


La asociación entre la bilirrubina sérica y el trastorno del espectro de kernicterus: Una Revisión Sistemática y Meta-Análisis

Interno Lucas Cárdenas

Introducción

- ▶ Ictericia neonatal.
- ▶ Niveles de bilirrubina sobre 20 – 25 mg/L.
- ▶ Países sin disponibilidad de lectura de bilirrubina serica a tiempo.
- ▶ Incidencia
 - ▶ Africa 668/10000 nacidos vivos
 - ▶ America y Europa 3,7/10000 nacidos vivos





Trastorno del espectro del kernicterus (KSD)

- ▶ Disfunción neurológica inducida por bilirrubina > trastorno del espectro del kernicterus.
- ▶ Van desde anomalías neurológicas transitorias hasta el kernicterus
- ▶ Condición asociada a depósito de bilirrubina en ganglios basales.
- ▶ Incidencia varia entre 0,2-5/100.000 nacidos vivos en países de altos ingresos
- ▶ 73/100.000 nacidos vivos en países de recursos medios y bajos.



Bilirrubina sérica total (TSB)

- ▶ Principal marcador para orientar tratamiento de ictericia neonatal.
- ▶ Análisis por métodos colorimétricos o estimación transcutánea
- ▶ Objetivo de tratamiento: disminuir la bilirrubina total.
- ▶ Academia Americana de Pediatría recomienda punto de corte de 19,9 mg/dL para identificar alto riesgo de KSD.
- ▶ Incertidumbre de valor predictivo por si solo de la TSB.



Objetivos


- ▶ Evaluar asociación entre TSB y el riesgo de KSD.
 - ▶ Evaluar diferencia entre recién nacidos con y sin KSD
 - ▶ Asociación entre características demográficas y clínicas y KSD.




Métodos



- ▶ Diseño
 - ▶ Se incluyeron todos los estudios que evaluaran asociación entre TSB y KSD en neonatos.
- ▶ Escenario
 - ▶ Estudios que se llevaron a cabo en cualquier UCIN o centros que atiendan neonatos que puedan realizar pruebas de TSB y monitorización.
- ▶ Población
 - ▶ Neonatos de cualquier gestación, peso al nacer y edad postnatal con hiperbili no conjugada.
- ▶ Factor de predicción
 - ▶ Hiperbili definida como la TSB sobre el umbral establecido por la Academia Americana de Pediatría

- 
- ▶ Resultados
 - ▶ KSD comprende encefalopatías por bilirrubina, kernicterus y complicaciones como parálisis cerebral y discapacidades del neurodesarrollo.
 - ▶ Encefalopatía aguda por bilirrubina: manifestaciones agudas, irritabilidad, hipertonía, retrocolis y opistótono, con somnolencia, mala alimentación, llanto agudo o respuesta auditiva anormal del tronco encefálico.
 - ▶ Kernicterus: secuela a largo plazo por toxicidad por bilirrubina, caracterizada por anomalías extrapiramidales del movimiento y mirada, alteraciones auditivas, déficit intelectual y displasia de esmalte.
 - ▶ Parálisis cerebral: trastorno no progresivo con tono, movimiento o postura anormales de las extremidades.

- 
- Recogida de datos
 - Se revisaron títulos y resúmenes para pre seleccionar los estudios, luego se evaluaron los textos completos.
 - Se extrajeron todos los datos, TSB, numero de lacantes con hiperbili, factores de riesgo demográficos y clínicos.



Resultados

- ▶ 2826 registros, se preseleccionaron 200 y se incluyeron 37 estudios.
- ▶ Publicados entre 1982 y 2020, procedían de 16 países.



Diseño



los 37 estudios (22 prospectivos y 15 retrospectivos) eran estudios de cohorte.


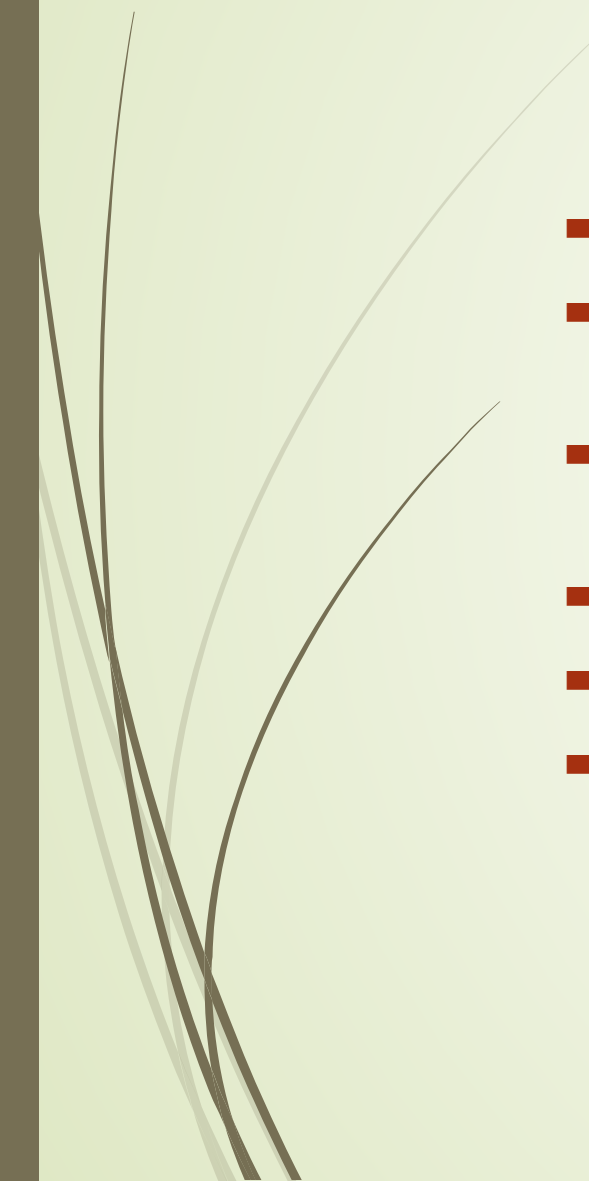
Entorno


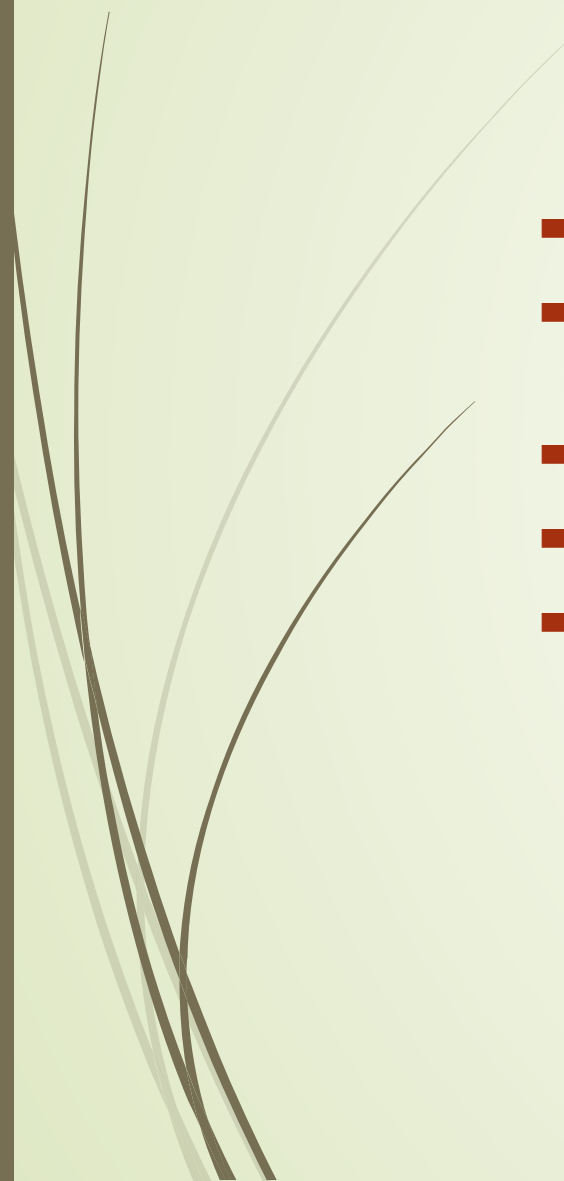
4 estudios daneses utilizaron población nacional y 3 estudios datos regionales en Canadá y EEUU. Los otros 30 se realizaron en las UCIN.

15 estudios descriptivos, sin datos para meta análisis, se resumieron los resultados narrativamente.

- 
- 
- Población
 - 7 estudios evaluaron RNT, 14 a RNT y RNPT tardío, 1 a RNPT Y RNPT tardío y 1 a RNPT. El resto no especificó.
 - 5 estudios inscribieron el peso al nacer: 2 lactantes de bajo peso al nacer, 1 de muy bajo peso al nacer y 2 etremadamente bajo peso al nacer.
 - 27 estudios inscribieron lactantes con alto TSB y evaluaron riesgos de KSD, 5 inscribieron lactantes con KSD y examinaron su TSB y otros factores de riesgo.

- 
- 
- Factor predictivo
 - 24 estudios evaluaron TSB máxima, 3 evaluaron TSB al ingreso, resto no especificaron periodo de medición.
 - 9 lo establecieron como hiperbilirrubinemia en lugar de nivel de TSB, con umbrales de 13,5 a 25 mg/dL.
 - 5 estudios evaluaron riesgo demográfico y clínicos para KSD junto con la TSB.
 - Todos los estudios utilizaron métodos colorimétricos para medir TSB.



- 
- 
- Resultados
 - 14 estudios evaluaron encefalopatía aguda por bilirrubina clínicamente con apoyo de lab o de imagen.
 - 3 estudios evaluaron la puntuación de disfunción neurológica inducida por la bilirrubina.
 - 12 estudios incluyeron kernicterus.
 - 6 evaluaron parálisis cerebral y deterioro del neurodesarrollo .
 - Periodo de evaluación desde las primeras 24 hrs hasta el alta de UCIN para resultados agudos, 1-2 años del alta para resultados medio plazo y 7-13 años para resultados a largo plazo.

- 
- 
- ▶ Tasa de KSD
 - ▶ 30 estudios proporcionaron información relevante, 1.135 de 648.979 participantes desarrollaron KSD (0,17%)
 - ▶ Por estudio variaron ampliamente entre 0,01 a 55%
 - ▶ Estudios basados en la población oscilaron entre 0,04 y 0,16%
 - ▶ Entre estudios que incluyeron a RNPT o de bajo peso al nacer oscilaron entre 0,04 y 7,7%



Objetivos principales

- ▶ Asociación entre TSB y KSD
- ▶ 7 estudios aportaron datos, 5 inscribieron neonatos con factores de riesgo, 1 con neonatos con encefalopatía aguda por bilirrubina y 1 incluyó datos nacionales.
- ▶ Entre los 5 que incluyeron factores de riesgo, 4 fueron con un factor de riesgo: extremadamente bajo peso al nacer, TSB alta en el momento de ingreso (2 estudios con diferentes umbrales: >25 mg/dL y 18 mg/dL) y neonatos nacidos en países con alta prevalencia de KSD.
- ▶ En el estudio con datos nacionales no hubo asociación clara entre TSB y KSD.
- ▶ En el estudio de EAB, tampoco hubo resultados claros.

- 
- 
- ▶ Asociación entre TSB y sordera neurosensorial
 - ▶ Hubo una posible asociación entre los recién nacidos de alto riesgo pero no entre la población neonatal general.
 - ▶ Asociación entre hiperbili y parálisis cerebral y el deterioro a largo plazo del desarrollo neurológico
 - ▶ No hubo asociaciones claras





Objetivos secundarios

- ▶ Lactantes a termino y prematuros tardíos con KSD tenían una TSB más alta, pero no había una diferencia clara para prematuros y de bajo peso al nacer.
- ▶ Ciertos factores de riesgo se asociaron de forma independiente con la KSD
- ▶ Edad materna avanzada, atención prenatal subóptima, nacimiento fuera del hospital, asfixia, obstrucción gastrointestinal, acidosis, hemolisis, anemia, albumina sérica baja.



Discusión

- ▶ En este meta análisis los datos limitados muestran una posible asociación entre TSB y KSD en lactantes con factores de riesgo, con evidencia insuficiente para asociar con población neonatal general.
- ▶ Para una afección tan importante como la ictericia neonatal, habían pocos estudios que aportaran datos.
- ▶ Dentro de los estudios que se intentaron sintetizar, no presentaban uniformidad en la definición de la población o los resultados.
- ▶ En 9 estudios el criterio de inclusión de hiperbili oscilo entre 13,5 y 25 mg/dL.
- ▶ 15 estudios se resumieron narrativamente lo que complica la interpretación.

- 
- 
- ▶ El hallazgo de una posible asociación entre TSB y KSD en lactantes con factores de riesgo y no en pobl general pone en duda la creencia de una fuerte asociación entre la TSB y KSD para todos los recién nacidos.



Conclusiones

- ▶ Las pruebas limitadas sugieren una asociación entre la TSB y KSD en lactantes con factores de riesgo, mientras que en la asociación en población general tiene pruebas insuficientes.
- ▶ Los datos disponibles muestran que lactantes con TSB >25mg/dL parecen tener mayor riesgo de padecer KSD, pero deben considerarse simultáneamente con factores de riesgo.



Bibliografía

- ▶ Lai, N. M., Gerard, J. P., Ngim, C. F., Kamar, A. A., & Chen, K. H. (2021). The Association between Serum Bilirubin and Kernicterus Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, 118(6), 654–664. <https://doi.org/10.1159/000519497>
- ▶ Guerra-Ruiz, A. R., Crespo, J., López Martínez, R. M., Iruzubieta, P., Casals Mercadal, G., Lalana Garcés, M., Lavin Gomez, B. A., & Morales Ruiz, M. (2021). Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(3), 362–372. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0016>