

**“FACTORES DE RIESGO QUE DETERMINAN EL DESARROLLO  
DEL KERNICTERUS EN EL RECIEN NACIDO”**

Estudio retrospectivo de 30 recién nacidos que presentaron Kernicterus cuyo diagnóstico fue comprobado por necropsia, con igual número de casos que presentaron hiperbilirrubinemia y no desarrollaron Kernicterus. (1965-1982 Hospital Roosevelt Guatemala)

**ARMANDO LEIVA MORALES**

## CONTENIDO

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

REVISION DE LITERATURA

METODOLOGIA

PRESENTACION DE RESULTADOS

DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ANEXO

## INTRODUCCION

El problema de KERNICETERUS (KI) se ha estudiado desde el punto de vista del grado de hiperbilirrubinemia y clásicamente se ha aceptado que valores de bilirrubinas por arriba de 18 - 20 mg o/o están estrechamente ligados con esta entidad; sin embargo, estudios recientes tratan de establecer la existencia de factores que parecen ser determinantes para el desarrollo del problema, independiente de un nivel tan alto de bilirrubina; (13, 25, 26, 33) por lo cual nuestro objetivo principal fué determinar estos factores y relacionarlos con el grado de hiperbilirrubinemia.

Para el presente estudio se analizaron las historicas clínicas de 60 pacientes que fueron manejados en el área de Recién Nacidos, para lo cual se formaron dos grupos de 30 historias clínicas en cada uno; un grupo con diagnóstico de KI evidenciado por necropsia y el otro sin tal diagnóstico post-mortem, pero con el hallazgo comun de hiperbilirrubinemia en ambos grupos.

En el presente estudio básicamente llamó la atención la baja puntuación de APGAR como factor asociado con el desarrollo del KI; revelándonos que de 30 casos con KI, 20 recién nacidos (67o/o) presentaron al minuto APGAR menor que 6 y con la misma puntuación, solamente se reportaron 10 casos (33o/o) en el grupo sin KI; así mismo, la mayoría de recién nacidos con KI (22 casos con un porcentaje de 73o/o) son menores de 37 semanas de edad gestacional y su peso es menor de 5 libras. En ambos grupos se encontró un promedio de 4 libras de peso al nacer y el promedio para la edad gestacional también fué similar en los dos grupos (35 semanas).

Del total de recién nacidos del grupo KI solamente uno tuvo manifestaciones clínicas sugestivas del problema, por lo cual se sospechó clínicamente. Los límites de bilirrubinas séricas variaron de 3 mg o/o a 40 mg o/o para el grupo KI y de 3 mg o/o a 27 mg o/o para el grupo sin KI.

empleándose tanto fototerapia como exanguino-transfusión en forma separada, así como la combinación de ambas. Clínica y patológicamente los recién nacidos presentaron procesos bronconeumónicos como diagnóstico principal.

## DEFINICION DEL PROBLEMA

Se ha tratado de establecer la existencia de determinados factores que aumentan el riesgo para el desarrollo del KI, y de acuerdo a la literatura investigada, el problema puede ocurrir independientemente de una concentración tan alta de bilirrubina. (10, 13, 17, 26, 33) Son varios los autores que han investigado estos factores contribuyentes y su relación con la patogénesis del problema. (9, 13, 14, 23, 24, 31, 33).

Los factores que se han propuesto inciden de una u otra forma en el desarrollo del KI y básicamente se han propuesto 3 mecanismos importantes:

- Capacidad reducida de unión a la albúmina con la bilirrubina.
- Competencia por los sitios de unión de la albúmina con la bilirrubina.
- Susceptibilidad aumentada de la célula para la toxicidad.

Entre estos factores se mencionan: prematuréz, hemólisis, asfisia, acidosis, hipotermia, hipoalbuminemia, drogas, acidos grasos elevados, hiperosmolaridad, infección y sexo femenino. Algunos estudios reportan 12 factores, (3, 14) otros reportan 8, (33) pero en términos generales se mencionan los enumerados anteriormente.

En recientes años las modalidades terapéuticas en cuanto al manejo de neonatos ictericos ha mejorado, y esto ha disminuído la incidencia de hiperbilirrubinemia severa y los signos manifiestos del KI son vistos muy raramente. A pesar de esto el KI permanece como un hallazgo común en la autopsia. (17, 32, 33) La población que al presente parece estar a mayor riesgo, son los recién nacidos prematuros enfermos en los cuales el KI puede ser visto a niveles relativamente bajos de bilirrubinas. (9, 13, 14, 15, 18, 26, 31, 33) El fin primordial del presente trabajo fué identificar factores clínicos que podrían ser de utilidad para la prevención del KI y relacionarlos con el grado de hiperbilirrubinemia.

## REVISION DE LITERATURA

### DEFINICION DE KERNICTERUS

El KI básicamente es un diagnóstico anatómo-patológico, o sea, el depósito de bilirrubina no conjugada en las células de cerebro; específicamente cuando existe pigmentación amarillenta marcada en los ganglios basales y otros núcleos característicos del cerebro del neonato, (1, 15, 16, 32, 35) hallazgos de los cuales la enfermedad toma su nombre. También desde el punto de vista clínico se dice que KI es un Síndrome neurológico caracterizado por el apareamiento de hipotonía letargia, succión pobre, y en su forma más grave por espasticidad y opistótonos y aquellos que sobreviven desarrollarán el apareamiento progresivo de signos relativamente permanentes de anormalidades neurológicas extrapiramidales (3, 34, 35).

### SINONIMIA

- ICTERICIA ENCEFALICA
- ICTERICIA NUCLEAR
- ENCEFALOPATIA POR BILIRRUBINA

### CONSIDERACIONES GENERALES

El KI es una importante causa de coreoatetosis y rigidéz, así como sordera y cuadriplejía espástica, esto como resultado de hemólisis excesiva (incompatibilidad Rh) u otras formas de hiperbilirrubinemia en el período neonatal. Los síntomas de KI pueden aparecer en el neonato icterico en el segundo o tercer día post-natal. El recién nacido se vuelve letárgico, succiona pobremente, desarrolla dificultad respiratoria y al intensificarse la ictericia se torna estuporoso. El riesgo en recién nacidos con enfermedad hemolítica, está directamente relacionado con los niveles séricos de bilirrubinas. El nivel preciso arriba del cual la bilirrubina indirecta será tóxica es impredecible (3, 11, 12, 16, 27, 37) la duración a la exposición también es desconocida. Mientras más pequeño el recién nacido, mayor la susceptibilidad; para desarrollar KI. Factores que potencializan el movimiento de la bilirrubina hacia las células cerebrales y sus efectos adversos están

enumerados en la tabla 1. El KI en recién nacidos prematuros ha resultado de la terapia con sulfisoxazol y de la administración excesiva de vitamina K (3, 19, 21, 29). En circunstancias excepcionales el KI en recién nacidos prematuros con bilirrubinas séricas tan bajas como de 8 a 10 mg o/o ha sido asociado con el efecto acumulativo aparente de un número de factores (13, 14, 27, 33)

### INCIDENCIA

Un tercio de los recién nacidos con enfermedad hemolítica no tratada y niveles de bilirrubinas de 20 mg/o desarrollarán KI (3). La incidencia al examen post-mortem en recién nacidos prematuros es de 2 a 16o/o (3). También se reportan incidencias anuales generales de 5o/o (33); 6.8o/o (14); 5o/o (32) y 2.2o/o (25, 37).

### PATOLOGIA

La superficie del cerebro usualmente se observa de color amarillo pálido. Al corte ciertas regiones están característicamente teñidas de amarillo por la bilirrubina no conjugada, particularmente el cuerpo subtalámico, el tálamo, globus pálido, putamen, los núcleos cerebelares y los nervios craneales. También pueden estar dañadas áreas no pigmentadas. Usualmente están comprometidas las células grandes filogenéticamente las más antiguas. Pérdida de neuronas, gliosis reactiva y atrofia de fibras comprometidas son encontradas en la enfermedad tardía (3, 16). El modo de el daño se ha relacionado con el desarrollo de sistemas de enzima-oxidasa en varias regiones del cerebro y tienden a semejarse con las encontradas en el daño cerebral anóxico. La evidencia favorece la hipótesis que la bilirrubina interfiere con la utilización del oxígeno por el tejido cerebral, posiblemente dañando la membrana encefálica; el antecedente de hipoxia aumenta la susceptibilidad de daño a nivel celular cerebral (10, 12, 20, 31).

### TRANSPORTE DE LA BILIRRUBINA EN EL RECIEN NACIDO CON RELACION AL KERNICTERUS

El daño tóxico de ciertas áreas del Sistema Nervioso Central debido a la fijación de la bilirrubina ha declinado durante la última

TABLA 1  
FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE KI

FACTORES	MECANISMO DE ACCION		
	Capacidad reducida de unión a la albúmina	Competencia por los sitios de unión	Susceptibilidad aumentada de la célula par a la toxicidad
Premadurez	+	-	?
Hemólisis	-	+	?
Astixia	+	-	+
Acidosis	+	-	?
Acidos grasos no esterificados elevados	-	+	-
Hiperosmolaridad	-	+	?
Hipotermia	-	+	-
Niveles bajos de albúmina sérica	+	-	+
Hipoglucemia	-	+	?
Infección	+	-	?
Drogas	-	+	-
Sexo femenino	-	-	?

Tomado de: Behrman, R.E. Trastornos no infecciosos. En: Vaughan, V.C. et al eds. Nelson textbook of pediatrics, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 1979. 2120p. (pp. 442-449)

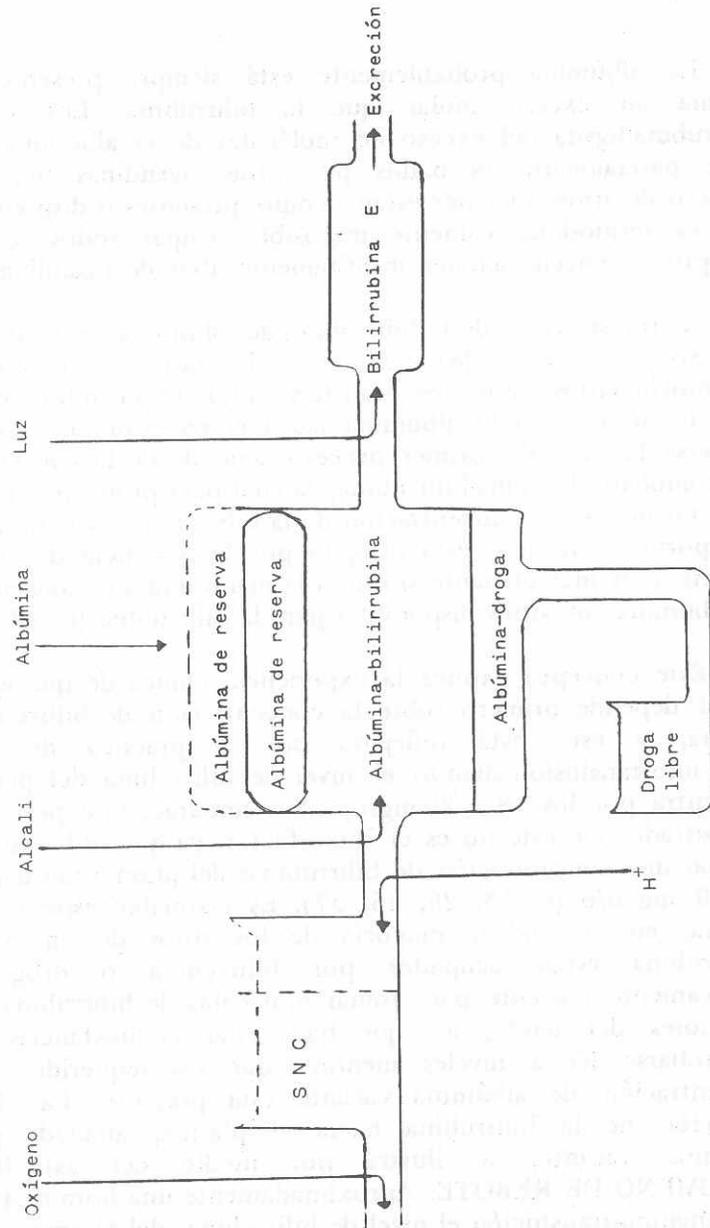
década (6, 14, 32, 33) como resultado del desarrollo de la Neonatología, mejores unidades de cuidados intensivos, uso racional de la exanguino-transfusión y el advenimiento de la fototerapia. Por otro lado se menciona aún el apareamiento de hallazgos característicos al examen post-mortem, de fijación de bilirrubina en el cerebro del recién nacido con niveles bajos de bilirrubinas (12, 14, 33); de aquí la importancia de mantener atención continua al riesgo de encefalopatía, especialmente con recién nacidos prematuros, en casos de dificultad respiratoria, acidosis y si están siendo administradas drogas que compitan por el sitio de unión de la bilirrubina sobre la albúmina. También la reciente observación de daño neurológico menor encontrado en una alta proporción de recién nacidos ictericos han aumentado el interes sobre este tópico (6). Se dará a continuación una revisión del transporte de la bilirrubina con énfasis sobre aspectos relevantes para la prevención del KI.

Características esenciales del transporte de la bilirrubina estan simbolizadas en la figura No. 1. El reservorio central ilustra la bilirrubina ligada a la albúmina del plasma. La bilirrubina puede moverse de aqui hacia el Sistema Nervioso Central (izquierda). Los factores que aumentan la penetración de la bilirrubina hacia el cerebro se demuestran abajo: drogas que compiten con la bilirrubina por la unión a la albúmina, así como iones hidrógeno (en la acidosis). Alternativamente la bilirrubina tiende a dejar el cerebro bajo la influencia de factores demostrados arriba: oxígeno (el cual metaboliza el pigmento en el S.N.C.), álcalis (en la corrección terapéutica de la acidosis), albúmina (administrada para la expansión de la bilirrubina-ligada en el plasma) y la luz (fototerapia, por medio de la cual la bilirrubina es convertida a fotobilirrubina, o bilirrubina E y es excretada).

#### EL EFECTO DE LA BILIRRUBINA Y LA CONCENTRACION DE LA ALBUMINA

La bilirrubina es fuertemente ligada a la albúmina en el plasma sanguíneo. Tal complejo es benigno en vista de que la bilirrubina en ausencia de albúmina es altamente tóxica (6, 11, 12, 28, 29). La unión provee transporte de la bilirrubina en el plasma sanguíneo sin manifestaciones tóxicas (8).

Fig. 1  
Características esenciales del transporte y metabolismo de la bilirrubina en el recién nacido.



La albúmina probablemente está siempre presente en el plasma en exceso molar que la bilirrubina. Los sitios de bilirrubina-ligada del exceso de moléculas de la albúmina pueden estar parcialmente ocupados por otras ligandinas pero cierto número de sitios vacantes están siempre presentes o disponibles, ya que es termodinámicamente imposible ocupar todos los sitios, excepto a concentraciones infinitamente altas de ligandinas libres.

La transferencia de la bilirrubina del plasma a los tejidos es un proceso reversible (6, 28) y depende sobre la relativa frecuencia de dos movimientos contrarios: transferencia de la bilirrubina desde su sitio de unión con la albúmina hacia el receptor en el tejido y viceversa. La tasa del primer proceso depende de la concentración del complejo albúmina-bilirrubina, la cual para propósitos prácticos es la misma que la concentración de la bilirrubina no conjugada. El transporte de retorno está dirigido por la presencia de albúmina vacante y es más eficiente si está a la mano una alta concentración de albúmina con sitios disponibles para la bilirrubina (6, 12).

Este concepto explica la experiencia clínica de que el riesgo de KI depende primero sobre la concentración de bilirrubina del plasma, y esto está reflejado por la práctica de realizar exanguinotransfusión cuando el nivel de bilirrubina del plasma se encuentra por los 18 a 20 mg. o/o. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que este no es el único factor, ya que se ha observado KI con una concentración de bilirrubinas del plasma tan baja como de 10 mg o/o (6, 13, 25, 26, 37). Es razonable esperar que el plasma, en el cual la mayoría de los sitios de unión de la bilirrubina están ocupados por bilirrubina o drogas, sea relativamente eficiente para tomar moléculas de bilirrubina de los receptores del tejido, así que bajo estas circunstancias puede desarrollarse KI a niveles menores que los requeridos si una concentración de albúmina vacante está presente. La eficiente captación de la bilirrubina hacia el plasma, afectada por la albúmina vacante, se ilustra por medio del así llamado FENOMENO DE REBOTE. Aproximadamente una hora después de la exanguino-transfusión el nivel de bilirrubinas del plasma aumenta y puede alcanzar valores más altos que los que habían antes de la terapia. Este aumento demuestra que el nuevo plasma tiene una

concentración más alta de albúmina con sitios disponibles para la unión de la bilirrubina y que existe una cantidad disponible de la misma del tejido la cual puede ser extraída por el plasma de una composición normal.

#### EL EFECTO DE DROGAS QUE COMPITEN

El mayor ímpetu vino de la observación de Silverman y colaboradores en 1965 (29) que el sulfisoxazol dado a recién nacidos ictericos precipitaba el KI. Bajo estas circunstancias se desarrolló KI a concentraciones bajas de bilirrubinas plasmáticas (6, 13). Algunas sulfonamidas y otras drogas están unidas competitivamente a los sitios de unión de la bilirrubina con la molécula de albúmina, disminuyendo la concentración de albúmina de reserva y por lo tanto el poder de extracción de bilirrubina del plasma (5, 6, 12, 18, 28, 30). Esto no implica que la molécula de una droga está ligada al sitio de unión de la albúmina donde una molécula de bilirrubina ya está colocada, forzando el desplazamiento de esta última. Esto no es posible; la droga sencillamente ocupa parte de los sitios vacantes, disminuyendo la tasa por medio de la cual la bilirrubina puede ser tomada desde el tejido hacia el plasma.

Idealmente todas las drogas que se pretenden usar en neonatos y en mujeres gestantes o lactantes, debieran ser probadas por efectos de desplazamiento (5, 6, 30). El resultado de tal prueba debe ser expresado en términos cuantitativos ya que el efecto es dosis-dependiente, variando con la concentración de droga-libre en el plasma.

Ciertas reglas pueden ser de valor práctico para el clínico:

- Drogas que son administradas en dosis bajas como hormonas, digitoxina y diuréticos altamente efectivos no son peligrosos, ya que una cierta cantidad molar de la droga es requerida para ocupar una fracción significativa de la reserva de albúmina.
- Las drogas catiónicas y la mayoría de sustancias electroneutrales como gentamicina, antihistamínicos,

anestésicos generales y benzodiacepinas, no son ligadas competitivamente en el sitio de unión de la bilirrubina.

- Las sulfonamidas demuestran un efecto altamente variable. La sulfadiazina es el competidor más débil y posiblemente seguro a dosis usuales.
- Varios analgésicos y drogas anti-inflamatorias son potentes competidores.
- El más alto grado de desplazamiento es visto con los medios de contraste roentgenográficos para la colangiografía. Estos son administrados en altas dosis y ocupan la reserva de albúmina muy efectivamente.

#### ACIDOSIS

La transferencia de una molécula de bilirrubina del plasma al tejido consume dos iones hidrógeno, pues el ión divalente de la bilirrubina está ligado a la albúmina (6, 12) y la bilirrubina ácida a el tejido (4). Un pH bajo tiende a desviar la bilirrubina del plasma hacia los tejidos mientras que un pH alto favorece el proceso de extracción. Este principio está en acuerdo con las observaciones in vitro (6, 8, 12, 20), de los experimentos en animales (6, 10, 12) y de la experiencia clínica (16). En vista de que dos iones hidrógeno están comprometidos, y solamente una bilirrubina-albúmina y una molécula de albúmina, es predecible que la concentración de iones hidrógeno influye en el balance más que como lo hace la concentración de bilirrubina y albúmina. Por lo tanto, la acidosis de origen metabólico o respiratorio es un importante factor precipitante en el KI, y su corrección por medio de alcalino-terapia o ventilación, o ambas es esencial.

#### OXIGENO

Se ha demostrado que la asfixia post-natal inmediatamente en monos rhesus, seguida por infusión intravenosa de bilirrubina da como resultado el KI, simulando la enfermedad humana (2). La asfixia con su asociada acidosis mixta o la bilirrubina por sí solas no causaron los mismos síntomas en las especies. La hipercapnia,

con su suplemento de oxígeno combinada con la bilirrubina intravenosa produjo KI en cachorros de perros (6) posiblemente como resultado de la acidosis con una tendencia aumentada de la bilirrubina para precipitarse en la célula. Es común, pues, que la acidosis juega una parte en la patogénesis del KI en los monos asfixiados (2, 6). La hipoxia probablemente sea otro factor causal como lo indicaron Behrman y Hibbard (2) quienes demostraron que la concentración de oxígeno molecular en el peritoneo de monos recién nacidos disminuía considerablemente cuando se mantenía la hiperbilirrubinemia por infusión intravenosa. Las células ya dañadas por la hipoxia podían así recibir y añadir insulto al mismo sistema de enzimas cuando la bilirrubina es administrada subsecuentemente.

En este contexto es interesante notar que, la mitocondria normal del cerebro contiene un sistema de enzimas bilirrubina-oxidasa (6) el cual oxida bilirrubina consumiendo oxígeno molecular en el proceso.

De esta manera se puede expresar la hipótesis que la oxidación de la bilirrubina y el depósito de los productos polares es un mecanismo de defensa del cerebro normal. La oxidación puede ser inactivada por daño mitocondrial debido a la anoxia, dejando a las células sin defensa para un ataque de bilirrubina en forma posterior.

Atención aumentada para la prevención del KI está indicada en casos de problemas respiratorios previos o presentes (6, 10). Dos mecanismos demandan esto: las células nerviosas son más sensitivas a la bilirrubina después de la anoxia, y la asfixia causa acidosis del tejido la cual puede persistir por algún tiempo después que el Ph del plasma ha sido corregido.

#### ACIDOS GRASOS

Grandes cantidades de ácidos grasos, las cuales son vistas en el plasma bajo circunstancias excepcionales, tienden a desplazar la bilirrubina (36). Por otro lado el efecto de los ácidos grasos en concentraciones moderadas, todavía es un asunto de controversia (8). Odell et al (22) han observado que los ácidos grasos no esterificados en concentraciones normales los cuales están ligados a

la albúmina causan un espectro de desviación de la bilirrubina ligada a la misma molécula de proteína.

#### PREMADUREZ

La premadurez también se ha estudiado como otro factor que aumenta el riesgo para el desarrollo del KI y se ha mencionado que la capacidad de unión de la bilirrubina y la afinidad de la albúmina sérica neonatal, están marcadamente disminuídas en recién nacidos pretérmino enfermos comparable con los valores esperados en niños a término y saludables (9). También se ha postulado que mientras más inmaduro el recién nacido habrá más competencia por los sitios de unión de la albúmina con la bilirrubina; así mismo existe aumentada susceptibilidad de la célula para la toxicidad (3).

En general parece que los recién nacidos inmaduros son más susceptibles que los enonatos a término para el desarrollo del KI a cualquier nivel de bilirrubinas (13), como factor principal para el apareamiento del problema.

La sepsis juega un papel importante en la patogénesis del problema (23, 24). Pearlman y colaboradores (23) demostraron el desarrollo del KI en recién nacidos quienes antes de morir presentaron procesos sépticos comprobados; el mecanismo para su desarrollo es desconocido, aunque se ha propuesto que con la infección se encuentra reducida la capacidad de unión de la bilirrubina con la albúmina. También se ha mencionado que en problemas de sepsis los niveles de ácidos grasos pueden estar marcadamente elevados y estos últimos pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina cuanto están presentes en una relación molar de 4:1 (26); esto puede aumentar la concentración de bilirrubina libre. Además se ha postulado que algunos de los ácidos grasos pueden formar complejos con la bilirrubina libre y actuar como transportadores, llevando bilirrubina libre al S.N.C. Este mecanismo puede ocurrir teóricamente con ácidos grasos libres elevados y niveles bajos de bilirrubinas (26).

También en casos de hipoglicemia, hipotermia e hipoxemia los niveles de ácidos grasos pueden estar elevados (26) y estos últimos también ejercen competencia por los sitios de unión con la albúmina.

La hemólisis, la hipotermia y la hipoglicemia también son condiciones en las que habrá competencia por los sitios de unión.

Factores que presentan capacidad reducida de unión a la albúmina son la hiperosmolaridad y la desnutrición, este último con susceptibilidad aumentada de la célula para la toxicidad.

También se ha discutido con respecto a la integridad de la barrera hemato-encefálica y se ha sugerido la hipótesis de que el KI resulta de la entrada al cerebro de bilirrubina-albúmina después de la apertura de la misma (16). La barrera hemato-encefálica estrictamente controla el paso de sustancias de los vasos cerebrales al cerebro mismo. En particular las moléculas grandes como la albúmina son excluidas del cerebro por esta barrera.

En ciertos estadios de algunas enfermedades o con manipulación experimental la barrera puede ser abierta (15). La apertura puede ser reversible como en un traumatismo, tumores, intoxicación con metales pesados, irradiación y en algunos casos de anoxia. Alternativamente, la apertura puede ser irreversible como en la encefalopatía hipertensiva, meningitis o encefalitis, deshidratación o hiperosmolaridad hipercapnia y otros casos (15). Según Levine y colaboradores (15) el KI solamente ocurrió cuando ellos abrieron la barrera hemato-encefálica en animales de experimentación asfixiados, y en los animales de control sin apertura de la barrera el KI no ocurrió aún con concentraciones en exceso de bilirrubinas séricas de 100 gm o/o. Ellos consideran según su estudio, que es posible que el daño de la barrera conlleva al desarrollo de KI en el neonato icterico, especialmente en los recién nacidos asfixiados o enfermos. Desafortunadamente no existe el presente método disponible para evaluar la integridad de la barrera hemato-encefálica humana.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO DEL KI

Característicamente los recién nacidos con KI que sobreviven exhiben una progresión de tres fases clínicas distintas durante el período neonatal, seguida por una cuarta fase después de ese período.

## PRIMERA FASE

Los signos cardinales de la primera fase clínica del KI en el período neonatal son: hipotonía de la musculatura esquelética, letargia y reflejo de succión pobre. El reconocimiento de los signos de la primera fase del KI parece ser de gran importancia concerniente al pronóstico del recién nacido. El diagnóstico diferencial certero de la Primera Fase clínica del KI depende de la asociación de ciertos hallazgos como los siguientes:

- Fase Uno del KI - la concentración de la bilirrubina sérica y la madurez del recién nacido.
- Aspiración severa del contenido del saco amniótico —el recién nacido cubierto de meconio al nacimiento, meconio en el cabello, en las uñas, sonidos respiratorios usualmente apagados, roncus de burbuja ocasionales, raras veces estertores difusos ocasionales.
- Hemorragia pulmonar— una "hemorragia nasal", burbujas de sangre brillante en la orofaringe, estertores finos difusos.
- Insuficiencia cardiaca —presión venosa umbilical alta al abrir la vena en la exanguino-transfusión, estertores finos ocasionales.
- Arritmia durante la exanguino-transfusión— cambios bruscos en la frecuencia cardiaca, sonidos cardiacos, hallazgos electrocardiográficos y estado clínico.
- Ruptura del bazo —presión venosa umbilical sorpresivamente baja o ausente en un recién nacido severamente enfermo que se espera presente una presión venosa alta, palidez, disminución rápida de la concentración de la hemoglobina, hígado y bazo difíciles de palpar con certeza.

## SEGUNDA FASE

Los signos clínicos cardinales de la Segunda Fase en el período neonatal son: espasticidad, a menudo manifiesta en forma visible por opistótonos y fiebre.

La espasticidad es un signo altamente confiable de KI; y además, el significado esencial de la espasticidad es

independientemente de su intensidad o duración clínicas. La espasticidad moderada de duración corta es diagnósticamente confiable como lo es la marcada de duración prolongada. El opistótonos parece ser una manifestación visible de la espasticidad comprometiendo la musculatura extensora.

La fiebre frecuentemente está asociada con la segunda fase clínica del KI. La fiebre aparece en forma coincidente con la espasticidad en el 80o/o de los recién nacidos que desarrollarán KI (34). El tiempo de aparecimiento de la fiebre usualmente indica con certeza considerable el momento del aparecimiento de la espasticidad (34).

## TERCERA FASE

Esta fase se caracteriza por la disminución o por la desaparición de la espasticidad de la segunda fase clínica. La tercera fase ocurre mas o menos al final de la primera semana de vida. La espasticidad marcada a menudo desaparece considerablemente en intensidad pero sin hacerlo en forma completa. La desaparición total de la espasticidad al final de la primera semana de vida sugiere que el KI no ha ocurrido.

## CUARTA FASE

La cuarta fase del KI después del período neonatal usualmente aparece en el segundo mes de vida o posteriormente. Esta fase se caracteriza por el aparecimiento gradual de los signos relativamente permanentes de anomalías extrapiramidales post-KI. Estos signos y su progresión han sido descritos en forma clara por algunos autores (3, 34, 35).

Además de todo lo mencionado anteriormente, debemos añadir que es importante para el diagnóstico el signo característico de ictericia y de igual manera, las determinaciones de bilirrubinas séricas las cuales nos darán la pauta de la gravedad del problema en determinado caso, sin embargo, vale la pena mencionar que un nivel de bilirrubina no siempre será determinante y que por lo tanto debemos particularizar cada paciente y manejarlo desde un punto de vista amplio. Además existe la discrepancia en cuanto al diagnóstico del problema, o sea, definirlo como un Síndrome

Neurológico o como un diagnóstico patológico (1).

## TRATAMIENTO

Al referirnos al tratamiento del KI, hablamos basicamente respecto al manejo de la hiperbilirrubinemia. Aunque este no es nuestro principal objetivo vale la pena mencionar algunos aspectos importantes.

En el tratamiento de la hiperbilirrubinemia sin importar cual sea su etiología, la meta principal es prevenir que la concentración de la bilirrubina indirecta en el torrente sanguíneo alcance niveles en los cuales puede ocurrir neurotoxicidad (3). El riesgo de daño al Sistema Nervioso Central por la bilirrubina debería ser balanceado en contra del riesgo inherente en el tratamiento para cada recién nacido.

La exanguino-transfusión es un tratamiento ampliamente aceptado y debe ser repetido tan frecuentemente como sea necesario para mantener los niveles séricos de bilirrubina indirecta abajo de 20 mg o/o en un recién nacido a término sano, sin otro problema manifiesto que altere su salud. Una variedad de factores pueden alterar este criterio en cualquier dirección en un paciente individual. El apareamiento de signos clínicos sugestivos de KI es indicación de exanguino-transfusión a cualquier nivel de bilirrubinas. Un recién nacido a término y saludable puede tolerar una concentración bastante alta de bilirrubinas sin ningún efecto aparente, sin embargo, un recién nacido prematuro enfermo puede desarrollar KI a un nivel significativamente menor. Esto último es motivo de controversia. ¿Cuál será el nivel preciso? (17).

La fototerapia también se ha usado en forma continua, y se ha comprobado que la ictericia clínica y la hiperbilirrubinemia son reducidas a la exposición de la luz de intensidad alta en el espectro visible. La bilirrubina en la piel probablemente actúa como un intermediario, absorbiendo energía luminosa y de esta manera transfiere esta energía al oxígeno para formar  $O_2$ ; sin embargo, cuando haya indicaciones para usar exanguineo-transfusión, la fototerapia no debe ser usada como sustituto. En otro párrafo mencionamos algo más con respecto a la fototerapia.

Cuando se haya identificado la etiología de la

hiperbilirrubinemia debe ser tratada de acuerdo a la misma: ejemplo, para la sepsis usar el antibiótico adecuado. Factores fisiológicos que aumentan el riesgo de daño neurológico también deben ser tratados, ejemplo, corrección de la acidosis.

## PRONOSTICO

Un tercio de los recién nacidos con enfermedad hemolítica no tratada y con niveles altos de bilirrubinas desarrollarán KI. Los signos neurológicos manifiestos tienen un grave pronóstico; 75o/o o mas de estos pacientes mueren y el 80o/o de los sobrevivientes afectados padecen de coreoatetosis bilateral, con espamos musculares involuntarios. Son comunes el retardo mental, la sordera y la cuadriplejía espástica. (3, 34, 35).

## METODOLOGIA

Estudio retrospectivo de 60 casos de recién nacidos efectuado en el Hospital Roosevelt departamento de Pediatría en el período comprendido de 1965 a 1982.

El material de estudio fueron los registros clínicos de los niños que presentaron diagnóstico de Kernicterus comprobado por necropsia, y así mismo se consideró un número igual de casos que presentaron hiperbilirrubinemia cuyo fallecimiento se debió a otra causa y que el examen post-mortem no evidenciaron Kernicterus.

Se procedió a buscar en los protocolos de necropsias del Departamento de Patología del hospital todos los casos que presentaron los datos arriba mencionados (Kernicterus por un lado e hiperbilirrubinemia por el otro); se anotó el número de cada registro clínico y luego se solicitaron los mismos al archivo general.

Para la recolección de los datos de cada registro clínico, se elaboró un instrumento de trabajo (anexo 1) que contempla las variables delineadas en hoja aparte, por medio del cual se obtuvo la información necesaria para la formación de los dos grupos de estudio.

Se tomó como diagnóstico de KERNICTERUS la pigmentación amarillenta visible de los ganglios basales, reportada en cada registro.

Se ordenaron los datos en cuadros estadísticos de dos entradas en números absolutos para cada variable; luego se procedió a su análisis respectivo de los cuales se obtuvieron las conclusiones y recomendaciones.

## DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA
1. Edad	Edad en el momento de la defunción	Edad en días
2. Sexo	Masculino - Fenemino	
3. Peso	Peso tomado al nacimiento con el niño desnudo en pesa marca DETECTO tipo BEAM	Peso en libras
4. Edad Gestacional	Semanas de gestación del recién nacido	A.U. en centímetros U.R. en semanas Dubowitz modificado por Capurro en semanas
5. APGAR	Evaluación cardiopulmonar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento	Puntuación de 1 - 10
6. Patología asociada	Todo proceso patológico que acompañe al cuadro de Kernicterus o a la hiperbilirrubinemia	Procesos bronconeumónicos, sepsis, meningitis, acidosis
7. Hiperbilirrubinemia	Concentración de bilirrubinas plasmáticas de cualquier etiología	De 3 mg o/o en adelante
8. Fármacos usados	Tratamiento administrado a la madre y al recién nacido	Sulfas y vitamina "K" número de dosis administradas en mg.

## PRESENTACION DE RESULTADOS

## CUADRO I

RELACION DE PESO AL NACER Y EDAD GESTACIONAL  
DE 30 PACIENTES CON KI y 30 SIN KI\*

PESO AL NACER	EDAD GESTACIONAL**															
	30-33				34-37				38-41				42- +			
	c/K <sup>1</sup>		s/K		c/K		s/K		c/K		s/K		c/K		s/K	
	M <sup>1</sup>	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1 - 2.15	1	1					1									3
3 - 4.15	8	1	5	2	8	3	6	5		4						42
5 - 6.15					1	1				3	4	1				10
7 - +									1	1	1	1		1		5
TOTAL	9	2	5	2	9	4	7	5	1	4	9	2		1		60

\* KI = Kernicterus

\*\* Edad en semanas

1 c/K = con Kernicterus

s/K = sin Kernicterus

X M = Masculino

F = Femenino

La mayoría de recién nacidos aparece en el intervalo de 3 - 4.15 libras, reportándose 20 niños para el grupo con KI y 22 para el grupo sin KI. Por lo que observamos en este cuadro que a menor edad gestacional, en este caso menos de 37 semanas, es menor el peso al nacer y la mayoría de recién nacidos con KI (22 casos) caen en esta categoría (73.3o/o).

CUADRO II

RELACION DE APGAR AL MINUTO Y EDAD GESTACIONAL  
DE 30 PACIENTES CON KI Y 30 SIN KI<sup>1</sup>

APGAR AL MINUTO	EDAD GESTACIONAL*								
	30 - 33		34 - 37		38 - 41		42 - +		
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	
0 - 3		1	1						2
4 - 6	8	2	8	5	2	2	1		28
7 - 10	2	4	5	7	3	9			30
TOTAL	10	7	14	12	5	11	1		60

1 KI = Kernicterus

\* Edad en semanas

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982.

Se nota claramente la mayor cantidad de recién nacidos del grupo con KI (20 casos) presentaron APGAR menor que 6 al minuto o sea, un porcentaje del 66.60/o y con relación al grupo sin KI fueron solamente 10 los que presentaron tal puntuación.

CUADRO III

RELACION DE APGAR A LOS 5 MINUTOS Y EDAD GESTACIONAL  
DE 30 PACIENTES CON KI Y 30 SIN KI<sup>1</sup>

APGAR A LOS 5 MINUTOS	EDAD GESTACIONAL*								
	30 - 33		34 - 37		38 - 41		42 - +		
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	
0 - 3									
4 - 6	1	1	4			1			7
7 - 10	9	6	10	12	5	10	1		53
TOTAL	10	7	14	12	5	11	1		60

1 KI = Kernicterus

\* Edad en semanas

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982.

El APGAR a los 5 minutos no presenta mayor diferencia ya que ambos grupos se nivelan en cuanto a la puntuación. También encontramos 5 casos del grupo KI con puntuación menor que 6 contra solamente 2 del grupo sin KI.

CUADRO IV

RELACION DE PESO Y DOSIFICACION DE  
BILIRRUBINAS SERICAS DE  
30 CASOS CON KI Y 30 SIN KI<sup>1</sup>

BB SS* mg %	PESO EN LIBRAS									
	1 - 2.15		3 - 4.15		5 - 6.15		7 - +			
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K		
0 - 4.9	1				1					2
5 - 8.9			1	1		1				3
9 - 12.9		1	10	9	2				1	23
13 - 16.9			4	7		1	1	1		14
17 - 20.9	1		2	3		2	1	1		9
- 21			2	2	2	1	1			8
TOTAL	2	1	19	22	5	5	3	2		59

<sup>1</sup> KI = KERNICTERUS

\* BB SS = Bilirrubinas

Un caso cuyo resultado de dosificación de bilirrubinas no se encontró.

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982.

Lo que mas llama la atención del presente cuadro es que en ambos grupos cuando los recién nacidos pesan menos de 5 libras hay mayor tendencia a la hiperbilirrubinemia (44 niños con peso menor de 5 libras contra 15 niños con peso mayor de 5 libras); pero en términos generales el grado de hiperbilirrubinemia es comparable para los dos grupos.

CUADRO V

RELACION DE EDAD GESTACIONAL Y DOSIFICACION DE  
BILIRRUBINAS SERICAS  
DE 30 PACIENTES CON KI Y 30 SIN KI<sup>1</sup>

BB SS mg %	EDAD GESTACIONAL									
	30 - 33		34 - 37		38 - 41		42 - +			
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K		
0 - 4.9	1									1
5 - 8.9		2	1			1				4
9 - 12.9	7	2	5	5		2	1	1		23
13 - 16.9	2	3	1	3	1	3	1			14
17 - 20.9	2		1	2		3	1			9
> - 21		1	3	4	1	1	1			8
TOTAL	12	8	11	11	2	10	4	1		59

\* KI = Kernicterus    \*\* Edad en semanas    <sup>1</sup>BB SS = bilirrubinas

Un caso cuyo resultado de dosificación de bilirrubinas no se encontró.

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982.

Quando la edad gestacional es menor de 37 semanas se presentan mas casos de hiperbilirrubinemia en ambos grupos, pero en términos generales los niveles de bilirrubinas son comparables; aunque se nota que la mayoría de KI aparecen entre los intervalos de menos de 37 semanas de gestación; notando con esto que puede desarrollarse KI independientemente del nivel de bilirrubinas.

CUADRO VI

RELACION DE DOSIFICACION DE BILIRRUBINAS SERICAS  
Y EDAD DE DEFUNCION  
DE 30 PACIENTES CON KI Y 30 SIN KI<sup>1</sup>

BB SS <sup>2</sup> mg %	EDAD DE DEFUNCION*												
	0-5		6-10		11-15		16-20		21-25		26-28		
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	
0 - 4.9	2							1				1	4
5 - 8.9			2			1							3
9 - 12.9	1	4	4	4		6	1	1	1				22
13 - 16.9	3	2	5	2		1		4				1	18
17 - 20.9	3		2			1							6
> - 21	4	1	2										7
TOTAL	13	7	15	6		9	1	6	1			2	60

<sup>1</sup>KI = Kernicterus    <sup>2</sup>BB SS = Bilirrubinas    \*Edad en días

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982.

Cuando los niveles de bilirrubinas sobrepasan los 9 mg. % fallecen mas niños con Kernicterus (24 con KI contra 13 sin KI); por otro lado a niveles menores de 9 solamente fallecieron 4 del grupo KI contra 3 del grupo sin KI. El promedio de sobrevivida para el grupo KI es de 6 días, mientras que para el grupo sin KI es de 12 días.

CUADRO VII

RELACION DE ENFERMEDADES ASOCIADAS Y EDAD DE DEFUNCION  
DE 20 PACIENTES CON KI Y 30 SIN KI\*

PATOLOGIA ASOCIADA	EDAD DE DEFUNCION EN DIAS												
	0 - 5		6-10		11 - 15		16 - 20		21 - 25		26 - 28		
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	
Bronconeumía	3	3	10	5	4	1	4	1	4	1			31
Sepsis (no comprobada)	4	2	5	2		2	1	1	1				17
Desequilibrio Hidroelectrolítico			4	1		1	1	1					8
Enfermedad Hemorrágica del recién nacido	4	1	1			1		1					8
Síndrome Darrérico								1					1
Membrana Hialina	1	1					1						4
Aspiración de Meconio									1				1
Hemorragia Intracraneana											1		1

\* KI = Kernicterus

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982

Llama la atención los procesos bronconeumónicos y la sepsis no comprobada como diagnósticos, principales, aunque son comparables en ambos grupos.

## VIII

**RELACION DE TRATAMIENTO PARA LA HIPERBILIRRUBINEMIA  
Y EDAD DE DEFUNCION DE 30 PACIENTES CON KI  
Y 30 SIN KI**

TRATAMIENTO PARA LA HI- PERBILIRRU- BINEMIA	EDAD DE DEFUNCION EN DIAS*													
	0-5		6-10		11-15		16-20		21-25		26-28			
	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K	c/K	s/K		
FOTOTERAPIA	6	5	7	6		8		6		1				39
EXANGUINO-FOTOTERAPIA	5	2	3			1			1				1	13
SIN TRATAMIENTO	4		3				1							8
TOTAL	15	7	13	6		9	1	6	1	1		1	1	60

\* KI = Kernicterus

FUENTE: Boleta de Recolección de Datos.  
Hospital Roosevelt 1965-1982.

A pesar de instalar tratamiento a 22 de los recién nacidos del grupo KI se nota que su sobrevivencia es acortada en forma significativa con relación al grupo sin KI ya que de estos solamente 13 mueren antes de los 11 días de vida. La exanguino-transfusión combinada con fototerapia solamente fue usada en 9 pacientes del grupo KI. Dentro de este mismo grupo fueron 13 los que recibieron fototerapia y se reportan 8 casos sin tratamiento alguno.

## DISCUSION DE RESULTADOS

En el período de 17 años de revisión fueron encontrados 43 casos de KERNICTERUS comprobados por estudio anatómo-patológico, de los cuales se estudiaron y analizaron 30 por no encontrarse los registros en su totalidad; de igual manera se obtuvieron 30 casos que presentaron hiperbilirrubinemia pero sin evidencia de KI por estudio de necropsia. Estos dos grupos son los que hemos considerado para el análisis de los factores de riesgo.

Respecto a la edad gestacional, notamos que varió de 30 semanas a 42 para el grupo KI y de 31 a 40 semanas para el grupo control con un promedio de 35 semanas para ambos grupos. Al relacionar edad gestacional y peso en los grupos menores de 37 semanas se encontró cierta tendencia a mayor número de casos de KI (24 recién nacidos con un porcentaje de 80 %); lo cual nos demuestra que sí existe inclinación al desarrollo del problema cuando los recién nacidos son más inmaduros y pequeños, estos son factores que aumentan la susceptibilidad para la fijación de la bilirrubina en el cerebro a cualquier nivel de hiperbilirrubinemia (13, 31). Esta susceptibilidad edad-dependiente para la encefalopatía por bilirrubinemia también está reflejada en el desarrollo del KI en forma rara después del período neonatal, aún a concentraciones de bilirrubinas séricas suficientes para causar KI en neonatos a término (13). Esto sugiere que el desarrollo de la madurez es importante en la patogénesis del problema. Otro mecanismo posible para la aparición del KI es que la transferencia de la bilirrubina hacia las neuronas es facilitada por la inmadurez o el daño de la barrera hematoencefálica (13, 18). Pero este concepto aún está en estudio (15.) También se ha postulado que mientras más inmaduro el neonato habrá mayor competencia por los sitios de unión de la albúmina con la bilirrubina y la susceptibilidad de la célula para la toxicidad está aumentada (3, 9); ver tabla 1.

No se encontró mayor diferencia en cuanto al peso ya que ambos grupos tuvieron un peso promedio de 4 libras y en cuanto al sexo no se notó ninguna diferencia y ambos grupos son comparables, aunque se ha mencionado que puede existir susceptibilidad aumentada de la célula para la toxicidad si el sexo

es femenino (tabla 1).

En cuanto al período de sobrevida notamos que el grupo KI tuvo un promedio de 6 días y el grupo control 12 días, notando con esto que la sobrevida es acortada en pacientes que desarrollan KI. Este resultado está de acuerdo con otros autores (10, 14, 33). Es posible que el KI por sí mismo pudo haber apresurado el fallecimiento de los niños, o la condición que protagonizó el KI pudo haber contribuido a su muerte temprana aunque ambos grupos presentaron por igual cuadros patológicos sistémicos severos.

Con respecto al APGAR encontramos que 20 pacientes en el grupo KI (67o/o) presentaron al minuto una puntuación menor que 6 y solamente 10 (34o/o) en el grupo control. La puntuación de APGAR se tomó como índice para la medición de la asfixia perinatal y en el presente estudio notamos que los recién nacidos con KI si pudieron desarrollar dicho problema en el momento del nacimiento lo que "preparó" al cerebro para la entrada y fijación de la bilirrubina, esto se demuestra aún mas cuando comparamos el APGAR a los 5 minutos pues, si bien es cierto que se recuperaron en forma franca, de todas maneras se desarrolló el KI; lo que nos hace pensar que una vez lesionadas las células por falta de buena oxigenación, el problema puede darse aún si hay recuperación de la asfixia (6, 10). Con esto notamos que existe cierta tendencia al desarrollo del problema mientras más bajo el APGAR, y esto hace distinguir cuales neonatos se encuentran con riesgo de desarrollar KI. Turkel y colaboradores demostraron lo contrario (3).

El papel de la hiperbilirrubinemia en el desarrollo del KI es bien conocido. En los dos grupos encontramos valores séricos de bilirrubinas de 3 mg o/o hasta 20 mg o/o, con excepción de 6 casos del grupo KI que tuvieron valores arriba de 20 mg o/o, reportándose por ejemplo 2 casos, de 38 mg o/o y 40 mg o/o respectivamente, aunque aparece un caso para el grupo control con valores de 27 mg o/o. En este estudio fueron pocos los recién nacidos que sobrepasaron el nivel crítico de bilirrubinas (18 - 20 mg o/o), pero en forma general los niveles son comparables para los dos grupos. Es de hacer notar que cuando los niveles de bilirrubinas sobrepasan los 16 mg o/o hay más casos de KI que sin KI, demostrándonos que los recién nacidos inmaduros son más susceptibles que los neonatos a término para el desarrollo del KI

independiente del nivel de bilirrubinas (13). En este estudio la mayoría de recién nacidos presentaron edad gestacional menor de 37 semanas.

También se ha enfatizado que la infección juega un papel importante en el desarrollo del KI sin embargo, en la presente revisión encontramos que las enfermedades asociadas en ambos grupos fueron comparables, tanto clínica como patológicamente. Los diagnósticos principales fueron: procesos bronconeumónicos, sepsis, los que por sí solos no dan evidencia de lo que es el desarrollo del KI; luego tenemos desequilibrio hidroelectrolítico como siguiente diagnóstico en similares condiciones. No podemos establecer alguna comparación en cuanto a lo que son las entidades asociadas como factores que demuestren alguna diferencia con respecto al desarrollo del KI.

La sospecha clínica del KI casi fué nula pues, solamente un caso se consideró clínicamente en vida y se confirmó pro necropsia. La falta de diagnóstico se debió probablemente a que en los recién nacidos pre-término el KI puede pasar clínicamente desapercibido y en nuestro estudio la mayoría de niños con KI (80o/o) presentaron edad gestacional menor que 37 semanas y en estas circunstancias el diagnóstico solamente es hecho en la autopsia (16, 34).

En cuanto al manejo de la hiperbilirrubinemia, notamos que la mayoría recibió una forma de tratamiento con excepción de 8 casos del grupo KI que no recibieron ninguno específico y, de acuerdo a la historia clínica se debió a que el proceso se dió en forma rápida no dando tiempo a instalar ningún tipo de terapia. Por lo demás no encontramos ningún dato relevante, pues para ambos grupos se efectuó tanto fototerapia y exanguino-transfusión en forma separada, así como la combinación de ambas.

Todos los casos estudiados recibieron vitamina "K" en una y hasta tres dosis y la mayoría recibió algún tipo de antibiótico o la combinación de dos destacándose el uso de penicilina y ampicilina. Las drogas pueden también interferir la unión de la albúmina con la bilirrubina y aumentar la frecuencia con la cual el KI ocurre en neonatos ictericos (13). Silverman et al (29) demostraron que el sulfisoxazole administrado a recién nacidos prematuros produce

este efecto, resultando el desarrollo del KI a bajas concentraciones séricas de bilirrubinas. En este estudio no se reporta que la madre o los recién nacidos hayan recibido drogas conocidas que interfirieran el sitio de unión de la bilirrubina con la albúmina.

Llamó la atención al revisar las papeletas que no se prestó la importancia que justifica al problema de control de glicemia, gases arteriales, pH sanguíneo, etc. a estos recién nacidos pequeños con alto riesgo de KI; esto probablemente obedece a falta de recursos técnicos, mejor orientación del problema, falta de elemento humano, etc., pero en la actualidad se está prestando mejor atención a problemas de este tipo con el propósito de mejorar el manejo de los recién nacidos con problemas de ictericia.

Por último es importante mencionar que todos los casos analizados nacieron en el hospital; este es un dato importante y a la vez sirve de alerta para el buen control de todos los neonatos icterícos.

## CONCLUSIONES

1. Al relacionar peso con edad gestacional y KI la mayoría de niños con Ictericia Nuclear son mas inmaduros.
2. 20 pacientes del grupo KI (67o/o) presentaron APGAR menor que 6 al minuto, siendo este el único factor que sí se asoció con el desarrollo del problema.
3. No se encontró ningún valor de bilirrubina sérica como factor completamente predictivo del KI en recién nacidos enfermos.
4. Los signos clínicos clásicos del KI no fueron aparentes en la gran mayoría de pacientes que presentaron tal evidencia en la autopsia. Solamente un caso de los 30 con KI presentó manifestaciones clínicas del problema.

## RECOMENDACIONES

1. Tener en mente el desarrollo de KI en todo neonato icterico, independiente del nivel de bilirrubinas, para tomar medidas tempranas en cuanto al manejo de la hiperbilirrubinemia y algún proceso que acompañe al cuadro de ictericia.
2. Considerar todo recién nacido con APGAR bajo al minuto a riesgo de desarrollar KI aún si su hiperbilirrubinemia no sea muy elevada.
3. Continuar estudios que en un momento nos demuestren o no, que factores tomar en cuenta cuando exista hiperbilirrubinemia y poder establecer algún tipo de protocolo más práctico en cuanto al manejo de los niveles de bilirrubinas.

## RESUMEN

Fueron analizadas 60 historias clínicas de pacientes manejados en el hospital Roosevelt de Guatemala en el período de 1965 a 1982.

Para el presente trabajo se tomaron 2 grupos de estudio en la siguiente manera: 30 casos de KI cuyo diagnóstico fué comprobado por necropsia y otros 30 sin tal diagnóstico al examen post-mortem. Ambos grupos presentando hiperbilirrubinemia como hallazgo común.

La edad gestacional de ambos grupos tuvo como promedio 35 semanas; de igual manera el promedio de peso al nacer fué de 4 libras para los dos y en cuanto al sexo no hubo diferencia.

De acuerdo a la presente investigación el período de sobrevida es acortado en casos de KI.

El factor que sí llamó la atención en esta investigación fué la puntuación de APGAR pues, es evidente que de 30 pacientes con KI, 20 presentaron valores menores que 6, lo cual demuestra que los problemas de oxigenación sí son determinantes para el desarrollo de fijación de bilirrubina en el cerebro y como consiguiente la aparición del KI; por lo tanto, la asfixia perinatal, basada en la puntuación de APGAR, se puede considerar como un factor determinante e importante en el desarrollo del KI.

Lo que son la hiperbilirrubinemia y las entidades asociadas no demuestran mayor diferencia. Ambos grupos son comparables; por ejemplo, para los dos grupos encontramos valores séricos de bilirrubinas de 3 mg o/o y hasta 20 mg o/o además fueron solamente 7 recién nacidos los que sobrepasaron el nivel "crítico" (18-20 mg o/o) de bilirrubinas. Los límites variaron entre 9 mg o/o y 16 mg o/o. Los procesos bronconeumónicos son similares para ambos grupos. Agregamos que la asfixia perinatal, la hiperbilirrubinemia, mas procesos bronconeumónicos pudo haber sido la secuencia para el desarrollo del KI en los recién nacidos estudiados.

Por último hacemos notar que todos los casos reportados fueron de recién nacidos que nacieron en el hospital, y que el manejo para ambos grupos desde el punto de vista de la hiperbilirrubinemia fué similar, faltando pruebas de laboratorio de gases arteriales, pH, que consideramos, si hubiesen sido practicadas, hubieran servido como un parámetro más exacto para el análisis de el estado de oxigenación de los casos estudiados. En cuanto a drogas que compiten por el sitio de unión de al albúmina, no podemos afirmar nada en forma categórica pues ambos grupos recibieron vitamina "K" en más de una dosis y el uso de antibióticos fué similar sin usarse en ningun caso alguno que compita por el sitio de unión.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ackerman, B.D. What should kernicterus maens as a clinical diagnosis? *Pediatrics* 1970 Jul; 46(1): 156-157.
2. Behrman, R.E. *et al.* Bilirubin: actue effects in newborn rhesus monkeys. *Science* 1964 May 1; 144(3618):545-546
3. Behrman, R.E. Noninfectious disorders. *En: Vaughan V.C. et al eds. Nelson textbook of pediatrijs.* 11th ed. Philadel - phia, Saunders, 1979. 2120p. (pp. 442-449)
4. Brodersen, R. Bilirubin solubility interaction with albumin and phospholipid. *J Biol Chem* 1979 Apr; 254(7): 2364-2369
5. Brodersen, R. Competitive binding of bilirubin and drugs to serum albumin studied by enzymatic oxidation. *J Clin Invest* 1974 Dec; 54(5):1353-1364
6. Brodersen, R. Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. *J Pediatr* 1980 Mar; 96(3 Part I): 349-356
7. Brodersen, R. *et al.* Bilirubin displacing effects of stabilizers added to injectable preparations of human serum albumin. *Acta Pediatr Scand* 1977 Mar; 66(5): 133-135
8. Brodersen, R. Prevention of kernicterus, based on recent progres in bilirubin chemistry. *Acta Pediatr Scand* 1977 Sep; 66(2): 625-634
9. Cashore, W. J. *et al.* Unbound bilirubin and kernicterus in low birth-weight infants. *Pediatrics* 1982 Apr; 69(4):481-485
10. Chen, H.-C. *et al.* Kernicterus in newborn rabbits. *Am J Pathol* 1961 Mar; 46(3):331-336

11. Diamond, I. Kernicterus; revised concepts of pathogenesis and management. *Pediatrics* 1966 Oct; 38(4 part I): 539-546
12. Diamond, I. *et al.* Experimental bilirubin encephalopathy. The mode of entry bilirubin-14C into the central nervous system. *J Clin Invest* 1966 May; 45(5): 678-687
13. Gartner, L.M. *et al.* Kernicterus: high incidence in premature infants with low serum bilirubin concentrations. *Pediatrics* 1970 Jun; 45(6):906-916
14. Kim, M.H. *et al.* Lack of predictive indices in kernicterus: a comparison of clinical and pathologic factors in infants with or without kernicterus. *Pediatrics* 1980 Dec; 66(6): 852-857
15. Levine, R. L. *et al.* Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood-brain barrier. *Pediatrics* 1982 Mar; 69(3):255-259
16. Levine, R.L. Bilirubin worked out years ago? *Pediatrics* 1979 Sep; 64(3):380-384
17. Lucey, J.F. Bilirubin and brain damage-A real mess. *Pediatrics* 1982 Mar; 69(3):381-382
18. Lucey, J.F. The unsolved problem of kernicterus in the susceptible low birth weight infant. *Pediatrics* 1972 Jun; 49(6): 646-647
19. Menken, M. *et al.* Kernicterus: development of an experimental model using bilirubin-14C. *Arch Neurol* 1966 Jul; 15(1):68-73
20. Nelson, T. *et al.* Effect of pH on the interaction of bilirubin with albumin and tissue culture cells. *Pediatr Res* 1974 Dec; 8(12):963-967
21. Odell, G. B. The distribution and toxicity of bilirubin. *Pediatrics* 1970 Jul; 46(1):16-24

22. Odell, G. B. *et al.* The influence of fatty acids on the binding of bilirubin to albumin. *J Lab Clin Med* 1977 Feb; 89(2):195-306
23. Pearlman, M. A. *et al.* The association of kernicterus with bacterial infection in the newborn. *Pediatrics* 1980 Jan; 65(1):26-29
24. Pearlman, M. A. *et al.* The association of kernicterus with bacterial sepsis. *Pediatrics* 1978 Apr; 12(4 part II):532
25. Pledger, D. R. *et al.* Kernicterus at low levels of serum bilirubin: the impact of bilirubin albumin-binding. A 10 year retrospective survey. *Biol Neonate* 1982 Jan-Feb; 41(1-2):38-44
26. Ritter, D. A. *et al.* A prospective study of free bilirubin and other risk factors in the development of kernicterus in premature infants. *Pediatrics* 1982 Mar; 69(3):260-265
27. Scheidt, P. C. *et al.* Toxicity to bilirubin in neonates: infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1977 Aug; 91(2):292-297
28. Schmid, R. *et al.* Interaction of bilirubin with albumin. *Nature* 1965 Jun 5; 206(4988):1041-1043
29. Silverman, W. A. *et al.* A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens. *Pediatrics* 1956 Oct; 19(4):614-625
30. Stern, L. Part II. Drugs. The newborn infant, and the binding of bilirubin to albumin. *Pediatrics* 1972 Jun; 49(6):916-918
31. Stern, L. *et al.* Kernicterus in small premature infants. *Pediatrics* 1965 Mar; 35(3 part I):483-485

32. Turkel, S. B. et al. A clinical pathologic reappraisal of kernicterus. *Pediatrics* 1982 Mar; 69(3):267-271
33. Turkel, S. B. et al. Lack of identifiable risk factors for kernicterus. *Pediatrics* 1980 Oct; 66(4):502-506
34. Van Praagh, R. Diagnosis of kernicterus in neonatal period. *Pediatrics* 1961 Dec; 28(5):870-871
35. Victor, M. et al. Metabolic disease of the nervous system. En: Isselbacher, K. J. et al eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1980. v 2 (pp. 1981-1982)
36. Wooley, P.V. et al. Binding an circular dichroism data on bilirubin-albumin in the presence of oleate and salicilate. *Arch Biochem Biophys* 1970 Sep; 140(1):197-209
37. Zamet, P. et al. The use of critical levels of birth weight and "free bilirubin" as an aproach for prevention of kernicterus. *Biol Neonate* 1975 Mar-Apr; 26(3-4):274-282
38. Zenone, E. A. et al. Mechanism of excretion of unconjugated bilirubin (UCB) during phototerapy. *Gastroenterol* 1977 May; 72 (5 part 2):1180

70 Bo

*Guayuberto*

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

A N E X O

ANEXO 1

CASO No. \_\_\_\_\_  
REGISTRO No. \_\_\_\_\_

## Boleta de Recolección de Datos

1. EDAD DE FUNCION: \_\_\_\_\_
2. SEXO:           M           F
3. EDAD GESTACIONAL:
  - Por A.U. \_\_\_\_\_ semanas
  - Por U.R. \_\_\_\_\_ semanas
  - Por Dubowits \_\_\_\_\_ semanas
4. ANTECEDENTES MATERNOS:
  - Control prenatal:   SI       NO
  - Enfermedades durante el embarazo: \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
  - Si madre es Rh negativo:   G       P       AB       C
  - Se le ha inyectado Rhogam después de: partos \_\_\_\_\_
  - \_\_\_\_\_
  - AB \_\_\_\_\_
  - C \_\_\_\_\_
5. APGAR:   Al minuto: \_\_\_\_\_
- A los 5 minutos: \_\_\_\_\_
6. PESO: \_\_\_\_\_ libras
7. HEMATOCRITO:           edad en horas   valor
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

8. BILIRRUBINAS:    fecha    hora    valor

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

9. DROGAS ADMINISTRADAS:    SULFAS    Vit. "K"

                                         a la madre:    \_\_\_\_\_

                                         al recién nacido:    \_\_\_\_\_

10. PATOLOGIA ASOCIADA: \_\_\_\_\_

11. Tiempo en horas en que se detectó la hiperbilirrubinemia:

\_\_\_\_\_

12. TRATAMIENTO RECIBIDO POR LA HIPERBILIRRUBINEMIA:

FOTOTERAPIA:    tiempo en horas    \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

EXANGUINO-TRANSFUSION:    No

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

13. INFORME ANATOMO-PATOLOGICO: \_\_\_\_\_

14. OTROS DATOS:

Si se encuentran en los registros:

ALBUMINA: \_\_\_\_\_

GASES ARTERIALES: \_\_\_\_\_

pH sanguíneo: \_\_\_\_\_

FUENTE: Departamento de Archivo y Estadística del Hospital Roosevelt.

CONFORME:

*[Signature]*

Dr. Luis Felipe Meneses  
 CATEDRÁTICO F. Meneses Z.  
 MEDICO Y CIRUJANO

SATISFECHO:

*[Signature]*

Dr. Francisco Castro.

REVISOR,  
 Francisco G. Castro B.  
 MEDICO Y CIRUJANO  
 COLEGIADO 1988

APROBADO:

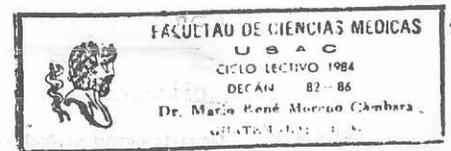
*[Signature]*  
 DIRECTOR DEL CICS



IMPRIMASE:

*[Signature]*  
 Dr. Mario René Moreno Cambara  
 DECANO  
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
 U S A C .

Guatemala, 6 de noviembre de 1984.



Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).