

ESTANDARIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES POR NEUROTOXICIDAD DE LA BILIRRUBINA

Dra. Soto Conti Constanzaⁱ

INTRODUCCION

La hiperbilirrubinemia (HiBi) es la causa de consulta y de internación más frecuente en neonatología(1). Desde mediados del siglo XX, grandes avances tuvieron lugar con respecto a su diagnóstico, prevención y tratamiento. Las consecuencias de la neurotoxicidad por bilirrubina en los recién nacidos (RN), clásicamente conocida como kernicterus, si no es oportuna y eficazmente tratada, son devastadoras (2). El proceso de trabajo que busca evitar el daño por bilirrubina es complejo y costoso. La prevención de la enfermedad isohemolítica por incompatibilidad Rh (3), la accesibilidad al tratamiento con LMT y la adherencia a las Guías de práctica Clínica (GPC) de la Academia Americana de Pediatría hicieron del kernicterus un evento poco frecuente (4). Esto hace que sean poco conocidas sus características para ser diagnosticado y como consecuencia es difícil conocer su verdadera incidencia (5). Estandarizar las definiciones y las clasificaciones de los posibles diagnósticos y los medios para diagnosticarlos puede facilitar la obtención de información, en especial a nivel local.

DESARROLLO

Los aspectos que el término kernicterus implica y su diagnóstico suelen generar confusión y no considerar las entidades de daño sutil que la HiBi también puede producir. Si bien "kernicterus" remite al daño instalado, crónico e irreversible, otras denominaciones hacen referencia a situaciones agudas, que incluso podrían ser revertidas con un tratamiento agresivo y oportuno y que pueden generar confusión con respecto al tipo de daño que producen. Bhutani y col llevan a cabo, entre 1992 y 2002, un registro de los casos de kernicterus en Estados Unidos. Incluyen en el análisis a los RN sanos que luego del egreso hospitalario presentaron signos de encefalopatía aguda por bilirrubina o características de su impacto neurológico posterior, independientemente de los niveles de bilirrubina y comorbilidades. En ese período, el manejo de la HiBi era más "gentil": los consensos de expertos sugerían el tratamiento con luminoterapia y/o exanguinotransfusión con valores muchos más elevados que los sugeridos luego con la GPC del año 2004 (6). Eso produjo un llamativo número de casos nuevos. En el informe, el 69% de la población fueron varones, 90% amamantados, 97% egresados antes de las primeras 72 horas de vida y 57,5% antes de las 48 horas, 40% fueron menores de 38 semanas de edad gestacional y todos presentaron HiBi severa luego de un egreso hospitalario temprano (7).

Con las observaciones obtenidas de este estudio, los autores elaboran recomendaciones para prevenir la HiBi grave y el kernicterus, y sugieren estandarizar las definiciones de términos como HiBi severa, daño neurológico inducido por bilirrubina (BIND, del inglés Bilirubin Induced Neurological Disease) encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda y kernicterus para mejorar el registro de estas condiciones. También analizan las diferentes características que condicionarían mayor riesgo para sufrir el daño por HiBi: edad gestacional, horas de vida, tipo de

alimentación, diferentes condiciones clínicas que podrían favorecerlo (sepsis, acidosis, hipotermia, hipoalbuminemia) y niveles de gravedad del aumento de la bilirrubina (4). Bhutani clasifica a la HiBi en severa, extrema y peligrosa según su valor sea de 20 mg% o mayor, entre 25 y 30 mg% y mayor de 30 mg% respectivamente (4). En el año 2002 el Foro Nacional de Calidad (8) sugirió clasificar a la HiBi peligrosa y al Kernicterus como “eventos graves denunciados”.

En Argentina, en una población de 3.183 RN de término y sanos en el período de 2009 a 2014, las prevalencias de HiBi severa, extrema y peligrosa fueron 1,56%, 0,24% y 0,003% respectivamente. Sin embargo no se conocen cifras locales de incidencia del daño del SNC por bilirrubina (9).

En el año 1993, en Estados Unidos, Newman documentó una incidencia de kernicterus de 1 a 3100.000 RN sanos (10). Burke y col (11) encuentran una disminución de esta cifra (1,5/100.000) luego de la implementación de la Guía de Práctica Clínica de la Academia Americana de Pediatría (1).

En la tabla 1 se observan las incidencias publicadas en diferentes países.

Tabla 1. Incidencia de Hiperbilirrubinemia severa y peligrosa y de Kernicterus en diferentes países.

País	Incidencias (cada 100.000 nacidos vivos)	
	Hiperbilirrubinemia	Kernicterus
Reino Unido (12)	7,1 (severa)	0,9
Holanda (13)	42 (extrema)	1,2
Dinamarca (14)	25 (severa)	1,3
Suecia (15)	50 (extrema) 6,8 (peligrosa)	1,3
Estados Unidos (10)	8,6 (peligrosa)	1,5
Canadá (16)	40 (severa)	2,3

En el devenir histórico, desde la década de los 90 se incorporaron múltiples términos para designar los resultados del impacto de la bilirrubina en el SNC. La falta de claridad en la terminología genera confusión y compromete la posibilidad de su diagnóstico preciso. Si no son diagnosticados no es posible conocer sus características y su incidencia, información de gran importancia para el equipo de trabajo que atiende RN ya que refleja los resultados, el monitoreo y la calidad de su actuar.

DESARROLLO DEL TEMA

Terminología

En los últimos 70 años, en el transcurso del estudio de la HiBi en los RN, se incorporaron intermitentemente distintos términos para describir aspectos de la fisiopatología y de las características clínicas producidas por la toxicidad de la bilirrubina. Algunos se emplearon para describir dos o incluso tres procesos diferentes; entre estos: encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda, encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica, kernicterus y BIND (17-20).

El término BIND, se emplea para nombrar a todas y cada una de las condiciones neurológicas causadas por la exposición a altos niveles de bilirrubina (17, 21- 23). Sin embargo, BIND también se usa para designar individuos con daño neurológico relativamente leve debido a la bilirrubina, es decir, kernicterus sutil (24, 25). BIND también se refiere a un sistema de puntuación que caracteriza cuantitativamente el progreso de las etapas de la encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda (24, 25).

El término kernicterus, que se emplea en referencia a pacientes con disfunción motora y/o auditiva graves suele usarse indistintamente con encefalopatía bilirrubinémica crónica (18, 19).

Los modificadores temporales "agudo" y "crónico" se emplean junto a "encefalopatía hiperbilirrubinémica". Los signos "agudos" iniciales (llanto agudo, irritabilidad y/o somnolencia, mala actitud alimentaria, hipo o hipertensión, opistótonos) pueden ocurrir en el momento de la lesión, se ven por un corto tiempo y no necesariamente predicen el resultado. En este contexto, "encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda" describe los signos asociados con la neurotoxicidad de bilirrubina en el momento de la exposición. La enfermedad es aguda y la HiBi es la etiología de la encefalopatía. Esto contrasta con el término "encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica" que hace referencia a los síntomas a largo plazo, en la que el daño fue causado por la HiBi, de manera aguda pero ya resuelta (4).

Por otro lado, la lesión neurológica ocasionada por bilirrubina comprende un espectro de trastornos, tanto en el tipo como en la gravedad del daño (4).

Estandarizar la terminología facilitaría una caracterización más precisa de las consecuencias, para su diagnóstico que permita conocer la incidencia y la prevalencia de daño cerebral inducido por bilirrubina.

Para simplificar la terminología, facilitar el diagnóstico de kernicterus e incluir todas las secuelas de la neurotoxicidad por hiperbilirrubinemia, Shapiro y col (4, 19, 20) proponen considerar el término Trastornos del Espectro de Kernicterus (KSD). Los autores sugieren los criterios diagnósticos para estos trastornos y una clasificación para los diferentes tipos y severidad de daño por bilirrubina. También incorporan el término "KSD sutil" para describir a niños con discapacidades del desarrollo neurológico que, luego de excluir otros diagnósticos, parecen ocasionadas por la neurotoxicidad de la bilirrubina (4). (Tabla 2) Sugieren emplear "encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda" solo para designar a la encefalopatía cuando está presente en el momento de la exposición a la HiBi, y abandonar el término "encefalopatía hiperbilirrubinémica crónica" para emplear en su lugar KSD. Al incorporar el concepto de KSD los autores sugieren referirse a BIND como una escala para caracterizar cuantitativamente la encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda aunque sin utilidad para predecir las consecuencias incluidas en el KSD (4). (Ver cuadro 2 y 3)

El Kernicterus clásico es descrito tradicionalmente con las siguientes características clínicas: trastorno motor (disonía, atetosis), trastorno del espectro auditivo (hipoacusia neurosensorial), paresias oculomotoras (especialmente paresia de la mirada vertical hacia arriba) y displasia del esmalte de los dientes deciduos (4). Shapiro y col incluyen en la clasificación a las discapacidades motoras y auditivas ya que son las más significativas y más fácilmente cuantificables. (VER Cuadro 1) No incluyen a la disfunción oculomotora en el primer momento del diagnóstico ya que puede ser difícil

de evaluar, ni a la displasia de esmalte dental que está presente de forma variable y no está presente cuando aparece la dentición permanente (4).

Los KSD sutilesson una constelación de discapacidades del neurodesarrollo sin los hallazgos clásicos del kernicterus que, después de una cuidadosa evaluación y exclusión de otros diagnósticos, parecen ser debidos a la neurotoxicidad por bilirrubina (18, 19). La definición considera también el antecedente de HiBi durante la que no se desarrollaron signos de encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda. Son pasibles de sufrir KSD sutil individuos con HiBi menos severa pero con otros factores de riesgo que favorecen la formación de bilirrubina libre y/o su movimiento hacia los tejidos. Estos factores incluyen a, entre otros, los desplazadores de bilirrubina de la albúmina (drogas, acidosis, hipotermia), la ineficacia la unión de la albúmina a la bilirrubina en circunstancias como sepsis, inflamación y la prematuridad extrema (26).

Cuadro 1. Clasificación del daño generado por bilirrubina

Entidad	Características
Kernicterus	Trastorno motor y auditivo. Puede presentar también trastorno oculomotor y Displasia de dientes deciduales.
Encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda	Llanto agudo, irritabilidad y/o somnolencia, mala actitud alimentaria, opistótonos, en el conexto de hiperbilirrubinemia severa. Diagnóstico clínico.
Trastornos del espectro del kernicterus (KSD)	Alteraciones del neurodesarrollo, causados por los efectos neurotóxicos de la bilirrubina, con antecedente de hiperbilirrubinemia severa que cursó sin encefalopatía aguda.
BIND (Injuria neurológica inducida por bilirrubina)	Escala para caracterizar cuantitativamente la encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda. Sin utilidad para predecir las consecuencias incluidas en el KSD.

Diagnóstico de Kernicterus y de KSD

Tradicionalmente el diagnóstico de kernicterus se obtenía a través del hallazgo de la tinción amarilla (ictericia) en los núcleos profundos del sistema nervioso central en la anatomía patológica. Con el avance de la tecnología en neuroimagen es posible la visualización de anomalías en estructuras específicas de los ganglios basales (globo pálido, núcleo subtalámico). Las imágenes compatibles con kernicterus difieren de las observadas en la encefalopatía hipóxico isquémica en que en ésta el daño se produce en el tálamo, la corteza, el área periventricular de la sustancia blanca, y los núcleos caudado y putamen, que son áreas basales no afectadas en el kernicterus (4). Junto a otras pruebas, como los potenciales evocados auditivos (PEAT) y los signos clínicos de encefalopatía hiperbilirrubinémica aguda, es posible confirmar el diagnóstico de kernicterus sin requerir la evidencia patológica proporcionada en autopsia (27).

El daño por HiBi es generado por la impregnación de los ganglios basales del cerebro con bilirrubina y destrucción neuronal (28, 29). La destrucción del globo pálido reduciría la inhibición al área motora del tálamo y esta desinhibición conduce a la movimientos excesivos de atetosis y distonía (18).

En el tronco encefálico las anomalías de los núcleos oculomotores producen estrabismo y parálisis de la mirada y en los núcleos auditivos hipoacusia

neurosensorial y alteraciones en el procesamiento auditivo central (30). Los núcleos auditivos no pueden ser visualizados en la resonancia magnética. Tanto las otoemisiones acústicas (que evalúan la estructura mecánica del oído interno), como las respuestas de microfonía coclear (que valoran la respuesta exterior de las células ciliadas del oído interno) son normales en RN con lesión inducida por bilirrubina. Los núcleos auditivos se evalúan neurofisiológicamente con los PEAT, que están ausentes o anormales. (31, 32)

COMENTARIO

El daño al SNC por HiBi ocurre con frecuencia baja y aún desconocida. Su máxima expresión, crónica e irreversible, es el Kernicterus. Sin embargo existen también expresiones sutiles de este tipo de lesiones. Es necesario estandarizar los términos para diagnosticar el espectro de cuadros que la neurotoxicidad por bilirrubina puede provocar. Su diagnóstico permitirá conocer el resultado del conjunto de acciones que buscan evitar esta lesión y medir la calidad del proceso de trabajo. Esta es un área en la que es necesario investigar ya que es de gran importancia generar datos locales.

Cuadro 2. Subtipos de los Trastornos del espectro del Kernicterus

Trastornos	Sin Trastorno Auditivo	Auditivo leve	Auditivo Moderado	Auditivo Severo
Sin Trastorno Motor	Sin trastornos	Auditivo Leve	Auditivo Moderado	Auditivo Severo
Motor leve	Motor Leve	Motor Leve Auditivo Leve	Motor Leve Auditivo Moderado	Motor Leve Auditivo Severo
Motor Moderado	Motor Moderado	Motor Moderado Auditivos Leve	Motor Moderado Auditivo Moderado	Motor Moderado Auditivo Severo
Motor Severo	Motor Severo	Motor Severo Auditivo Leve	Motor Severo Auditivo Moderado	Motor Severo Auditivo Severo

Le Pichon JB et al (5)

Cuadro 3. Severidad de los Trastornos del espectro del Kernicterus

Severidad	Kernicterus Auditivo	Kernicterus Motor
Ninguna	Sin síntomas Auditivos	Sin síntomas motores
	ANSD Leve. PEAT anormales pero presentes (pueden normalizarse con el tiempo) o CAPD ±	Tono muscular levemente anormal ± atetosis. Retraso motor grueso

Leve	pérdida auditiva leve. Lenguaje normal o con retraso leve.	leve.
Moderado	ANSD con ausencia o persistencia de PEAT anormales. Pérdida auditiva leve a moderada, puede fluctuar. Lenguaje con retraso o ausente.	Tono muscular moderadamente anormal. Parálisis cerebral atetósica. Deambulación con o sin asistencia, marcha anormal, tono aumentado, posición de manos y pies anormal
Severo	ANSD , PEAT ausentes, hipoacusia cevera a profunda	Alteraciones severas del tono muscular, parálisis cerebral con temblores y atetosis, imposibilidad para: caminar, alimentarse, hablar. Episodios de hipertonia severa y calambres.

Le Pichon JB et al. (5)

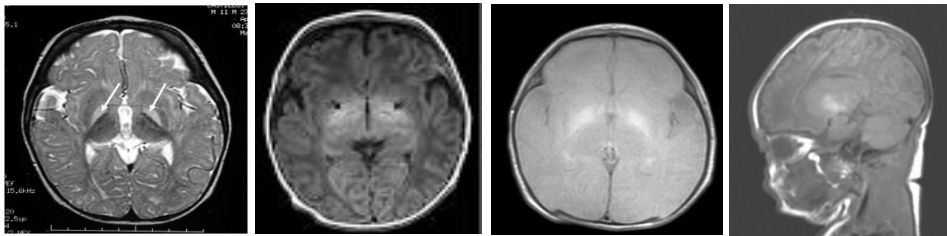


Ilustración 1 Resonancia Magnetica Nuclear: Hiperintensidad de los núcleos de la base, signos de atrofia cerebral y disminución de las circunvoluciones.

Fuente: De Thomas B. Newman and Mark A. Klebanoff. Pediatrics November 1993, 92 (5) 651-657 y Campistol J y col (33)

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114: 297–316.
2. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen WR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018; 2(8):610-620.
3. Ree I, Smits-Wintjens V, van der Bom J, van Klink J, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. [Expert Rev Hematol](#) 2017 Jul; 10(7):607-616.
4. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, Newman TB et al. Kernicterus: Epidemiological Strategies for Its Prevention through Systems-Based Approaches *Journal of Perinatology* 2004; 24:650–662.

5. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Current Pediatric Reviews*, 2017, 13, 199-209.
6. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992;89(5):809–818
7. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM and Shapiro SM. Clinical report from the Pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *J of Perinatol* 2009; 29, 25–45.
8. National Quality Forum. Serious Reportable Events in Healthcare: a Consensus Report. Washington, D.C: National Quality Forum; 2002.
9. Soto Conti CP, Aspres N. Características de la población de neonatos que recibió luminoterapia entre los años 2009 y 2014 en el HMIRS. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2017;2(2).
10. Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: another look at the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 1993; 92: 651-657.
11. Burke BL, Robbins JM, Bird M, 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.
12. Manning D, Todd P, Maxwell M, Platt MJ. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:342–346.
13. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Domingo MR, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000–2015. *J Perinatol* 2020;40 (2):194-202.
14. Maimburg RD, Bech BH, Bjerre JV, Olsen J, Moller-Madsen B. Obstetric outcome in Danish children with a validated diagnosis of kernicterus. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2009; 88: 1011-1016.
15. Alken J, Hakansson S, Ekeus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. [JAMA Netw Open](#). 2019 Mar 1; 2(3).
16. Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, Shah V. Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008. *Pediatrics* 2012;130(4).
17. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29(5): 410-21.
18. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol official journal of the California Perinatal Association* 2005; 25(1): 54-9.
19. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15(3): 157-63.
20. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, editors. *Care of the jaundiced neonate*. New York: McGraw Hill; 2012: 229-42.
21. Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage-- mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 2013; 369(21): 2021-30.
22. Lunsing RJ. Subtle bilirubin-induced neurodevelopmental dysfunction (BIND) in the term and late preterm infant: does it exist? *Seminars in perinatology*. 2014; 38(7): 465-71.
23. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in perinatology*. 2011; 35(3): 101-13.
24. Johnson LH BA, Bhutani VK. BIND - a clinical score for bilirubin-induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics*. 1999; 199(3 part 3): 746-7.

25. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, Ofovwe GE, Amuabunos EA, Olusanya BO, *et al.*. A modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resource-limited setting. *BMC Pediatr.* 2015; 15:28.
26. Bender GJ, Cashore WJ, Oh W. Ontogeny of bilirubin-binding capacity and the effect of clinical status in premature infants born at less than 1300 grams. *Pediatrics.* 2007; 120 (5):1067-73.
27. Volpe JJ. Bilirubin and Brain Injury. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn.* 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2001; 490-514.
28. Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* 2010; 15(3): 169-75.
29. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, Ofovwe GE, Amuabunos EA, Olusanya BO, *et al.*. A modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resource-limited setting. *BMC Pediatr.* 2015; 15:28.
30. Spencer RF, Shaia WT, Gleason AT, Sismanis A, Shapiro SM. Changes in calcium-binding protein expression in the auditory brainstem nuclei of the jaundiced Gunn rat. *Hear Res* 2002; 171(1- 2):129-41.
31. Shapiro SM, Nakamura H. Bilirubin and the auditory system. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2001; 21 Suppl 1:S52-5; discussion S9-62.
32. Hood LJ. Auditory Neuropathy/Dys-Synchrony Disorder: Diagnosis and Management. *Otolaryngologic clinics of North America.* 2015; 48(6):1027-40.
33. Campistol J, Galvez H, García Cazorla A, Málaga I. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina. *Neurología.* 2012;27(4):202—211.

ⁱ Médica de Planta Neonatología Hospital Materno Infantil Ramón Sarda.
Contacto: cleosc@yahoo.com