REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA

Vol. 30

SEPTIEMBRE DE 1959

Nº 9

ARTICULOS ORIGINALES

KERNICTERUS EN EL PREMATURO

Dra. BEATRIZ YOFFER, Dr. JORGE E. HOWARD, Dra. INES EBENSPERGER,
Dr. PATRICIO OLIVOS, Dra. CLARA ROMAN y Dr. OTTO GRUNEWALD

Cátedra de Pediatría del Prof. Dr. Aníbal Ariztia A.
Hospital Luis Calvo Mackenna.

La ictericia nuclear sin que exista incompatibilidad sanguínea materno fetal, es una afección propia del prematuro; caracterizada por una sintomatología general y neurológica asociada a una hiperbilirrubinemia. Este cuadro comienza entre los 4 y 8 días de vida del prematuro, tiene una alta mortalidad y el estudio anatómico patológico revela tinción por bilirrubina de los núcleos grises cerebrales. Esta entidad, primeramente descrita por autores ingleses, ha sido posteriormente comprobada por investigadores de diferentes países. A pesar de existir un progreso en el conocimiento de esta afección, quedan todavía numerosas interrogantes, tales como: los factores etiológicos que contribuyen a su producción, el mecanismo fisiopatológico de la fijación del pigmento biliar en el cerebro, el problema del aumento de la incidencia de la enfermedad y por último, el planteamiento del pronóstico y tratamiento.

En relación con la etiología del kernicterus del prematuro, Bound y Telfer², Meyer y Argus³, destacan que la administración al prematuro en sus primeros días de vida de dosis elevada de vitamina K se acompaña de hiperbilirrubinemia; explican este efecto como consecuencia de una acción hemolítica de la vitamina K, aunque sin descartar una acción tóxica directa sobre el parénquima hepático.

Estos autores comprobaron en prematuros que la administración de 35 mg de vitamina K elevó la bilirrubinemia, a ci-

fras de 15 mg%, mientras que los testigos que sólo recibieron 1 o 2 mg de vitamina K, alcanzaron valores promedios de 9,7 mg%. Concluyen entonces, que la administración de dosis elevada de vitamina K resultan potencialmente peligrosas, ya que al elevar la bilirrubinemia podrían facilitar la aparición de kernicterus. Precisamente en la publicación de estos autores, los 5 casos de kernicterus que tuvieron ocasión de observar, se produjeron entre los prematuros que recibieron 30 mg de vitamina K y en todos ellos la bilirrubinemia osciló entre 22 y 34 mg%.

Por otra parte, también demuestran que las dosis de 1 o 2 mg de vitamina K y que no elevan las cifras de bilirrubinemia, son suficientes para prevenir la aparición de enfermedad Hemorrágica del Recién Nacido.

En 1958, el equipo médico del Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna ratificó el efecto de la vitamina K en las cifras de bilirrubinemia, pero no pudo encontrar una relación tan evidente entre la administración de vitamina K y la aparición de kernicterus.

Mary Crosse³ encuentra diferencias significativas en las cifras de bilirrubinemia según la dosis de vitamina K inyectada, y destaca que la supresión de la vitamina K no hace desaparecer la ictericia nuclear.

Por último Rossier¹⁰ en estudios similares, tampoco encuentra hechos significativos. En efecto, entre los prematuros que

recibieron o no vitamina K las cifras de bilirrubinemias se dispersaron de una manera más o menos similar.

En 1956, Silverman¹² y colaboradores, utilizan diversos esquemas terapéuticos con el fin de prevenir las infecciones, encontrando un aumento de la incidencia de kernicterus en aquellos prematuros recién nacidos que recibieron sulfisoxazole (R. Gantrisin). Resumiendo estos hallazgos, es posible concluir que tanto la vitamina K como el sulfisoxazole son factores que pueden contribuir a la aparición del kernicterus. Sin embargo, hay numerosos casos en que estos fármacos no aparecen como favorecedores de la impregnación, y por lo tanto, deben existir otros elementos que por el momento son desconocidos. Se piensa que juegue un rol importante la inmadurez de sus organismos y así, se acepta que el hígado sería incapaz de metabolizar la bilirrubina indirecta, producto de la hemólisis de sus glóbulos rojos; explicando que la aparición de kernicterus coincide generalmente con niveles muy elevados de bilirrubinemia indirecta circulante en los primeros días de vida del prematuro. La justificación de este efecto está dada por la toxicidad que tiene la bilirrubina indirecta. Day, citado por Rossier¹¹, ha realizado experiencias notables midiendo el consumo de oxígeno de extractos cerebrales; bajo la influencia de la bilirrubina pudo comprobar una inhibición de la respiración celular que se redujo a un 25% de lo normal. Estas experiencias indicarían que el exceso de bilirrubina es nocivo para la célula nerviosa por el mecanismo de la anoxia.

Claireaux⁴ y colaboradores aislaron el pigmento presente en los núcleos cerebrales y lo identificaron por cromatografía como bilirrubina indirecta y han aislado un lípido cerebral que retiene fuertemente al pigmento.

Seguramente interviene también una mayor susceptibilidad de la célula nerviosa inmadura del prematuro, unido a la posibilidad de que la hipoxia, tan frecuente en ellos, dañe las células nerviosas cerebrales y facilite su fijación.

Por existir tantas incógnitas alrededor de esta entidad es que utilizando el material de prematuros fallecidos y en los que el estudio anatómo patológico permitió verificar la existencia de impregnación nuclear, decidimos revisar las his-

torias clínicas de estos niños y analizar los factores etiológicos que pudieran haber tenido influencia en su producción, puntualizar la sintomatología y sobre todo obtener algún dato que nos sirviera de guía para establecer una terapéutica oportuna y adecuada.

METÓDICA

Se recolectaron las fichas clínicas de los prematuros fallecidos en el Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna entre el 16 de Abril de 1956 y el 10 de Julio de 1958. Se seleccionaron aquellas en cuyo informe de Anatomía Patológica aparece el diagnóstico de kernicterus, descartando aquellos niños en que además se comprobó la existencia de Enfermedad Hemolítica del R. N.

Para avaluar los resultados se eligió al azar, fichas clínicas de 100 niños prematuros ingresados en el mismo período al Centro de Prematuros y con una distribución de peso de nacimiento igual a la de los prematuros fallecidos con kernicterus.

En ambos grupos se analizó los antecedentes obstétricos, peso de nacimiento, terapéuticas empleadas (vitamina K, antibióticos), sintomatología clínica, exámenes de laboratorio (bilirrubinemia, recuento de glóbulos rojos y hemoglobina) y edad de fallecimiento.

En el grupo de prematuros fallecidos con kernicterus se revisó los hallazgos anatómo-patológicos más importantes asociados a la impregnación nuclear.

RESULTADOS

En el período que comprende esta revisión ingresaron al Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna 969 niños, encontrándose 16 niños fallecidos con kernicterus lo que da un 1,6% en relación al total de ingresos. (Cuadro 1).

La mortalidad total del Centro de Prematuros en este mismo período fué de 240 niños, de donde resulta una incidencia de 6,6% de prematuros fallecidos con kernicterus en relación a la mortalidad total.

Ahora bien, esta proporción aumenta a 7,6% al considerar solamente aquellos prematuros con peso de nacimiento inferior a 1.500 gr ya que de 132 prematuros fallecidos de causas variadas, en 10 se encontró kernicterus.

CUADRO Nº 1

FALLECIDOS TOTALES Y POR KERNICTERUS ENTRE 999 INGRESOS AL CENTRO DE PREMATUROS EN EL PERIODO COMPRENDIDO DESDE EL 16 DE ABRIL DE 1956 AL 10 DE JULIO DE 1958

Centro de Prematuros Hospital Luis Calvo Mackenna.

	Total fallecidos	Fallecidos por kernicterus	%
	Nº	Nº	
Con peso inferior a 1.500 gramos	132	10	7,6
Con peso inferior a 1.500 gramos	108	6	5,5
TOTAL	240	16	6,6

De los 16 casos con kernicterus, en 13 los grupos sanguíneos fueron compatibles y en 3 aunque existía la posibilidad de incompatibilidad de grupo clásico, es muy poco probable que haya jugado algún papel, ya que ni los exámenes de laboratorio, ni los resultados de autopsia permitieron suponer esa posibilidad.

Antecedentes obstétricos. Nuestra casuística es escasa y nos impide obtener conclusiones definitivas. En todo caso, de nuestra revisión se desprende que el parto distócico no significó una determinante en la aparición del kernicterus.

También debemos destacar el hecho de que en los niños que tuvieron Kern icterus en ningún caso se diagnosticó sufrimiento fetal. (Cuadro Nº 2).

CUADRO Nº 2

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS DE LOS PREMATUROS FALLECIDOS POR KERNICTERUS Y DE LOS PREMATUROS DEL GRUPO TESTIGO EN EL CENTRO DE PREMATUROS DEL HOSPITAL LUIS CALVO MACKENNA - 1956-1958

Antecedentes obstétricos	Prematuros fallecidos con kernicterus		Grupo testigo
	Nº	%	Nº
Parto distócico	2	12,5	16
Parto eutócico	14	87,5	84
Con sufrimiento fetal	0	0	6
Sin sufrimiento fetal	16	100	94
Primiparidad	5	31,3	24
Multiparidad	11	68,7	76

Peso del nacimiento. El peso de nacimiento representa un factor importante causal del kernicterus del prematuro como se desprende del análisis del cuadro Nº 3, ya que se observa mayor frecuencia

CUADRO Nº 3

PESO INGRESO DE LOS PREMATUROS FALLECIDOS CON KERNICTERUS Y DEL TOTAL DE LOS PREMATUROS INGRESADOS EN EL CENTRO DE PREMATUROS DEL HOSPITAL LUIS CALVO MACKENNA DURANTE LOS AÑOS 1956 A 1958 Y ENCASILLADOS SEGUN LOS 4 GRUPOS CLASICOS DE PESO

Grupos de peso	Prematuros fallecidos con kernicterus		Total prema- turos ingresa- dos al Centro		Diferen- cia por- centaje
	Nº	%	Nº	%	
A — 1000	1	6,25	37	3,8	2,45
B 1001 a 1500	9	56,25	250	28,8	30,45
C 15001 a 2000	6	37,5	568	58,6	-21,1
D Más 2000	—	0	114	1,8	-11,8
TOTAL	16	100	969	100	

Se observa mayor frecuencia de kernicterus en los grupos A y B siendo la diferencia estadísticamente significativa

$$\chi^2 = 3,9$$

$$\sigma$$

de kernicterus en los grupos A y B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El hecho que el kernicterus sea un cuadro propio del prematuro pequeño, queda confirmado por el análisis de los pesos de nacimiento de los 6 prematuros incluidos en el grupo C, que fueron 1625 - 1645 - 1650 - 1670 - 1690 - 1865, con un promedio de 1690 gramos. Promedio que está evidentemente más cerca de los 1500 que de los 2000 gramos, que es el margen de fluctuación del llamado grupo C.

Terapéuticas empleadas.

Vitamina K y cifras de bilirrubinemia.

Del estudio de nuestros casos se desprende que un 75% recibió vitamina K y en el grupo testigo sólo un 52%. Sin embargo, hay que destacar que en el grupo de niños con kernicterus 7 recibieron entre 0 y 3 mg de vitamina K y 8 recibieron sobre 30 mg. (Cuadro Nº 4).

Un hecho digno de mención es que las bilirrubinemias más elevadas ocurrieron en los niños que no recibieron esta terapia o que se les administró en dosis pequeñas. Debemos también insistir en que tanto los prematuros que recibieron dosis de 0 a 3 mg o dosis de 30 mg o más de vitamina K, los niveles de bilirrubinemia se distribuyeron en forma más o menos idéntica. (Cuadro Nº 5).

CUADRO Nº 4

ADMINISTRACION DE VITAMINA K A LOS PREMATUROS FALLECIDOS CON KERNICTERUS Y A LOS PREMATUROS DEL GRUPO TESTIGO

Centro de Prematuros Hospital Luis Calvo Mackenna. 1958-1958.

Vitamina K	Prematuros fallecidos por kernicterus		Grupo testigo
	Nº	%	%
Con Vitamina K	12	75	52
Sin Vitamina K	4	25	48
TOTAL	16	100	100

Finalmente debemos dejar testimonio que la ictericia nuclear no necesariamente está ligada a una hiperbilirrubinemia; en efecto, uno de nuestros casos con kernicterus sólo tuvo una bilirrubinemia de 6,8 mg% al quinto día de vida.

Antibióticos. Hemos analizado la relación entre la administración de antibióticos y la aparición de kernicterus.

En nuestros casos se utilizó penicilina sódica en dosis de 100.000 U. por Kg./peso/día y estreptomycinina en dosis de 50 mg Kg./peso/día, aplicado desde el ingreso del niño y por un período de 72 horas.

El uso de los antibióticos se basó en las normas de prevención de infecciones que rigen en el Centro para la atención del prematuro recién nacido.

De la revisión se desprende que 12 prematuros del grupo de niños con kernicterus recibieron antibióticos a su ingreso (75%) y en el grupo testigo el 50% recibió esta terapia. (Cuadro Nº 6).

Sintomatología.

Hemos analizado los síntomas del tercer día de vida por corresponder prácticamente siempre con la iniciación de la

CUADRO Nº 6

ADMINISTRACION DE ANTIBIOTICOS EN LOS PREMATUROS FALLECIDOS CON KERNICTERUS Y EN LOS PREMATUROS DEL GRUPO TESTIGO

Centro de Prematuros Hospital Luis Calvo Mackenna. 1958-1958.

Antibióticos	Prematuros fallecidos por kernicterus		Grupo testigo
	Nº	%	%
Con antibióticos	12	75	50
Sin antibióticos	4	25	50
TOTAL	16	100	100

CUADRO Nº 5

RELACION ENTRE VITAMINA K Y BILIRRUBINEMIA MAXIMA EN LOS PREMATUROS FALLECIDOS POR KERNICTERUS

Centro de Prematuros Hospital Luis Calvo Mackenna. 1958-1958.

Dosis de Vitamina K	Bilirrubinemia máxima	
40 mgr.	22,5 mgr.% 21,2 " " 18,6 " " 10,3 " " 6,3 " "	Pr.: 15,4
35 mgr.	3,7 mgr.%	
30 mgr.	9,2 mgr.% 7,6 " "	
3 mgr.	23,6 mgr.% 17,3 " " 17,4 " "	Pr.: 20,3
0 mgr.	26,4 mgr.% 31 " " 17,6 " " 9,1 " "	Pr.: 18,5

Nota: Los casos con dosis de Vitamina K de 35 y 30 mgr. tuvieron determinaciones sólo al 2º y 3er. día. Estos niños fallecieron entre el 5º y 8º día.

sintomatología de este cuadro; y del sexto día de vida por corresponder al día en que están presente prácticamente todos los síntomas y en el cual generalmente ocurre el fallecimiento.

Sintomatología en el tercer día. En el tercer día los síntomas son muy poco destacados como para permitir hacer el diagnóstico, ya que si bien la ictericia se presenta con cierta frecuencia entre los niños con kernicterus, la intensidad de la pigmentación de la piel y mucosas es igual a la que presenta cualquier niño sin esta afección. (Cuadro Nº 7).

La aspiración de contenido gástrico abundante y con sangre, así como la presencia de deposiciones con sangre digerida, creemos que constituyen síntomas de gran valor para hacer el diagnóstico precoz. Desgraciadamente aparecen con escasa frecuencia al tercer día, así en nuestra casuística se presentaron sólo en el 25% de los casos.

Hablamos de aspiración gástrica abundante y con sangre, ya que es norma del Centro realizar la aspiración gástrica antes de cada alimentación durante los primeros días de vida del prematuro. Este síntoma, en estas condiciones, viene a reemplazar a la regurgitación sanguinolenta descrita por otros autores.

Otros signos de compromiso neurológico, tales como convulsiones, hipertonia, se nos presentaron con escasa frecuencia.

CUADRO N° 7

SINTOMATOLOGÍA AL 3º Y 6º DÍA DE VIDA DE LOS
PREMATUROS FALLECIDOS POR KERNICTERUS Y
GRUPO TESTIGO

Síntomas	Tercer día			Sexto día		
	Nº	%	Grupo testigo	Nº	%	Grupo testigo
Ictericia	12	75	45	14	100	42
Aspiración con sangre	4	25	0	11	78,5	0
Deposiciones con sangre	4	25	0	0	0	0
Crisis de apnea	3	18,7	6	11	78,5	0
Cianosis	4	25	11	10	71,4	0
Quejido	3	18,7	4	4	29,5	0
Convulsiones	3	18,7	6	5	21,5	0
Hipertonía	1	6,25	1	5	35,7	0
Hipotenia	0	0	1	4	28,5	1
Opistotonos	0	0	0	6	42,8	0
Mirada fija	0	0	0	6	42,8	0
Coma	0	0	0	4	29,5	0
Hipertermia	0	0	1	5	35,7	0
Hipotermia	1	6,25	7	4	29,5	0

En resumen, en el tercer día no contamos con elementos clínicos seguros que nos permitan formular el diagnóstico de kernicterus.

Sintomatología en el sexto día. En el sexto día de vida, la ictericia se presenta en la totalidad de los casos y lo que es más importante, es que adquiere una extraordinaria intensidad.

Los signos neurológicos aparecen con mayor frecuencia, tales como: convulsiones, alteraciones del tonus muscular, hipertonia, apnea, etc. Un síntoma que para nosotros tiene gran valor cuando se presenta, es la aparición de posición en opistonus y mirada fija.

La aspiración gástrica de contenido sanguinolento se mantiene y aún aumenta en cantidad, presentándose en mayor número de casos.

En resumen, en el sexto día, la sintomatología toma un carácter más definido y en general la presencia de 4 o más síntomas de los ya analizados, nos permiten con bastante aproximación hacer el diagnóstico. Resulta de interés insistir en la

presencia de ictericia muy marcada, aspiración gástrica abundante, posición en opistotonus con mirada fija y la sintomatología neurológica variada.

Exámenes de Laboratorio.

Recuento de glóbulos rojos y dosificación de Hb. Del análisis de nuestra casuística se desprende que las cifras de Hb son sensiblemente iguales en ambos grupos y que los valores de glóbulos rojos son ligeramente más bajos en el grupo de niños con kernicterus; lo que permite concluir que el factor hemolisis, en nuestra casuística, no tuvo una función determinante en la producción de este cuadro. (Cuadro N° 8).

CUADRO N° 8

RECuento DE GLOBULOS ROJOS Y HEMOGLOBINA
EN EL DIA DEL INGRESO DE LOS PREMATUROS
FALLECIDOS CON KERNICTERUS Y DE LOS PRE-
MATUROS DEL GRUPO TESTIGO DEL CENTRO DE
PREMATUROS DEL HOSP. LUIS CALVO MACKENNA

	Prematuros fallecidos con kernicterus		Grupo testigo
Glóbulos rojos	Nº	%	Nº
4 a 4.500.000	6	37,5	8
4.501 a 5.000.000	4	25	39
Más de 5.000.000	6	37,5	53
TOTAL	16	100	100

	Prematuros fallecidos con kernicterus		Grupo testigo
Hemoglobina	Nº	%	Nº
10 a 15	—	—	4
15,1 a 20	8	37,5	40
Más de 20	10	62,5	56
TOTAL	16	100	100

Bilirrubinemia. Al estudiar el promedio de las cifras de bilirrubinemia se puede apreciar que fué mayor en los fallecidos con kernicterus y esta diferencia se acentúa al tomar los promedios entre 6º y 7º día. Esta mayor diferencia que se observa al 6º o 7º día deriva del hecho que la bilirrubinemia en los casos de los niños con kernicterus, sigue un curso ascendente hasta el 7º día, en tanto que los testigos en general tuvieron sus valores más altos antes del 7º día. (Cuadro N° 9).

CUADRO Nº 9

PROMEDIOS BILIRRUBINEMIA MÁXIMA Y DEL 6º DÍA DE LOS PREMATUROS FALLECIDOS POR KERNICTERUS Y DE LOS PREMATUROS DEL GRUPO TESTIGO

Centro de Prematuros Hospital Luis Calvo Mackenna. 1956-1958.

	Prematuros fallecidos por kernicterus	Grupo testigo
Promedio bilirrubinemia máxima	14,5 mgrs. %	11,8 mgrs. %
Promedio bilirrubinemia del 6º día o 7º día	17,2 mgrs. %	10,8 mgrs. %

Edad de fallecimiento. Nuestros 16 niños fallecen entre los 4 y 9 días de vida, de ellos mueren antes del 8º día (81,25%) y 3 fallecen al 9º día.

De los 13 prematuros que fallecen antes del 8º día, 11 lo hacen entre el 6º y 7º día.

En resumen, la entidad kernicterus del prematuro tiene una evolución más prolongada que en los casos de ictericia nuclear por incompatibilidad de grupo sanguíneo. (Cuadro Nº 10).

CUADRO Nº 10

EDAD DE FALLECIMIENTO DE LOS PREMATUROS CON KERNICTERUS

Centro de Prematuros Hospital Luis Calvo Mackenna. 1956-1958.

Días	Casos	%
Menos de 4 días	0	0
4 a 8	13	81,25
Más de 8	3	18,75
TOTAL	16	100,00

La muerte ocurre casi siempre entre el 6º y 7º día, de ahí la denominación de enfermedad del 6º día.

Hallazgos anátomo-patológicos asociados a la impregnación nuclear. De los 16 prematuros en que se verificó el hallazgo de kernicterus, en 5 casos estuvo asociado a hemorragia intracraneana, siendo en 4 de localización intraventricular; en 6 ocasiones se asoció a hemorragia pulmonar y en 3 a atelectasia pulmonar.

De este modo, sólo en 6 casos el único hallazgo anátomo-patológico fué el kernicterus. (Cuadro Nº 11).

CUADRO Nº 11

OTROS HALLAZGOS ANATOMO-PATOLÓGICOS EN LOS 16 PREMATUROS FALLECIDOS POR KERNICTERUS EN EL CENTRO DE PREMATUROS

Hospital Luis Calvo Mackenna. 1956-1958

Diagnóstico	Nº	%
Hemorragia intracraneana	5	31,25
Hemorragia pulmonar	6	37,25
Atelectasia	3	18,7
Kernicterus sin otro diagnóstico	6	37,25

COMENTARIO

La incidencia de 1,6% del kernicterus, es semejante a la publicada por autores extranjeros y difieren ligeramente de las relatadas por Mary Crosse³, quien da cifras hasta 3,2%. Esta cifra de 3,2% en los casos publicados por esta autora, resultó ligeramente superior ya que incluye en su estadística niños que tuvieron ictericia y que tuvieron al 6º día toda la sintomatología compatible con el diagnóstico de kernicterus y que no fallecieron, casos en los que como se comprende, no pudo existir la comprobación del hallazgo anátomo-patológico de la impregnación nuclear.

Nuestros resultados concuerdan con la opinión universal en el sentido que el cuadro de kernicterus aparece en mayor proporción entre los prematuros de menor peso de nacimiento.

El análisis de los antecedentes obstétricos, sintomatología clínica y exámenes de laboratorio nos indican que existen grandes dificultades para hacer el diagnóstico precoz de esta entidad. En efecto, los antecedentes obstétricos son semejantes a los presentados por prematuros que no desarrollaron este cuadro. El examen hematológico también es semejante al de cualquier otro prematuro; las bilirrubinemias al tercer día excepcionalmente están elevadas y los síntomas orientadores de esta afección son en general escasos e imprecisos. Con posterioridad y en especial al sexto día, se constituye una sintomatología mucho más constante y demostrativa. Así nos encontramos frente a un niño prematuro generalmente muy pequeño, muy icterico, con crisis de apnea y cianosis, con aspiración gástrica sanguinolenta, con alteraciones del tonus muscular, ya sea en el sentido de aumento o disminución; a veces con posición de

opistotonus y mirada fija; y todo esto en un niño que presenta un grave compromiso de su estado general y cuya bilirrubinemia está casi siempre muy elevada. Aunque estos síntomas aparecen también en otros estados patológicos, es el conjunto de ellos lo que nos inclina a establecer el diagnóstico.

Aquellos prematuros que presentaron el cuadro de kernicterus recibieron con mayor frecuencia antibióticos y vitamina K. En relación a la influencia de la vitamina K, se aprecia que el efecto de este fármaco fué impreciso ya que no existió relación entre dosis de vitamina K administrada y niveles de bilirrubinemia alcanzados; así como el cuadro de kernicterus no necesariamente estuvo asociado a cifras altas de bilirrubinemia.

En todo caso la vitamina K es un factor que eleva la bilirrubinemia y como existe relación de causa a efecto entre hiperbilirrubinemia e ictericia nuclear, estimamos que su utilización debe hacerse en dosis moderadas no superiores a 1 mg diario.

De la revisión de nuestro material se desprende que aproximadamente el 80% de los prematuros fallecidos por kernicterus, lo hacen entre el 4º y el 8º día de vida, siendo lo más frecuente al 6º día. Este hecho está de acuerdo con lo publicado por diferentes autores y especialmente con Crosse³, quien denomina este cuadro "Enfermedad del 6º día".

En el estudio anátomo-patológico se comprueba la impregnación amarilla característica de los núcleos cerebrales que alcanza mayor o menor extensión y puede asociarse con otros hallazgos tales como: hemorragia intracraneana, hemorragias pulmonares, etc. que son hallazgos frecuentes en la Patología del Recién Nacido Prematuro.

Finalmente es importante destacar el hecho que el médico puede hacer el diagnóstico de kernicterus cuando ya el daño neurológico está constituido, y en consecuencia la única terapia posible, cual es el recambio sanguíneo, se hará tardíamente.

RESUMEN

Los A.A. estudian la mortalidad por Kernicterus en prematuros ingresados al Centro de Prematuros entre el 16 de Abril de 1956 y el 10 de Julio de 1958.

La incidencia de Kernicterus entre 969 prematuros ingresados en ese período fué de 1,6%.

La mortalidad total del Centro de Prematuros por cualquier causa fué de 240 niños resultando una incidencia de 6,6% de prematuros fallecidos con Kernicterus en relación a la mortalidad total.

Se observa mayor frecuencia de Kernicterus en prematuros con peso de nacimiento menor de 1500 grs. (62%).

No se observa relación entre Kernicterus y antecedentes obstétricos.

No se aprecia relación precisa entre Kernicterus y suministro de antibióticos y vitamina K.

Las bilirrubinemias fueron más altas en los niños fallecidos por Kernicterus, alcanzando su mayor nivel entre el 6º y 7º día.

La sintomatología característica aparece al 6º día y con ictericia muy intensa; signos neurológicos variados (convulsiones, hiper o hipotonía, opistotonus, mirada fija) apnea, la aspiración gástrica aparece con contenido sanguinolento abundante.

No hay elementos clínicos seguros que permitan formular el diagnóstico precoz de Kernicterus.

El 80% de los prematuros con Kernicterus fallecen entre el 4º y 8º día de vida, siendo la mayor frecuencia al 6º día.

El estudio Anátomo-patológico demuestra la impregnación amarilla de los núcleos grises cerebrales que puede estar asociada con hemorragia intracraneana, hemorragia pulmonar o atelectasia pulmonar.

SUMMARY

The authors study the mortality rate from kernicterus among the premature infants admitted to the Prematurity Center between April 16, 1956 and July 10, 1958. Among 969 infants admitted during this period, the incidence of kernicterus was 1,6%.

The total mortality from any cause in the Prematurity Center amounted to 240 infants, resulting, in relation to the total mortality, an incidence of 6,6% of premature infants deaths from kernicterus.

A high frequency of kernicterus is observed among premature infants with a birth weight of less than 1.500 g (62%).

No relation is observed between the kernicterus and obstetric history.

No precise relation is observed between the kernicterus and the administration of antibiotics and of vitamin K.

The bilirubinemia was higher among the infants who died from kernicterus, and reached its peak on the sixth and seventh day.

As characteristic symptoms, there appear on the sixth day an intense jaundice, varying neurological signs (convulsions, hypertonia or hypotonia, opisthotonos, fixed glance), apnea and, in case of a gastric aspiration, abundant sanguinolent contents.

There are no sure clinical elements which allow for an early diagnosis of kernicterus.

80% of the premature infants with kernicterus died between the fourth and the eighth day of life, corresponding the highest figure to the sixth day.

The post mortem examination reveals the yellow impregnation of the gray cerebral nuclei, sometimes associated with intracranial hemorrhage, pulmonary hemorrhage or pulmonary atelectasis.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser studieren die Sterblichkeit an Kernikterus unter den Frühgeborenen, die zwischen dem 16. April 1956 und dem 10. Juli 1958 in der Sammelabteilung fuer Frühgeborene Aufnahme fanden. Unter 969 aufgenommenen Frühgeborenen betrug in diesem Zeitraum die Häufigkeit des Kernikterus 1,6%.

Die Gesamtsterblichkeit an allen Todesursachen betrug in der Sammelabteilung fuer Frühgeborene 240 Kinder, woraus sich ein Verhaeltnis zwischen den an Kernikterus verstorbenen Frühgeborenen und der Gesamtsterblichkeit von 6,6% ergibt.

Bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g ist eine groessere Häufigkeit des Kernikterus zu beobachten (62%).

Ein Zusammenhang zwischen Kernikterus und Störungen im Geburtsverlauf ist nicht zu beobachten.

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen Kernikterus und Verasfaltung von Antibiotica und von Vitamin K ist nicht erkennbar.

Die Bilirubinaemie war unter den Kindern, die an Kernikterus starben, hoeher und erreichte ihr hoechstes Niveau am sechsten und siebenten Tag.

Als charakteristische Symptome traten am sechsten Tage auf: sehr intensiver Ikterus, die verschiedensten neurologischen Zeichen (Konvulsionen, Hypertonie oder Hypotonie, Opisthotonus, Blickstarre), Apnoe und bei der Aspiration reichlich blutgefäerlter Mageninhalt.

Sichere klinische Anhaltspunkte fuer eine Fruehdiagnose des Kernikterus gibt es nicht.

80% der Fruehgeborenen mit Kernikterus sterben zwischen dem vierten und achten Lebenstag; die Hoechstziffer faellt auf den sechsten Tag.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung zeit die gelbe Imprägnation der grauen Hirnkerne, die mit Blutungen in die Schaedelhoehle, Lungenblutungen oder Atelektase der Lungen einhergehen kann.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—ASTERIADOU-SAMARTZIS, E. y LEIKIN, S. — Vitamin K and Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 21: 367, 1958.
- 2.—BOUND, J. P. and TELFER, T. P. — Effect of vitamin K dosage on plasma bilirubin levels in premature infants. *Lancet*. 6926:720, 1956.
- 3.—GROSSE, M.; MEYER, T. C. and GERRARD, J. W. Kernicterus and Prematurity. *Arch. Dis. Childhood*. 30:501, 1955.
- 4.—CLAIREAUX, A. E.; COLE, P. G. and LATHE, G. H. Icterus of the brain in the newborn. *Lancet*. 265: 1226, 1953.
- 5.—DAY, R. L. — Observations nouvelles sur la toxicité des pigments sanguins. *Amer. Jour. Dis. Child.* 88:504, 1954; *Pediatrics*. 17:925, 1958.
- 6.—HOWARD, J.; ROMAN, C.; EBENSPERGER, OLIVOS, P. y FONTES, R. — Efecto de la administración de la vitamina K sobre la curva de bilirubinemia en la primera semana de vida del prematuro. *Rev. Chil. de Pediatría*. 8:252, 1956.
- 7.—HARRIS, R. C. — Kernicterus in premature infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma. *Pediatrics*. 21:873, 1958.
- 8.—MEYER, T. C. — Study of serum bilirubin levels in relation to kernicterus and prematurity. *Arch. Dis. Child.* 31:156, 1956.
- 9.—MEYER, J. and ARGUS, J. — The effect of large doses of Synkavit in the newborn. *Arch. Dis. Child.* 31:212, 1956.
- 10.—ROSSIER, A. y MICHELIN, J. — L'ictère nucléaire de prématuré sans incompatibilité rhésus. *Ann. Ped. Sem. Hop.* 32:42, 1956.
- 11.—ROSSIER, A. — L'ictère nucléaire du prématuré. *Etudes neo-natales*. 6:51, 1957.
- 12.—SILVERMAN, W. A. y col. — A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimen. *Pediatrics*. 18:614, 1955.

DISCUSIÓN

Dr. Recchione: Pregunta si el trabajo se refiere sólo a los niños fallecidos con esta afección, ya que es importante recordar lo que pasa con ellos cuando sobreviven. Actualmente tienden a restarle importancia a

las bilirrubinemias altas. Se ven muchos casos con gran ictericia de tipo no hemolítico y sin cuadros neurológicos. Se admite que el mismo proceso que provoca la hemólisis produciría también la lesión de los núcleos. La bilirrubinemia sería así sólo un fenómeno paralelo, pero no causante del cuadro. Las alteraciones de los núcleos determinarían el depósito posterior de la bilirrubina en ellos.

Dr. Howard: Lamenta no estar de acuerdo con lo manifestado por el Dr. Recchione, ya que se acepta universalmente la importancia de la bilirrubina. Los autores suecos han demostrado paralelismo entre su concentración en los líquidos cefaloraquídeo y la aparición del kernicterus. Los ingleses, por los años 1952-1953, pensaron que la hipoxia podría dañar las células grises permitiendo la fijación del pigmento, pero trabajos experimentales no han confirmado estos hechos.

Este cuadro aparece sólo en el recién nacido y por la bilirrubinemia indirecta, lo que se podría explicar debido a que la barrera del sistema nervioso es más permeable en esta edad de la vida.

Dr. Recchione: Recuerda experiencias en que se ha inyectado bilirrubina a animales jóvenes sin conseguir la producción de kernicterus. Mantiene lo expresado anteriormente y agrega que autores franceses y suecos piensan que la bilirrubina no es tóxica.

Dr. Roselló: Expresa que la tasa de bilirrubina no determina la aparición de kernicterus por sí sola, ya que no todos los recién nacidos con bilirrubina alta presentan este cuadro. Debe de haber otro factor, que puede ser la inmadurez del niño. Pero la incidencia del kernicterus está en relación directa con la tasa en el promedio de los casos.

Está demostrado que el pigmento depositado en los núcleos es bilirrubina. Para los fines de pronóstico interesa la precocidad del diagnóstico, el peso del niño y la tasa de bilirrubina.

Dr. Gmo. García: Considera que se están planteando dos posiciones que no son opuestas. El Dr. Recchione no desestima el valor a la tasa de bilirrubina como criterio pronóstico y tratamiento. El factor inmadurez condiciona también la travesía de la barrera nerviosa, e incluso la fijación de bilirrubina puede ser general a todos los tejidos inmaduros.

La característica de todo esto y de la inmadurez en general, es que los procesos de óxido-reducción están disminuidos, lo cual produce una hipoxia fisiológica que facilita la fijación de bilirrubina.

Si este pigmento es o no tóxico, o hay otras sustancias intermediarias que se unen a ella para hacerla tóxica, son preguntas que no pueden contestarse por el momento.

Dr. Howard: En el trabajo presentado todas las ictericias son fisiológicas. La bilirrubina podría fijarse en todos los tejidos, pero sólo quedan secuelas en el tejido nervioso.

Dr. Luis Vera: Manifiesta que la experiencia recogida en la Maternidad del Hospital San Borja confirma la importancia de las tasas de bilirrubinemia como índice de tratamiento, y de esta manera han casi logrado hacer desaparecer el kernicterus.

Han tenido aproximadamente 20-30 casos de ictericia intensa sin incompatibilidad sanguínea y en niños de término o prematuros. La conducta que han seguido es hacer la exsanguíneo-transfusión, haya o no incompatibilidad. En los prematuros practican el recambio con tasas más bajas que en los niños de término.

*
* *
*