

El kernicterus: un viejo

E l k e r n i c t e r u s : u n v i e j o

diagnóstico y nuevas

d i a g n ó s t i c o y n u e v a s

preocupaciones

p r e o c u p a c i o n e s

Eugenia Espinosa G., MD

Neuropediatra
Profesora titular de Neuropediatría
Universidad Militar Nueva Granada

Introducción

La encefalopatía por bilirrubinas es un síndrome neurológico que resulta del depósito de bilirrubina no conjugada en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en los ganglios basales y núcleos del tallo cerebral. La causa de esta encefalopatía es de origen multifactorial relacionada con niveles elevados de bilirrubina no conjugada libre, cantidad de bilirrubina que se une a la albúmina, alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) por otras enfermedades y susceptibilidad neuronal.

El kernicterus es la secuela más importante de la encefalopatía bilirrubínica. Es una enfermedad devastadora, una entidad previsible cuando la hiperbilirrubinemia es tratada agresivamente y la condición crónica de la encefalopatía por bilirrubinas, la cual se asocia a alta morbimortalidad. Los pacientes que sobreviven, un gran porcentaje de ellos, presentan característicamente parálisis cerebral coreoatetósica, oftalmoplejía, hipoacusia neurosensorial, displasia del esmalte dental y déficit cognitivo.

En los últimos años, han aumentado los casos de encefalopatía por bilirrubinas y son diferentes las causas por las cuales se presenta; sin embargo, algunos profesionales creen que esta entidad ha desaparecido. El problema probablemente radica en que en muchas ocasiones no se realiza el diagnóstico temprano porque hay menor tiempo de hospitalización del recién nacido (RN), los controles del RN posteriores al alta con alguna frecuencia son tardíos y, en otras oportunidades, se le da poca importancia a las preocupaciones de la madre sobre el RN.

La práctica diaria de la consulta de neuropediatría y la consulta de seguimiento de los recién nacidos y prematuros con alto riesgo neurológico nos creó la preocupación sobre el aumento de las secuelas por encefalopatía por bilirrubinas y por este motivo queremos realizar este capítulo para alertar sobre esta patología que se está registrando con relativa frecuencia en nuestro medio, recordando que la prevención es lo más importante y que, una vez que se presenta, el diagnóstico oportuno y el manejo integral e interdisciplinario va a

ayudar, en parte, a mejorar la calidad de vida de estos niños.

Historia natural

La primera publicación sobre hiperbilirrubinemia fue realizada en 1473 por Bartholomaeus Mitlinger; en 1847, Jacques Hervieux describió las primeras alteraciones patológicas de la hiperbilirrubinemia en el SNC; en 1904, Schmol utilizó el vocablo de Kernic (ictericia nuclear) para describir los hallazgos post mortem en recién nacidos a término, como resultado de ictericia grave neonatal. Wallerstein, en 1946, publicó, en la revista *Science*, el manejo con exanguinotransfusión; en 1952, Hsia y colaboradores reportaron que el 50% de los RN con eritroblastosis fetal y cifras mayores de 30 mg/dl desarrollaron kernicterus.

Se describe que esta entidad es exclusiva del recién nacido a término con enfermedad hemolítica, que puede presentar clínica de encefalopatía dada por alteraciones de los reflejos del recién nacido, especialmente el reflejo de Moro, postura en opistótonos, dificultad en la alimentación, hipotonía, llanto agudo, convulsiones y, en algunos casos, muerte, o los que sobreviven pueden presentar retardo en el desarrollo psicomotor, hipoacusia neurosensorial, parálisis cerebral (PC), alteraciones visuales, trastornos del desarrollo y del aprendizaje, y retardo mental (RM).

En la década de los 50 a los 60, se empieza a publicar la aparición de encefalopatía bilirrubínica en recién nacidos pretérmino, no solo asociada a hemólisis, sino a otras patologías propias del prematuro, como neumonía, sepsis, y se confirma la presencia de bilirrubina no conjugada en los ganglios basales; se describe que el inicio de los síntomas se hace presente de forma más tardía que en el recién nacido a término. En 1970, Rhogan y colaboradores introducen el uso de fototerapia profiláctica; Ostrow, en 1990, publica nuevos conceptos en la fisiopatología de las bilirrubinas.

Otras áreas clásicamente alteradas en el SNC son: el cerebelo, especialmente las células de Purkinje, y el hipocampo, los cuales se pueden afectar en diferentes sitios y ocasionar otros desórdenes, por ejemplo, epilepsia, neuropatía auditiva y retardo mental.

El efecto neurotóxico de la bilirrubina en el recién nacido con enfermedad hemolítica lo determina el nivel de bilirrubinas y el tiempo de duración de elevación de ese nivel.

Se estima la presencia de kernicterus en un 8% en pacientes con niveles de bilirrubina no conjugada de 19 a 24 mg/dl; un 33% de recién nacidos con cifras de bilirrubinas indirectas de 25 a 29 mg/dl, y un 73% en recién nacidos con niveles de bilirrubinas de 30 a 40 mg/dl.

Fisiopatología de la encefalopatía hiperbilirrubínica

La bilirrubina proviene de la degradación de la hemoglobina liberada tras la destrucción del eritrocito. Luego, se forma el grupo heme por la acción de la hemooxigenasa, la cual produce una molécula de monóxido de carbono por varias moléculas de biliverdina. De este producto y por la acción de la biliverdina reductasa, se forma la bilirrubina.

La bilirrubina no conjugada es un antioxidante natural a bajos niveles, pero neurotóxico en niveles altos. La bilirrubina libre no conjugada ingresa libremente al cerebro, a los líquidos intersticiales y al líquido cefalorraquídeo, y es la responsable de la neurotoxicidad. La bilirrubina no conjugada unida a la albúmina ingresa al SNC cuando la barrera hematoencefálica está rota o cuando hay aumento de la permeabilidad de la BHE (en el recién nacido pretérmino y en la mayoría de los RN a término, esta barrera se encuentra en esa época parcialmente desarrollada).

La bilirrubina es conjugada en el hígado por la uridin-difosfato-glucuronil-transferasa (UDPGT) soluble en el agua y no tóxica; la inmadurez

relativa de la UDPGT en el recién nacido, más acentuada en los prematuros, sumada al aumento de la hemoglobina es responsable de la “ictericia fisiológica del recién nacido”. La bilirrubina no conjugada se une a la albúmina en la sangre e ingresa al tejido cerebral; la bilirrubina libre no se une a las proteínas cuando en la sangre la capacidad de unión es excedida o cuando otras sustancias, como las sulfonamidas, compiten en los sitios de unión.

En el SNC, la bilirrubina no conjugada inhibe las enzimas mitocondriales y la síntesis de DNA y proteínas; presenta afinidad por las membranas de fosfolípidos e impide la captación de tirosina, necesaria para la transmisión sináptica, lo que altera la conducción y las señales neuroexcitatorias, especialmente en el VIII par.

La bilirrubina tiene predilección en el SNC por los globos pálidos, núcleos subtalámicos y núcleos del tallo cerebral oculomotores y auditivos, manifestándose clínicamente cuando se presentan estas alteraciones patológicas: parálisis cerebral distónico-coreoatetósica, hipoacusia neurosensorial, neuropatía auditiva y compromiso visual de leve a severo hasta pérdida visual total.

Recientes reportes informan que el polimorfismo genético en el gen UDPGT –como una mutación missense– puede estar relacionado con estas diferencias. Estos nuevos datos aumentan los conocimientos en el grupo de infantes que tienen especial susceptibilidad para presentar hiperbilirrubinemia. La nueva información genética será de ayuda para los pacientes que poseen deficiencias hereditarias de bilirrubina UDPGT. Así mismo, se están describiendo variaciones en los grupos étnicos y raciales relacionados con los niveles de bilirrubinas.

En RN sin hemólisis, el nivel de bilirrubinas no es un buen predictor y va a depender de la cantidad de bilirrubina no conjugada unida a la albúmina, integridad de la BHE por inmadurez del prematuro, infección, acidosis,

sepsis y prematuridad. El efecto neurotóxico está determinado por la cantidad de bilirrubina unida a la albúmina.

Formas clínicas

En los recién nacidos pretérmino, no hay una cifra que pueda considerarse de peligro, y los datos son variables. Crosse y Yar anotan niveles por encima de 18 mg/dl; Crosse y Obste, niveles mayores de 22 mg/dl; para Koch, niveles mayores de 20 mg/dl, y, según los datos de Hugh-Jones y colaboradores, en 1960, los valores de peligro están por encima de 30 mg/dl.

El cuadro clínico es variable y los síntomas son progresivos en el recién nacido a término con pobre succión, tono muscular fluctuante de hipotonía a tono normal y, posteriormente, hipertonia, llanto agudo (tonalidad alta), posición de opistótonos, ojos en sol poniente, convulsiones tónicas o clónicas generalizadas y, en algunos casos, muerte. En el recién nacido a término, la encefalopatía puede iniciarse del segundo al quinto día de nacido, y, en el recién nacido pretérmino, los síntomas se pueden presentar hasta el séptimo día de nacido.

Forma aguda

Fase 1: (dos primeros días) el recién nacido presenta pobre succión, hipotonía variable y cambiante, alteración del estado de conciencia y, en algunas ocasiones, convulsiones.

Fase 2: (mitad de la primera semana) aumento del tono muscular en músculos extensores que conllevan a la postura de opistótonos e incremento de la temperatura.

Fase 3: (después de la primera semana) hipertonia y convulsiones.

Forma crónica

A partir de los primeros meses hasta el año de edad, se evidencia hipotonía con hiperreflexia

músculo-tendinosa, retardo en el desarrollo psicomotor y reflejos tónicos cervicales presentes. Después del primer año, se comprueba trastorno de los movimientos con manifestación de movimientos coreoatetósicos distales, distonía, balismo, temblores distales, oftalmoplejía, ojos en sol poniente, y se puede observar sordera neurosensorial.

A medida que se desarrolla el lactante y aprende a usar su voluntad, se encuentra que tiene poco conocimiento para ejercer control sobre sus músculos antagonistas, por lo que trata de emplear sus músculos agonistas espásticos a fin de adoptar posturas y movimientos que no son funcionales.

La parálisis cerebral coreoatetósica es una patología frecuente que no se instaura de forma aguda; a partir de los dos años se debe realizar el diagnóstico. Esta está caracterizada semiológicamente por:

Atetoide, movimientos involuntarios constantes que desaparecen durante la relajación y el sueño. La capacidad normal de mover la musculatura está conservada. Se observa tensión voluntaria de toda una extremidad o varias; tal tensión se hace finalmente habitual y ocasiona hallazgos que sugieren espasticidad.

Los siguientes son tipos de movimientos asociados a la parálisis cerebral atetoide.

Tipo de tensión: se puede expresar como una sacudida de la extremidad fuera de la mano del examinador. Patrón extensor usualmente, reflejos normales o disminuidos.

Distonía: disturbio intermitente de la postura de las extremidades, cuello y tronco. No hay contracturas, se conserva el arco completo de movimiento cuando el paciente está relajado.

Corea: sacudidas espontáneas de las articulaciones distales, dedos de las manos y de los pies.

Balismo: movimientos involuntarios no controlados en segmentos proximales (hombros, codos, caderas y rodillas).

Rigidez: del tipo de tubo de plomo con resistencia al movimiento pasivo, resistencia continua al movimiento pasivo, y del tipo rueda dentada con resistencia no continúa al movimiento pasivo.

Patologías asociadas a la parálisis cerebral coreoatetósica

Problemas de crecimiento: el retardo en el crecimiento puede ser de moderado a severo, hay poca ganancia de peso y talla. Estas fallas en el crecimiento pueden ser debidas a diferentes causas: nutricionales o a alteraciones en los centros hipotálamo e hipófisis, que controlan el crecimiento; además, los músculos de las extremidades comprometidas tienden a ser más pequeños que en los niños normales, lo que está relacionado con diferentes mecanismos, entre ellos la falta de uso y/o exceso de movimientos anormales.

Sensación anormal y percepción: algunos niños tienen compromiso del tacto y dolor, y se puede presentar esterognosia, dificultad para percibir e identificar objetos utilizando el sentido del tacto.

Osteopenia: puede ser secundaria a déficit nutricional o poca movilización, y ocasiona fracturas patológicas.

Estreñimiento: generado por la falla en la alimentación, poca ingesta de líquidos y requerimientos proteico-calóricos.

Vejiga neurogénica: ocasionada por lesión central.

Neuropatía auditiva: puede resultar de excesiva cantidad y duración de la exposición de bilirrubina libre no conjugada, en los diferentes grados de

desarrollo neurológico según la edad gestacional de presentación de la hiperbilirrubinemia.

Epilepsia: una tercera parte de los pacientes presenta crisis de diferentes tipos: generalizadas y focales. En las últimas, los síntomas ayudan a clasificar el sitio donde se inician las crisis en determinada área del cerebro: automatismos, alucinaciones, compromiso motor.

Compromiso intelectual (retardo mental): cerca de una tercera parte de los niños presenta compromiso moderado o severo de las funciones intelectuales.

Compromiso de visión: un gran número de pacientes presenta estrabismo; quienes no son tratados desarrollan compromiso de la visión, el cual puede interferir en ciertas destrezas visuales, como el cálculo de la distancia, ambliopía y disminución de la visión.

La ictericia en RN a término se asocia con un mayor riesgo de presentar autismo y otros trastornos psicológicos del desarrollo; la exposición prolongada a altos niveles de bilirrubinas es neurotóxica.

Diagnóstico

El diagnóstico de las alteraciones del neurodesarrollo es clínico, lo mismo que el de parálisis cerebral coreoatetósica.

En todo recién nacido con antecedentes de hiperbilirrubinemia, debe realizarse seguimiento, y, ante la presencia de alteraciones en el desarrollo psicomotor, alteraciones del tono muscular y posturas distónicas o movimientos extrapiramidales, independientemente de los niveles de bilirrubinas, se deben efectuar estudios de neuroimágenes y audiológicos.

Cuando hay sospecha de encefalopatía bilirrubínica o antecedentes de hiperbilirrubinemia no conjugada, es importante llevar a cabo estudios audiológicos con potenciales

auditivos automatizados y/o de estado estable, y neuroimágenes.

Las alteraciones en la resonancia magnética cerebral y los potenciales auditivos automatizados y/o de estado estable son de importancia en el recién nacido pretérmino. En la resonancia magnética, se evidencia aumento de la intensidad de la señal en los globos pálidos en el T2 y otras alteraciones, como atrofia cerebral o retardo en la mielinización.

Todos los pacientes con alteraciones de bilirrubinas deben ser valorados por oftalmología pediátrica, quien solicitará los exámenes visuales de acuerdo con la edad y la patología asociada.

Estudios en Japón y los Estados Unidos han demostrado que los potenciales auditivos de tallo cerebral son un mejor predictor para disfunción del SNC que el total de bilirrubina libre que ha presentado el recién nacido durante la época neonatal.

Factores de riesgo

Edad gestacional menor de 38 semanas, hermanos con antecedentes de ictericia neonatal que requirieron manejo con fototerapia, alimentación materna exclusiva e ictericia visible en las primeras 24 horas.

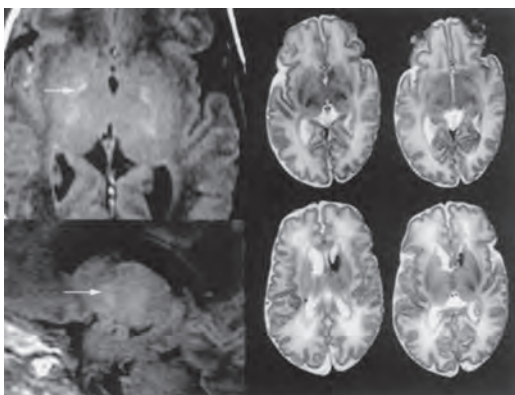
Estrategias de prevención

La clave de estas patologías neurológicas es la prevención; el abordaje sistemático para el manejo de la ictericia puede prevenir la encefalopatía bilirrubínica:

- Definir los niveles de riesgo bajo, intermedio y alto al egreso del recién nacido y prematuro.
- Realizar toma de bilirrubinas y graficación en nomogramas para determinar riesgo, lo cual tiene una sensibilidad aceptable, con baja especificidad de las bilirrubinas como predictor de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

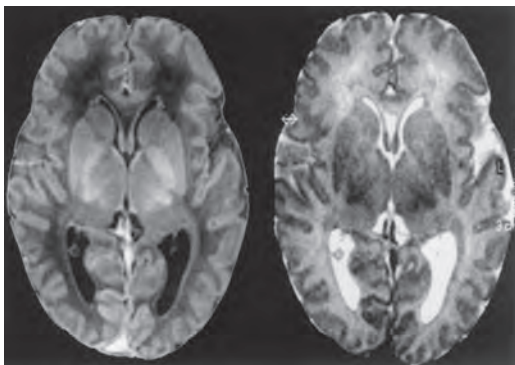
- Manejar oportunamente la hiperbilirrubinemia neonatal.
- Identificar factores clínicos de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia.

Figura 1. Aumento de la señal en globos pálidos y lenticular bilateral



Fuente:

Figura 2. Aumento de la hiperintensidad en los globos pálidos



Fuente:

Manejo

Cuando se diagnostica neuropatía auditiva o hipoacusia neurosensorial, es de importancia el diagnóstico temprano e iniciar el manejo adecuado con audífonos o implante coclear.

Los trastornos del neurodesarrollo se deben emplear en forma integral e interdisciplinaria de acuerdo con la patología que presenta el niño.

Se ha logrado mejorar las condiciones físicas, emocionales y sociales de los pacientes con PC gracias al diagnóstico y comienzo temprano de los programas de rehabilitación y aplicación de antiguas pero renovadas medidas, soportes posturales con manejo integral e interdisciplinario con terapia física, ocupacional, miofuncional, lenguaje, psicología y educación. El uso de medicaciones depende del tipo de alteración semiológica, por ejemplo, en caso de coreoatetosis, utilización de haloperidol; en caso de distonía, trihexifenidil, benzodiazepinas y/o baclofeno.

La parálisis cerebral coreoatetósica representa repercusiones a nivel social e individual, su carga asistencial consume parte del gasto destinado a salud en países desarrollados y, aunque la magnitud del problema se desconoce en algunos países en desarrollo, se puede estimar que este desorden, junto con otras enfermedades crónicas o generadoras de discapacidad, representa un gasto considerable del producto interno bruto (PIB) nacional destinado a salud, por lo cual su prevención es parte de los programas de salud pública.

Finalmente, debería motivarnos a realizar un registro nacional y campañas de prevención de secuelas de la encefalopatía por bilirrubinas. Ello redundaría, en nuestro medio, en la creación de una casuística regional y nacional donde se haga énfasis en la detección y manejo precoz de las diferentes dificultades por las que cursan los niños en desarrollo, soportada por la permanente captación de pacientes y seguimiento a través de la consulta de alto riesgo neurológico, parte permanente y necesaria de los servicios médicos de las instituciones hospitalarias pediátricas del país.

Lecturas recomendadas

1. Brow A. kernicterus: past, present and future. *NeoReview* 2008;4:33.
2. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics* 2009;123(2):524-32.
3. Davidson L, Thilo E. How to make kernicterus a never event. *Neo Reviews* 2003;4:e308-13.
4. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 2001;344(8):581-90.
5. Govaert P, Lequin M, Swarte R, Robben S, De Coo R, Weisglas-Kuperus N, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 2003;112:1256-63.
6. Keren R, Bhutani V. Predischage risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2007;8:e68-76.
7. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Moller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010;126(5):872-8.
8. Okumura A, Kidokoro H, Shoji H, Nakazawa T, Mimaki M, Fujii K. Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123(6):e1052-8.
9. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS; Guideline Development Group. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2409.
10. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. *Pediatrics* 2004;114(4):917-24.
11. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003;29(5):410-21.
12. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundice newborns. *Pediatrics* 2006;117(2):474-85.