	TEMPRANA S/A	NO
43	24.92	7.34	2	2	NO	NO
44	35.70	7.40	NO	20	TARDIA S/A	NO

BI bilirrubina indirecta, EXT. exanguinotransfusión, S/I. sin identificación de microorganismo, BI. bilirrubina indirecta

Tabla 9. Tamiz y seguimiento neurológico en pacientes con diagnóstico de Kernicterus

No caso	Clínica de Kernicterus	Estudio auditivo	EEG	USG	Hallazgos RNM 1	Hallazgos reinterpretación	Seguimiento a los 6 meses
3	HPOT	PAE/N	N	N	HGP, HOG	N	SANO
6	HPOT	EOA/A PAE/HSB	N	N	HGP	HGP	SX DOWN,
10	NO	PAE/N	N	N	HGP	N	SANO
16	HPOT, APN	EOA/A PAE/N	N	HIV	HGP	HGP	SANO
31	HPET, CC	EOA/A, PAE/HPB	DG	EC	HGP, HOG	HGP, HOG	HPET GENERALIZADA
34	NO	EOA/A PAE/N	N	N	HGP	HGP, HOG	NO
37	HPET, EPT, CC	EOA/A, PAE/HPB	DG	HIV, EC	HGP, HOG	HGP, HOG	HPET GENERALIZADA
43	NO	PTE	N	N	HGP	HGP	HPET ⁺
44	HPET	PTE	N	N	N	N	SANO

⁺ no se especifica si es generalizada

HPET hipertonía, HPOT hipotonía EPT epistótonos APN apnea CC crisis convulsivas PAE potenciales auditivos evocados EOA emisiones otoacústicas N normal A anormal HSB hipoacusia superficial bilateral HPB hipoacusia profunda bilateral PTE pendiente DG disfunción generalizada HIV hemorragia intraventricular EC edema cerebral HGP hiperintensidad en globo pálido HOG hiperintensidad en otros ganglios basales

El dato clínico predominante fue la alteración del tono muscular, encontrándose en 7 casos (78%), 3 de ellos hipotonía, 3 hipertonia y 1 epistotonos, en 2 (22%) crisis convulsivas, 1 caso (11%) apnea, en 5 (56%) se encontró un tamiz auditivo por emisiones otoacusticas anormal, corroborándose hipoacusia de diversos grados por potenciales auditivos evocados en 3 de ellos (33%), solo se encontró en 2 (22%) alteraciones en electroencefalograma, de los cuales es importante mencionar fueron los 2 casos en que al seguimiento a los 6 meses se refiere presencia de hipertonia generalizada, en el control de ultrasonido transfontanelar se encontraron 2 casos (22%) con edema cerebral y 2 casos (22%) con hemorragia intraventricular.

En 8 casos (89%) se encontró hiperintensidad de globo pálido, en 2 de ellos se refería como imagen en *alas de mariposa*, en 4 (45%) se encontró hiperintensidad en otros ganglios basales, siendo los mas frecuentemente afectados putamen y lenticular, otras alteraciones referidas en la RNM de encéfalo encontradas con frecuencia sin lograr tener una relación significativa con los casos fueron leucomalacia periventricular y disminución de tamaño en la cortical, solo en 2 (22%) de las imágenes se encontró una discordancia entre la interpretación original y la reinterpretación por parte del neuroradiologo experto, encontrándose una adecuada concordancia intraobservador, en el seguimiento de los pacientes a los 6 meses de edad se encontró hipertonía en 3 casos (33%).

Discusión:

Existe un preocupante resurgimiento de kernicterus, que se ha relacionado con los egresos hospitalarios tempranos del recién nacido, generalmente esto sucede en países en desarrollo. Se ha asociado a una mayor prevalencia de lactancia materna exclusiva lamentablemente con mala técnica en su realización y una menor vigilancia en signos y síntomas que pueden ser señales de toxicidad cerebral por bilirrubina.

En este estudio presentamos los hallazgos de neuroimagen por resonancia magnética de encéfalo asociados o no a clínica de encefalopatía bilirrubínica

Los recién nacidos con clínica de encefalopatía bilirrubínica mostraron cambios neurológicos compatibles, alteraciones del tono muscular como hipertonía, epistótonos, hipotonía, supravversión ocular, irritabilidad, pobre succión, alteraciones auditivas, crisis convulsivas, así mismo presentaron en resonancia magnética de encéfalo cambios característicos como son hiperintensidad bilateral de globo pálido, hiperintensidad en otros ganglios basales, lenticular, estriado, hipocampo, sustancia *nigra*.

En nuestro estudio el pico más alto de bilirrubina fue de 43.3 mg/dL (735.5 mmol) lo que está en relación con el estudio realizado por Ip S y Col, 2004 quienes reportaron de un estudio sobre kernicterus de más de 30 años, concluyeron que el pico de bilirrubina sérica total (BST) de 342 mmol/L en recién nacidos de término o recién nacido prematuro tardío está asociado con una mortalidad del 10% y, 70% de morbilidad a largo plazo, sin embargo, un único nivel de BST no predijo resultados cognitivos o de conducta.

Es importante resaltar en este análisis a los casos números 31 y 37 ya que sin duda son los más representativos en este estudio, presentan importantes características, como las concentraciones séricas de bilirrubina indirecta más altos del total de pacientes estudiados, el menor pH,

exanguinotransfusión después de 3 días de haber nacido, con más de un dato clínico de Kernicterus dentro de los cuales se incluyen; hipertonía, epistótonos, crisis convulsivas, tamiz auditivo y PAE anormales, alteraciones en estudios complementarios como EEG y USG transfontanelar, hallazgos clásicos en RNM de encéfalo con hiperintensidad bilateral en globo pálido y un seguimiento a 6 meses de vida con clínica importante de encefalopatía bilirrubinica crónica.

Llamo la atención el caso 44 quién por clínica, concentraciones de bilirrubina sérica y factores de riesgo desarrollo encefalopatía bilírrubínica, sin embargo, no se observaron los cambios esperados en RNM de encéfalo, lo que señala que el diagnóstico de Kernicterus debiera ser siempre clínico.

Conclusiones:

Existen cambios específicos en las RNM de encéfalo en pacientes con clínica de Kernicterus y factores de riesgo. Aunque el factor más importante para desarrollar Kernicterus es la concentración sérica de bilirrubina indirecta, sin embargo en nuestros pacientes no solo las concentraciones de bilirrubina determinaron la presencia clínica de Kernicterus.

La prevención para la aparición de hiperbilirrubinemia patológica es fundamental, por lo que deberán valorarse los recién nacidos dados de alta tempranamente a las 48 horas para evitar diagnósticos tardíos. Lamentablemente si esto no es posible deberá realizarse un diagnóstico y tratamiento en los recién nacidos con hiperbilirrubinemias graves o con factores de riesgo que puedan producir una apertura de barrera hematoencefálica aún con concentraciones séricas de bilirrubinas menor a las que se esperan pudieran producir encefalopatía bilirrubinica.

Finalmente los hallazgos por resonancia magnética de encéfalo son una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de kernicterus.

Referencias

- 1.- Tepatzi CR; Vázquez SE, Reyes A; Murguía de Sierra MT: Uso de recursos en RN<2500g HIMFG. Tesis Agosto 2007
- 2.- Floris Groenendaal, Jeroen van der Grond and Linda S; Cerebral Metabolism in Severe Neonatal Hyperbilirubinemia/Peds.114.1.291
- 3.- Shapiro SM; Definition of the Clinical Spectrum of Kernicterus and Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction (BIND), Journ Perinatol 2005; 25:54–59
- 4.- Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus, De Rijke Y, Sinaasappel M and Barkovich J; Changes in Globus Pallidus With (Pre)Term Kernicterus, , Peds 2003;112;1256-1263
- 5.- Gkoltsiou K, Tzoufi M, Counsell S, Rutherford M, Cowan F; Serial brain MRI and ultrasound findings: Relation to gestational age, bilirubin level, neonatal neurologic status and Neurodevelopmental outcome in infants at risk of kernicterus Earl Hum Dev 84 (2008) 829–838
- 6.- Coskun A, Yikilmaz A, Kumandas S, Karahan O, Akcakus M, Manav A; Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare?, Eur Radiol (2005) 15: 1263–1267
- 9.- Richard P. Wennberg, Charles E, Ahlfors, Vinod K. Bhutani, Lois H. Johnson and Shapiro SM; Toward Understanding Kernicterus: A Challenge to Improve the Management of Jaundiced Newborns, Peds 2006;117;474-485
- 10.- Katar S, Akay HO, Taskesen M and Devecioglu C; Clinical and Cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings of 21 Patients With Serious, Hyperbilirubinemia, , J Child Neurol 2008; 23; 415