

Encefalopatía por Kernicterus. Serie clínica

MARTA HERNÁNDEZ CH.¹, M. IGNACIA SCHMIDT C.², ISIDRO HUETE L.³

1. Neuropediatra.
2. Residente Neuropediatría.
3. Neuroradiólogo.

Sección Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Servicio de Radiología, Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.

ABSTRACT

Kernicterus (bilirubin encephalopathy): case reports

Introduction: Jaundice is common in newborn babies (NB). Bilirubin levels of 20 mg/dL or higher may cause choreoathetoid cerebral palsy, sensorineural hearing loss, eye disorders and enamel dysplasia in term infants; clinical picture compatible with kernicterus. **Objective:** To describe five cases of kernicterus treated at a Neurology Unit between 2002 and 2012. **Case reports:** Five cases of babies with gestational ages between 35 and 39 weeks, birth-weight ranging from 2580 to 4250 grams and bilirubin levels between 24 and 47 mg/dL are presented. Two infants were at home when acute encephalopathy developed, all were treated with phototherapy and 3 of them underwent exchange transfusion. The age of diagnosis of kernicterus was between 12 days to 10 years; three patients were diagnosed in neonatal period through MRI that revealed basal ganglia impregnation. All patients evolved presenting movement disorders of varying severity. Three of them were diagnosed with sensorineural hearing impairments and two presented eye disorders. Psychometric tests showed cognitive delay in three patients and normal development in the remaining children. **Conclusion:** Kernicterus is a devastating disease present in the national reality. It is a preventable cause of cerebral palsy; therefore, it is necessary to educate parents, population and health care professionals about neonatal hyperbilirubinemia early detection and treatment.

(Key words: Kernicterus, bilirubin, basal ganglia, cerebral palsy, hearing loss).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (6): 659-666

RESUMEN

Introducción: La ictericia es común en los recién nacidos (RN). Niveles de bilirrubina a partir de 20 mg/dL (en RN de término) pueden causar parálisis cerebral coreoatetósica, hipoacusia sensorineural, trastornos de la mirada y displasia del esmalte dental, cuadro clínico conocido como kernicterus. **Objetivo:** Describir 5 casos

Recibido el 7 de mayo de 2013, devuelto para corregir el 14 de agosto de 2013, segunda versión 30 de septiembre de 2013, tercera versión 24 de octubre de 2013, aceptado para publicación el 28 de octubre de 2013.

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento /asentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Correspondencia a:
Dra. Marta Hernández Ch.
E-mail: mhernand@med.puc.cl

de kernicterus controlados en una Unidad de Neurología, entre los años 2002-2012. **Casos clínicos:** Se presentan 5 niños con edades gestacionales entre 35 y 39 semanas, con peso de nacimiento rango 2.580 y 4.250 g y niveles de bilirrubina entre 24 y 47 mg/dL. Dos RN estaban en su domicilio cuando iniciaron la encefalopatía aguda. Todos se trataron con fototerapia y en 3 casos se realizó además exanguineotransfusión. La edad del diagnóstico de kernicterus fluctuó entre los 12 días y 10 años (3 pacientes se diagnosticaron en etapa neonatal) con una resonancia magnética que demostró impregnación de ganglios basales. Todos evolucionaron con trastornos del movimiento de severidad variable. En 3 pacientes se diagnosticó hipoacusia sensorioneural y en dos hubo trastornos de la mirada. Los test psicométricos evaluaron retraso cognitivo en 3 pacientes y desarrollo normal en los restantes. **Conclusión:** El kernicterus es una enfermedad devastadora que aún está presente en la realidad nacional. Es una causa de parálisis cerebral prevenible, por lo cual es necesario educar a los padres, población y equipo de salud para la detección precoz y tratamiento oportuno de la hiperbilirrubinemia neonatal.

(Palabras clave: Kernicterus, bilirrubina, ganglios basales, parálisis cerebral, hipoacusia).

Rev Chil Pediatr 2013; 84 (6): 659-666

Introducción

La ictericia o coloración amarilla de piel y mucosas se observa hasta en el 80% de los recién nacidos (RN), es causada por la bilirrubina, un producto del catabolismo de la hemoglobina¹⁻³. La solubilidad característica de la bilirrubina no conjugada, predominante en el RN, permite su difusión en membranas lipídicas intactas, como la barrera hematoencefálica. La neurotoxicidad de la bilirrubina, cuando los niveles superan los 20 mg/dL en RN cercanos al término, causa una patología neurológica crónica conocida como *kernicterus*^{4,5}.

El daño agudo o encefalopatía aguda neonatal por bilirrubina presenta tres fases: la fase inicial es reversible, se manifiesta con letargia, hipotonía, mala succión y llanto agudo. Sin tratamiento se llega a la fase intermedia con profundización del compromiso de conciencia (estupor), hipertonia, fiebre y en la fase avanzada, el RN llega al coma, con tono fluctuante, hipo-hipertonía (opistótonos y retrocolis), trastornos de la mirada, convulsiones y apnea. Las fases intermedia y avanzada tienen un 10% de mortalidad y un 70% de riesgo de evolución a *kernicterus*^{6,7}.

El kernicterus se caracteriza por parálisis cerebral extrapiramidal, hipoacusia sensorioneural, trastornos de la mirada y displasia del esmalte dental⁸. En la Resonancia Magnética (RM) cerebral se describe aumento de señal de globos pálidos y núcleo subtalámico, lo que en la autopsia se observa como tinción amarilla

de estos núcleos. Otras regiones afectadas son el cerebelo (células de Purkinje, vermis), el núcleo dentado, regiones hipocámpales y tronco cerebral⁹⁻¹¹. Las lesiones presentan evolutividad y cambian según el desarrollo cerebral.

Además del kernicterus se menciona un fenotipo patológico conocido como “disfunción neurológica inducida por bilirrubina”, que describe discapacidades sutiles del neurodesarrollo sin los hallazgos clásicos del kernicterus, que después de una cuidadosa evaluación, se atribuyen a la toxicidad por bilirrubina¹².

A nivel mundial, se ha detectado un resurgimiento del kernicterus. En Europa y Estados Unidos (USA) se estima una incidencia de 1:50.000 a 1:100.000¹³. El alta precoz, la falta de advertencia a los padres del riesgo de la hiperbilirrubinemia y la ausencia de control por personal de salud, se mencionan como causas de la reaparición de esta patología^{6,14}.

En los años 60 la causa principal de kernicterus era la isoimmunización Rh. La exanguineotransfusión, las medidas preventivas, el uso de inmunoglobulina anti Rh y la fototerapia permitieron que el kernicterus virtualmente desapareciera en RN de término o cerca del término, por lo que paradójicamente, la importancia del monitoreo intrahospitalario de bilirrubina y el uso de fototerapia fue cuestionado en RN término y aún en prematuros¹⁵.

En Chile no tenemos datos de la incidencia de kernicterus. El objetivo del presente artículo es describir 5 casos de kernicterus controlados en una Unidad de Neurología, entre los años

2002-2012. En base a ello, revisar los factores de riesgo, clínica y diagnóstico de kernicterus.

Casos clínicos

Se describen las características clínicas de 5 pacientes con kernicterus controlados en la Unidad de Neurología Pediátrica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC).

Los pacientes fueron identificados en la base de datos del Servicio de Neurología Pediátrica entre los años 2002 y 2012. Los criterios de inclusión fueron: 1) Presentación neonatal de encefalopatía aguda por bilirrubina o diagnóstico de encefalopatía crónica a edades

más tardías; 2) Hiperbilirrubinemia neonatal con niveles plasmáticos sobre 25 mg/dL; 3) RM cerebral que muestra impregnación de globo pálido y núcleo subtalámico evaluada por neuroradiólogo.

Se revisaron las fichas clínicas neonatales cuando los pacientes fueron derivados en la etapa aguda y las epicrisis correspondientes cuando se derivaron más tardíamente. Se consideraron los antecedentes neonatales de ictericia, exanguineotransfusión, evaluación neurológica y encefalopatía aguda. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la PUC.

Se presentan 5 RN de sexo masculino (tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1. Características clínicas neonatales de 5 casos de kernicterus

Caso	Sexo	EG (semanas)	Peso	Enfermedad hemolítica	Encefalopatía Aguda	Tratamiento Fototerapia	Exanguineotransfusión
1	Masculino	36	2.750	No	Sí	Sí	No
2	Masculino	39	4.250	ABO	Sí	Sí	Sí
3	Masculino	36	2.650	No	No	Sí	No
4	Masculino	35	2.580	Rh	No	Sí	Sí
5	Masculino	36	2.600	ABO	Sí	Sí	Sí

EG: Edad gestacional.

Tabla 2. Características clínicas de 5 casos de kernicterus

Caso	Edad diagnóstico	Diskinesias	Hipoacusia	Estado cognitivo	Displasia del esmalte	Alteración de la mirada
1	8 meses	Distonía	Sí	Retraso leve	Sin datos	Retracción palpebral
2	12 días	Distonía	Sí	Retraso severo	Sin datos	No
3	10 años	Distonía	No	Normal	Sí	Parálisis de la mirada
4	2 meses	Corea	Sí*	Normal	Sin datos	No
5	5 meses	Distonía	No	Ci límite	Sin datos	No

*Con implante coclear.

Tabla 3. Factores de riesgo de hiperbilirrubinemia severa en 5 casos de kernicterus

Caso	Incompatibilidad de grupo	Pretérmino	Asfixia	Sexo masculino	Ictericia 24 h de vida	Hermano con fototerapia
1	No	Sí	No	Sí	No	No
2	Sí	No	No	Sí	No	Sí
3	No	Sí	No	Sí	No	No
4	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Caso 1

Segundo hijo, cesárea a las 36 semanas, 2.750 g, Apgar 9-9. Alta al tercer día con leve ictericia. En su casa se observó progresión de la ictericia, agregándose trastorno de succión, llanto agudo y compromiso de conciencia progresivo. Reingresó al 5° día de vida con ictericia generalizada, comprometido de conciencia, en opistótono; se cuantificó bilirrubina total de 33 mg/dl. Sin incompatibilidad AB0 ni Rh; sin signos clínicos o de laboratorio sugerentes de infección. Se indicó fototerapia doble e hidratación. El control de bilirrubina a las 24 h fue de 19 mg/dL. Se dio de alta al 8° día de vida, con indicación de controles ambulatorios.

En la primera evaluación neurológica a los 10 meses se describió lactante vigil, con movimientos hiperkinéticos, retracción palpebral, hipotonía axial, cefaloparesia y retraso global del desarrollo psicomotor (DSM), in-

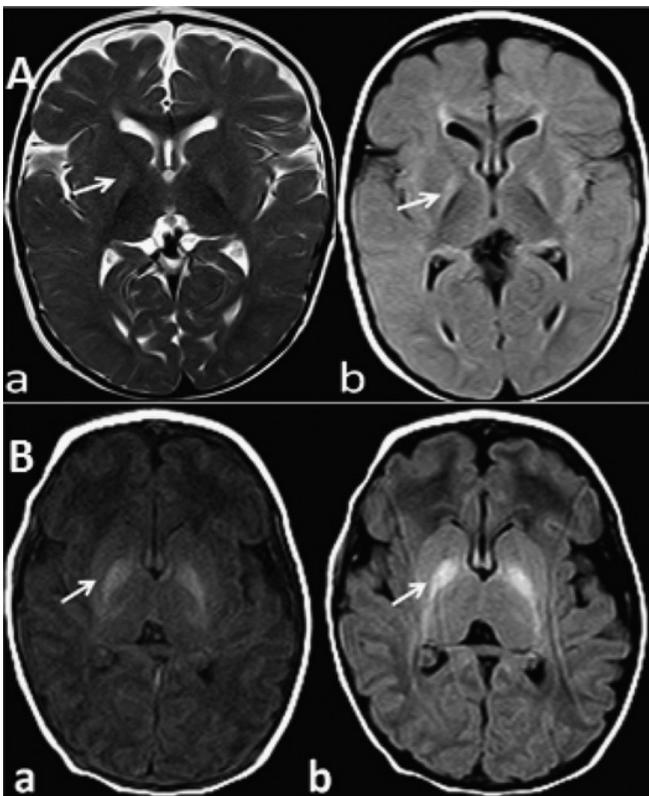


Figura 1. A: Imágenes a nivel de ganglios basales a los 10 meses de vida (caso 1) corte axial T2 (a) y Axial Flair (b) que muestra una excesiva hiperintensidad de ambos globos pálidos (flecha blanca). **B:** Imágenes axiales en T1 (a) y FLAIR (b) a nivel de ganglios basales a los 12 días de vida (caso 2) que muestra hiperintensidad en globos pálidos (flecha blanca).

cluyendo retraso prelingüístico (ausencia de balbuceo). La RM cerebral mostró hiperintensidad de ambos globos pálidos en T2, compatible con impregnación por bilirrubina (figura 1A). Los potenciales evocados auditivos demostraron hipoacusia neurosensorial. Se inició terapia kinésica e ingresó a centro de rehabilitación. Seguimiento a 3 años: lenguaje escaso, hipoacusia sensorineural y parálisis cerebral (PC) extrapiramidal.

Caso 2

Tercer hijo, antecedente de hermano con hiperbilirrubinemia por incompatibilidad grupo 0-A, embarazo normal, parto vaginal a las 39 semanas, 4.250 g, Apgar 9-10. Alta al tercer día. Reingresó al quinto día de vida con compromiso del estado general, ictericia, llanto agudo, rechazo alimentario, fiebre y *status* convulsivo generalizado. Se constató bilirrubina de 47,2 mg/dl. La exanguineotransfusión (ET) realizada logró disminuir la bilirrubina a 25 mg/dl en tres horas. Los exámenes evidenciaron incompatibilidad 0-A con Coombs directo positivo. Derivado a UC el 6° día de vida. Se realizó estudio metabólico ampliado que fue negativo. Las ecografías constataron hematoma suprarrenal derecho, hematoma subcapsular renal derecho y hematoma testicular catalogado como probable trauma del parto. Estudio hematológico descartó trombofilias. La RM cerebral del día 12 de vida mostró hiperseñal en T1 de ambos globos pálidos compatible con kernicterus (figura 1B). Potenciales evocados auditivos compatibles con hipoacusia sensorineural. Se mantuvo en rehabilitación permanente con medicina tradicional y complementaria. Seguimiento a 5 años se constata retraso cognitivo, PC extrapiramidal, estrabismo e hipoacusia sensorineural severa.

Caso 3

Primer hijo, parto vaginal a las 36 semanas, 2.650 g, Apgar 9-9. En el período neonatal cursó con hepatitis neonatal de causa desconocida, con niveles de bilirrubina hasta 26 mg/dL, de predominio conjugada, que persistió hasta el mes de edad, tratada con fototerapia. Sin incompatibilidad grupo clásico. No presentó signos de encefalopatía aguda por bilirrubina. Alta al mes de vida. En sus controles en periodo lactante se constató retraso del DSM, iniciándose rehabilitación. La evaluación neurológica al año de edad informó trastorno del movimiento y parálisis de la mirada vertical, lo que planteó el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa. La tomografía computada (TC) cerebral fue normal al igual que los estudios enzimáticos y ultramicroscopía de piel. Evolucionó con PC extrapiramidal. Adquirió lenguaje (con disartria) y marcha independiente con rigidez e hipokinesia a los 4 años. Audiometría normal. En la etapa escolar adquirió lectoescritura con asistencia pedagógica lo que le permitió ir avanzando a cursos superiores. En una reevaluación a los 10 años, con preguntas dirigidas, se obtuvo información de displasia del esmalte de los dientes primarios que fue diagnosticada por odontólogo en etapa preescolar, lo que asociado a su hiperbilirrubinemia neonatal y a su PC diskínética con trastornos de la mirada vertical permitió realizar el diagnóstico clínico de kernicterus, que se corroboró con RM cerebral que mostró hiperintensidades en T2 en ambos globos pálidos y núcleos subtalámicos. La psicometría informa CI normal lento. Actualmente mantiene escolaridad adecuada, con evaluaciones diferenciadas.

Caso 4

Tercer hijo, antecedente de hermano con fototerapia, madre Rh (-) sensibilizada, con transfusiones intrauterinas, cesárea a las 35 semanas, RN, 2.580 g, evolucionó con hiperbilirrubinemia neonatal hasta de 24 mg/dL, realizándose 3 ET, sin signos de encefalopatía aguda. Inició sus controles en neurología a la edad de 3 meses de edad, constatándose hipoacusia severa bilateral, retraso motor leve. La RM cerebral realizada a esa edad mostró hiperintensidad de ambos globos pálidos en T2.

Se realizó implante coclear a la edad de 1 año. Seguimiento a 5 años: lenguaje adecuado a su edad, hiperactivo, marcha espontánea independiente, interferida por escasos movimientos anormales tipo corea. Asiste a kínder con buen desempeño escolar, sin observaciones por parte de sus educadores. Mantiene apoyo fonoaudiológico.

Caso 5

Embarazo normal, RNPT 36 semanas, antecedentes de asfisia neonatal grave al nacer a la que se asoció hiperbilirrubinemia neonatal de hasta 30 mg/dl con incompatibilidad AB0. Se trató con fototerapia y ET en dos oportunidades. Alta a los 20 días. A los 5 meses de edad se evidenció retraso del DSM e hipotonía por lo que se solicitó RM que informó impregnación de globos pálidos compatibles con kernicterus, los potenciales evocados auditivos fueron normales. Desde esa fecha permaneció en rehabilitación multidisciplinaria con diferentes equipos médicos adquiriendo habilidades. A los 2 años se diagnosticó PC extrapiramidal secundaria a kernicterus neonatal. Adquirió marcha, interferida por sus movimientos anormales a los 4 años. A los 5 años, sufrió un traumatismo encefálico grave con contusiones hemorrágicas frontales con una lenta recuperación hacia sus habilidades basales. A la edad de 6 años, se realizó cirugía estereotáxica de ganglios basales (se desconocen indicaciones) que no aportó mayores cambios. En su seguimiento a 10 años se constataron problemas de conducta: irritable, agresivo, con lenguaje escaso, disártrico, marcha independiente pero inestable y distonía. No ha logrado integrarse al colegio. La psicometría informó CI límite.

Discusión

Presentamos 5 casos de kernicterus en RN con EG entre 35 y 39 semanas y > 2.500 g de peso, cuyo diagnóstico no estaba entre los diagnósticos diferenciales de encefalopatías agudas neonatales o PC extrapiramidal en la última década en Chile. El "Registro Piloto de kernicterus" realizado en USA entre 1990-2002 reporta que la "virtual" desaparición del

kernicterus por incompatibilidad Rh disminuyó la acuciosidad del monitoreo de hiperbilirubinemia, influyendo en su reaparición¹⁶. El alza del kernicterus coincide con el aumento de los prematuros tardíos (25% entre 1990-2006), el aumento de la lactancia materna exclusiva (desde 68 a 75% entre 1999 y 2007) y el alta precoz a las 48 h¹⁷⁻¹⁹. También contribuyen a esta alza, la falta de advertencia de la neurotoxicidad de la bilirrubina, las limitaciones del reconocimiento visual de ictericia como indicador de severidad, la ausencia de control precoz en niños susceptibles y el retraso en el tratamiento¹⁹.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) y la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Reino Unido²⁰ mencionan como factores de riesgo (FR) de kernicterus la incompatibilidad de grupo,

las enfermedades hemolíticas, edades gestacionales entre 35 y 37 semanas, antecedentes de hermano tratados con fototerapia, lactancia materna exclusiva, cefalohematoma y otros hematomas^{20,21}. Recomiendan evaluar clínicamente a las 48 h y si es necesario con bilirrubina sérica a los RN con los FR descritos. En nuestro trabajo, 4/5 niños tenían EG 35 y 36 semanas (caso 1, 3, 4 y 5), 3/5 tenían incompatibilidad de grupo (caso 2, 4 y 5) y el RN de término (caso 2) tenía 3 FR (hermano con ictericia neonatal por incompatibilidad ABO, incompatibilidad ABO y múltiples hematomas intraparenquimatosos).

En el RN con incompatibilidad Rh (caso 4), destaca la precocidad del tratamiento con trasfusiones intra y extrauterinas y fototerapia lo que demuestra que probablemente hubo una Fase I-II no diagnosticada clínicamente que re-

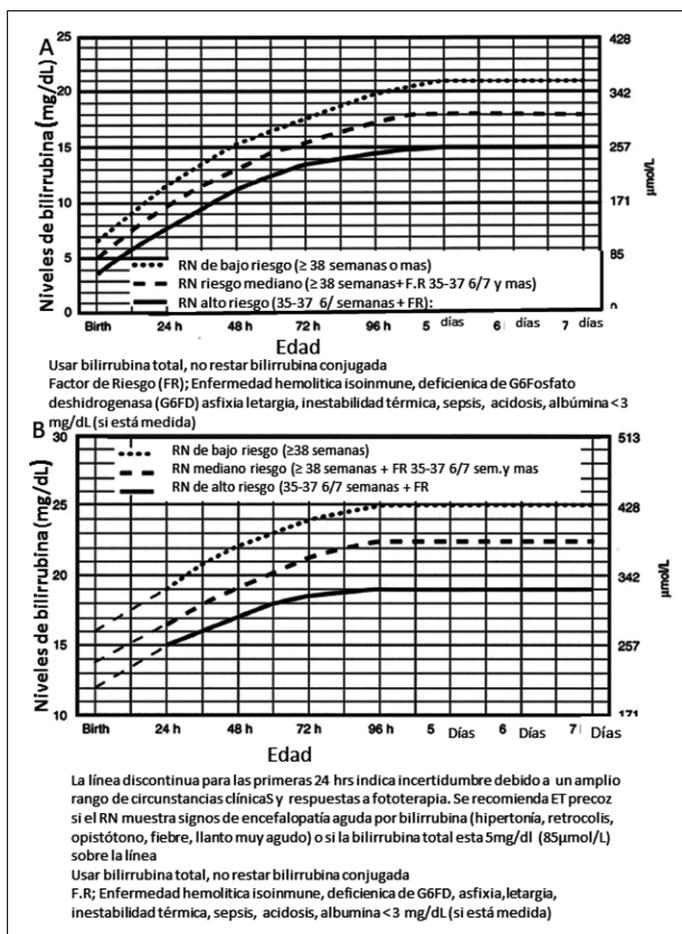


Figura 2. Guías para fototerapia (A) y exanguineotransfusión (B) para RN de 35 o más semanas de gestación. (Pediatrics 2004; 114: 297-316).

virtió en forma parcial. Igualmente destaca la extensiva monitorización y el seguimiento precoz que logró detectar y tratar con implante coclear su hipoacusia profunda. Esto no ocurrió en los pacientes 1 y 2, dados de alta en buenas condiciones al tercer día y probablemente sin ninguna advertencia del riesgo de la ictericia neonatal. Ellos ingresaron en fase III y la impregnación de ganglios basales se produjo en domicilio.

Según la AAP y la NICE^{22,23}, el tratamiento de ictericia neonatal en RNT mayor de 35 semanas debe iniciarse precozmente. La fototerapia se indica con niveles de bilirrubina hora-específica (figura 2). En nuestro trabajo, los pacientes 1 y 2 reingresaron al 5 día, con 33 y 47,2 mg/dL de bilirrubina, en etapas tardías de la encefalopatía y aun cuando en los dos casos estaba indicada la ET sólo se realizó en un RN. En el caso 3, a pesar que la hiperbilirrubinemia (26 mg/dL) fue prolongada (1 mes), sólo se indicó fototerapia. Pensamos que el predominio de bilirrubina conjugada desestimó el riesgo de daño cerebral aun cuando la literatura internacional reporta que el gran tamaño molecular de complejos lipoproteínas-bilirrubina no previene la entrada al SNC cuando hay infección, hipoxia, acidosis, hiperosmolaridad o sepsis que pudieran alterar la barrera hematoencefálica^{24,25}.

McGillivray and Evans²⁶ proponen que con hiperbilirrubinemia severa y la poca experiencia en ET, manifestada en diversas publicaciones, se comience con fototerapia doble, se obtengan vías venosas para hidratación, procedimientos y exámenes correspondientes, se llame a un staff experto en ET y al banco de sangre y paralelamente. El proceso debe iniciarse tan pronto como sea posible.

El estudio con RM cerebral es esencial, una RM con afectación del globo pálido y núcleo subtalámico, sin otra anormalidad significativa y antecedentes de hiperbilirrubinemia neonatal es sugerente de kernicterus^{9,10,27}. En el caso 3, cuyo diagnóstico fue tardío (10 años), la TC cerebral fue incapaz de mostrar la impregnación de ganglios basales (la RM no se realizó por falta de recursos) y hace una década atrás el kernicterus no estaba entre los diagnósticos diferenciales de PC extrapiramidal, a pesar

que tenía displasia del esmalte y parálisis de la mirada vertical, la reaparición de los casos previos alertó sobre este diagnóstico. La detección precoz de la hipoacusia sensorineural con potenciales evocados de tronco cerebral permite indicar los procedimientos necesarios para un implante coclear, que minimizará la hipoacusia y sus secuelas en el lenguaje, como sucedió en el caso 4.

Se estima un 25% de déficit cognitivo en niños con PC²⁸. En nuestros casos, el déficit cognitivo estaba presente en 3/5 casos, aun cuando la dificultad para evaluar pacientes con PC extrapiramidal pudiera subestimar el coeficiente intelectual.

La incidencia de ictericia grave (≥ 25 mg/dL o necesidad de ET o ambos) descrita en el trabajo de Sgro y cols fue de 40 por 100.000 RN¹³. En este trabajo, donde se excluyeron RN con incompatibilidad Rh y EG menor de 35 semanas, se presentaron 20 RN con encefalopatía aguda por bilirrubina, lo que equivale a 2 por 100.000 RN. Extrapolado a nuestra población (± 250.000 nacimientos por año) tendríamos 100 casos anuales de ictericia grave que debiéramos detectar y tratar en forma óptima para evitar 5 casos de daño cerebral. El principal FR para encefalopatía aguda en este trabajo, fue incompatibilidad de grupo (7/20 casos) al igual que el nuestro (3/5). La segunda causa fue deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (5/20), estudio realizado sólo en un paciente (caso 2) en nuestro trabajo y que fue negativo.

Conclusión

La aparición de kernicterus a nivel nacional, a pesar de la optimización de los cuidados perinatales, requiere una revisión de las normas de alta en niños con factores de riesgo de ictericia grave nominados en AAP y NICE, una medición exacta de los niveles de bilirrubina (no por coloración de la piel) y un control por el equipo de salud preparado para realizar las intervenciones (exanguineotransfusión), derivación precoz a equipo de neurología y neurorehabilitación para diagnosticar y tratar secuelas asociadas.

Referencias

- 1.- *Hansen TW*: Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2000; 106 (2): E15.
- 2.- *Hansen TWR*: Kernicterus in term and near-term infants-The specter walks again. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2000; 89 (10): 1155-7.
- 3.- *Bhutani VK, Vilms RJ, Hamerman-Johnson L*: Universal bilirubin screening for severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2010; 30 Suppl: S6-15.
- 4.- *Ip S, Lau J, Chung M, et al*: Hyperbilirubinemia and kernicterus: 50 Years later. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 263-4.
- 5.- *Hansen TWR*: Bilirubin brain toxicity. *J Perinatol* 2001; 21 (SUPPL 1): S48-S51.
- 6.- *Waldrop JB, Anderson CK, Brandon DH*: Guideline-Based Educational Intervention to Decrease the Risk for Readmission of Newborns With Severe Hyperbilirubinemia. *Journal of Pediatric Health Care* 2013; 27 (1): 41-50.
- 7.- *Vandborg PK, Hansen BM, Greisen G, Jepsen M, Ebbesen F*: Follow-up of neonates with total serum bilirubin levels ≥ 25 mg/dL: a Danish population-based study. *Pediatrics* 2012 Jul; 130 (1): 61-6.
- 8.- *Hyman CB, Keaster J, Hanson V, et al*: CNS abnormalities after neonatal hemolytic disease or hyperbilirubinemia. A prospective study of 405 patients. *Am J Dis Child* 1969; 117 (4): 395-405.
- 9.- *Coskun A, Yikilmaz A, Kumandas S, Karahan OI, Akcakus M, Manav A*: Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MR imaging in acute kernicterus: is it common or rare? *Eur Radiol* 2005; 15 (6): 1263-7.
- 10.- *Oakden WK, Moore AM, Blaser S, Noseworthy MD*: 1H MR spectroscopic characteristics of kernicterus: a possible metabolic signature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26 (6): 1571-4.
- 11.- *Govaert P, Ramenghi L, Taal R, Dudink J, Lequin M*: Diagnosis of perinatal stroke II: Mechanisms and clinical phenotypes. *Acta Paediatr, International Journal of Paediatrics* 2009; 98 (11): 1720-6.
- 12.- *Campistol J, Gálvez H, Cazorla AG, Málaga I, Iriondo M, Cusi V*: Neurological dysfunction induced by bilirubin. *Neurologia* 2012; 27 (4): 202-11.
- 13.- *Sgro M, Campbell DM, Kandasamy S, Shah V*: Incidence of chronic bilirubin encephalopathy in Canada, 2007-2008. *Pediatrics* 2012; 130 (4): e886-e890.
- 14.- *Bhutani VK*: Kernicterus as a 'Never-Event': a newborn safety standard? *Indian J Pediatr* 2005; 72 (1): 53-6.
- 15.- *Wolff M, Schinasi DA, Lavelle J, Boorstein N, Zorc JJ*: Management of neonates with hyperbilirubinemia: Improving timeliness of care using a clinical pathway. *Pediatrics* 2012; 130 (6): e1688-e1694.
- 16.- *Bhutani VK, Johnson L*: Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006; 30 (2): 89-97.
- 17.- *Center for Disease and Prevention*: Breastfeeding among U. S. children born 1999-2008, CDC National Immunization Survey 2010; Available at: http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/NIS_data/index.htm.
- 18.- *Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ*: Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 1207-14.
- 19.- *Maisels MJ, Newman TB*: Surveillance of severe neonatal hyperbilirubinemia: a view from south of the border. *CMAJ* 2006 12; 175 (6): 599.
- 20.- *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*: Neonatal jaundice 2013; Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG98>. Accessed 19 de agosto, 2013.
- 21.- *American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia*: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 297-316.
- 22.- *Alkalay AL, Bresee CJ, Simmons CF*: Decreased neonatal jaundice readmission rate after implementing hyperbilirubinemia guidelines and universal screening for bilirubin. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49 (9): 830-3.
- 23.- *Newman J*: Re: Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation)-Summary. *Paediatr Child Health* 2007; 12 (5): 401-7.
- 24.- *Kaplan M, Hammerman C*: Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: Adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clinica Chimica Acta* 2005; 356 (1-2): 9-21.
- 25.- *Takahashi M, Sugiyama K, Shumiya S, Nagase S*: Penetration of bilirubin into the brain in albumin-deficient and jaundiced rats (AJR) and Nagase analbuminemic rats (NAR). *J Biochem* 1984; 96 (6): 1705-12.
- 26.- *McGillivray A, Evans N*: Severe neonatal jaundice: Is it a rare event in Australia? *J Paediatr Child Health* 2012; 48 (9): 801-7.
- 27.- *Triulzi F, Parazzini C, Righini A*: Patterns of damage in the mature neonatal brain. *Pediatr Radiol* 2006; 36 (7): 608-20.
- 28.- *Koziol LF, Budding DE, Chidekel D*: Hyperbilirubinemia: Subcortical mechanisms of cognitive and behavioral dysfunction. *Pediatr Neurol* 2013; 48 (1): 3-13.