

11237  
125  
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

TEMA:

"POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL  
EN RECIEN NACIDOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA"

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL DOCTOR

JOSE MANUEL ORTIZ SOTO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRIA MEDICA



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DR. RICARDO LOPEZ FRANCO  
COORDINADOR DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. BALTAZAR BARRAGAN HERNANDEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



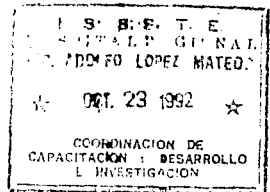
23 OCT. 1992

DR. GUILLERMO GONZALEZ ROMERO  
COORDINADOR DE PEDIATRIA

*[Handwritten signature]*  
1993

Subdirección General Médica

Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación  
Departamento de Investigación





## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSION	11
BIBLIOGRAFIA	14
CUADROS Y GRAFICAS	

## RESUMEN

Se estudiaron 23 recién nacidos de término con criterios de hiperbilirrubinemia y niveles sericos de bilirrubina indirecta de 10 A 18 mg/dl. Se efectuaron potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) dentro de la primera semana de vida. Se excluyeron del estudio aquellos neonatos con patología previa o que la desarrollaron durante el transcurso del mismo. Los resultados obtenidos de los PEATC muestran prolongaciones en las ondas de latencia I y V y la latencia entre puntos máximos I-V ( $p < 0.05$ ). Nosotros concluimos que la bilirrubina indirecta en concentraciones sanguíneas de 10 a 18 mg/dl causa alteraciones en los PEATC.

Palabras clave: hiperbilirrubinemia, potenciales evocados auditivos del tallo cerebral, ondas de latencia, latencia entre puntos máximos.

## ABSTRACT

Were studied 23 term infant hiperbilirubinemic with indirect bilirubin levels 10 to 18 mg/dl. During the first postnatal week Brainstem Auditory Evoked Responses (BAER) were recorded. The newborns with previous pathology before or after study are excluded. The BAER records what obtained showed both prolonged latency of wave I and wave V, and interpick latency between wave I and wave V ( $p < 0.05$ ). We concluded what indirect bilirubin levels 10 to 18 mg/dl cause changes in the BAER records.

Key words: hiperbilirrubinemic, Brainstem Auditory Evoked Response, latency of wave, interpick latency.

## INTRODUCCION

La actividad eléctrica originada en el nervio auditivo y tallo cerebral es conocida como potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC). Se denominan de latencia temprana cuando registran la actividad del nervio auditivo y la vía auditiva del tallo cerebral desde la aplicación del estímulo (click) hasta 10 a 15 mseg después. Se han descrito VII ondas, pero en los recién nacidos a término las ondas I, III y V están claramente definidas y son las más constantes. La onda I corresponde al nervio auditivo; la onda III representa al núcleo coclear y cuerpo trapezoideo; y la onda V representa al lemnisco lateral y el colículo inferior (1,2).

Los PEATC son considerados como el mejor método para evaluar la actividad eléctrica del sistema auditivo subcortical y puede ser utilizado desde los primeros días de vida hasta la edad adulta y valorar su maduración (2). Así, López y cols. (3) en niños que cursaron con sufrimiento fetal corroborado por PH, Apgar y complicaciones postnatales pudieron detectar a aquéllos con lesión de la vía auditiva y seguir su evolución ulterior. Bergman y cols. (4) los utilizaron para el estudio de recién nacidos prematuros.

Desde principios de este siglo se sabía que la bilirrubina causaba lesión cerebral y se determinaron claramente las características clínicas de la encefalopatía por bilirrubina; tales como anomalías extrapiramidales y de la mirada, así como pérdida sensorial de la audición (5). En recién nacidos

pre-término o con bajo peso para su edad gestacional se han encontrado minusvalías mayores y menores relacionadas con concentraciones elevadas de bilirrubina total máxima (6).

No existe duda respecto al daño causado por altas concentraciones por bilirrubina, predominantemente en el recién nacido pre-término. Sin embargo, a la pregunta ¿lesiona la hiperbilirrubinemia el encefalo de neonatos sanos a término? Newman y Maisels (7) se responden que no existen pruebas firmes que soporten el punto de vista de que niveles de bilirrubina menores de 20 mg/dl tengan riesgo de provocar deterioro mental y físico (I.Q., deterioro mental o auditivo). No obstante, la controversia persiste y se sigue realizando el manejo de neonatos con concentraciones moderadas de bilirrubinas (8, 9, 10), a la par que se continúan efectuando investigaciones clínicas innovadoras para evaluar la presencia de hallazgos de neurocomportamiento o neurosensoriales sutiles o leves en el periodo neonatal, en aquellos neonatos con concentraciones bajas-intermedias de bilirrubina y valorar su morbilidad a largo plazo (11, 12, 13, 14).

Los cambios en los PEATC en respuesta a la hiperbilirrubinemia incluyen una disminución de uno o más picos de onda I a V o un incremento en la latencia de las ondas III o V (12). Según Vorh al estudiar a niños con hiperbilirrubinemia indirecta moderada, obtuvo mayor latencia de las ondas III, IV y V; y mayor latencia de interpicos I-III y I-V. Asimismo, relaciona los PAETC con el llanto y con la escala de Brazelton (13).

En México Alvarez y cols. (15) en base a los PAETC en niños con hiperbilirrubinemia (media de 22.7 mg/dl) reportan audición normal en 64%, hipoacusia moderada 12%, hipoacusia grave 8%, hipoacusia profunda 16%; y descartan alteraciones en los PAETC en neonatos con cifras menores de 12 mg/dl.

Peñaloza y Vizzuett (16), en niños que ingresaron a la UCIN y que desarrollaron hiperbilirrubinemia reportan 42.7% con audición normal de 30 dB; 21.4% con umbral de audición entre 35 y 55 dB; y 39.5% con umbrales entre 60 y 90 dB. Las edades oscilaban entre 8 días y 10 meses.

Por otra parte, se han realizado otros estudios en los que se trata de determinar el tipo de bilirrubina causante de las alteraciones en los PAETC más que la concentración de bilirrubinas (17). Los resultados obtenidos muestran que la bilirrubina libre provoca incremento de la onda I y V, pero las latencias interpico I y V no muestran alteraciones; por lo que se concluye que la patología auditiva se encuentra fuera del tallo cerebral, en la cóclea o en el nervio auditivo. Se observa también que en los niños manejados con exsanguinotransfusión se aprecia una disminución de las alteraciones reportadas en los PAETC (18).

Armas y cols. (20) en un estudio a 9 y 10 años de los niños que cursaron con hiperbilirrubinemia (BI  $\leq$  16.8 mg/dl) reportan una alta incidencia de hipoacusia. Katona (21) estudia 39 niños de 1 año de edad con antecedente de hiperbilirrubinemia neonatal y no observa cambios significativos en los PAETC, reportando únicamente 2 niños con hipoacusia severa y 5 más con cambios subclínicos de



los PAETC.

No obstante aún hay controversia referente a la toxicidad de la bilirrubina indirecta en concentraciones moderadas (10 a 20 mg/ml) sobre el sistema nervioso central de los neonatos a término. El presente estudio tiene como objetivo detectar lesión de la vía auditiva através de los PAETC de aquellos neonatos de término que cursen con hiperbilirrubinemia moderada.

## MATERIAL Y METODOS

El grupo de estudio estuvo conformada por 23 neonatos (10 del sexo femenino y 13 del masculino) que desarrollaron hiperbilirrubinemia durante la primera semana postnatal; y que ingresaron al cuero patológico I del Servicio de Neonatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del I.S.S.S.T.E. en el periodo comprendido entre junio de 1991 y agosto de 1992. Las edades gestacionales estuvieron comprendidas entre 37.5 y 42 S.E.G. (media 39.04 S.E.G.) corroborada por fecha de última regla y método de Capurro. Los pesos al nacimiento estuvieron entre 2700 y 3700g (media 3160g). Los días de vida extrauterina al momento de su ingreso fueron de 1 a 5 días (media 2.39 días). Los niveles sanguíneos de bilirrubina indirecta (BI) fueron de 10-18 mg/dl (media 13.66 mg/dl). Dentro de la primera semana de vida y posteriormente a su ingreso procedente del cuero fisiológico, se les realizó potenciales evocados aditivos de tallo cerebral (PAETC) en ambos oídos, previa sedación con hidrato de cloral a dosis determinada para cada paciente en particular.

### DETERMINACION SERICA DE BILIRRUBINA INDIRECTA.

A todos los recién nacidos sanos del cuero fisiológico que presentaron tinte icterico dentro de la primera semana de vida se les tomó una muestra sanguínea para determinar los niveles de bilirrubina indirecta. La concentración de bilirrubina indirecta fue determinada manualmente por el método de Merck. Se realizaron las mediciones que se consideraron pertinentes pero siempre se seleccionó para cada neonato el valor mayor a 10 mg/dl.

#### POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL.

A todos los recién nacidos con bilirrubina indirecta mayor de 10 mg/dl y menores de 20 mg/dl, se les realizó dentro de la primera semana de vida postnatal PEATC. El estudio se realizó con un equipo de potenciales evocados auditivos marca Amplaid, modelo MK-15, con electrodos Grass oro. Todos los recién nacidos fueron sedados con hidrato de cloral y se les realizó el estudio dentro de su bacinete. Se colocaron electrodos en frente, occipucio y mastoides de oído estudiado, utilizando pasta conductora estándar. Se realizó el procedimiento en ambos oídos con un umbral de 85 dB HL. La medición de las latencias de onda I y V y del interpico de latencia I-V se realizaron con el cursor en la pantalla del aparato.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados obtenidos fueron analizados con la  $t$  de Student.

## RESULTADOS

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Las latencias de la onda I y V a 85 dB HL fueron claramente identificadas en todos los sujetos estudiados (46 oídos). Las latencias de la onda I y V y las latencias interpico I-V en los niños con hiperbilirrubinemia se compararon con valores normales obtenidos en la literatura (tabla 1).

Los PEATC del oído derecho reportaron un alargamiento en la latencia de la onda I y la latencia interpico de las ondas I-V (1.42 +- 0.52 mseg; 5.586 +- 0.093 msg, respectivamente), con una  $p < 0.05$ . Los PEATC del oído izquierdo reportan únicamente un incremento de la latencia de la onda I (1.365 +- 0.068 mseg), con  $p < 0.05$ . La latencia de la onda V en ambos oídos fue encontrada en límites superiores (6.616 +- 0.054 mseg en OD; 6.522 - 0.067 mseg en OI). Lo mismo puede enunciarse para la latencia interpico I-V (5.486 +- 0.063 mseg).

Revisándose en forma individual los resultados de los PEATC de los 46 oídos estudiados, encontramos incremento de la latencia de la onda I en 33 oídos (71 %); incremento de latencia de la onda V en 17 oídos (58 %) y un incremento de la latencia de interpicos I-V en 26 oídos (56.5 %) (cuadro 2).

Las alteraciones de todos los parámetros estudiados en ambos oídos solo se observaron en 3 niños (13.04 %), con niveles de bilirrubina indirecta 13.3, 14.8 y 14.2 mg/dl. Al comparar estos resultados con los obtenidos en neonatos con niveles de BI

superiores no encontramos una clara correlación entre el incremento de las latencias y los niveles de bilirrubina.

Se observaron alteraciones de la latencia de las ondas I y V en ambos oídos en 2 neonatos (8.69 %); mientras que se observaron estas y la latencia de interpico I-V en 11 neonatos (47 %) para el oído derecho; y en sólo 4 neonatos para el oído izquierdo (17.39 %).

Sólo 2 neonatos no presentaron alteraciones de los PEATC (8.6 %); mientras que 9 oídos se reportaron sin alteraciones (20.93 %).

La frecuencia de edad gestacional, sexo, días de vida extrauterina, peso al nacimiento y niveles séricos de bilirrubina indirecta se muestran en las gráficas 1 a 5.

## DISCUSION

La valoración de la función neurológica y sensorial del recién nacido requiere de experiencia considerable y los resultados son usualmente descritos en términos cualitativos. Los PEATC se han usado para proveer mediciones cuantitativas de cambios en la función sensorial (11, 12, 13, 17). Los estudios realizados en animales y humanos sugieren que la onda I representa la actividad del nervio auditivo, la onda II la actividad del núcleo coclear, la onda III la actividad de la oliva superior y las ondas IV y V la actividad del colículo inferior. Las ondas I, III y V son las más constantes en los recién nacidos de término (1, 2).

La primera manifestación de alteración de los PEATC es la ausencia de alguno de sus componentes. Sin embargo, en los recién nacidos a término las ondas más frecuentemente localizadas son la I, III y V; por lo que nuestro estudio se basó precisamente en el análisis de la amplitud de la latencia de dichas ondas y la latencia de interpico I-V. Las mediciones en nuestro estudio se realizaron a 85 dB HL, aunque pueden manifestarse claramente desde 25 dB HL.

El presente estudio revela que el nervio auditivo y su vía en el tallo cerebral es alterado por las concentraciones de bilirrubina indirecta en concentraciones moderadas. Tal como lo demuestran la prolongación de la latencia de la onda I, la onda V, el interpico I-V para el oído derecho e izquierdo, que se

reportan en límites normales superiores. Nuestros resultados se acercan a los obtenidos por Nakamura (17), aunque los suyos se sustentan en las concentraciones de bilirrubina libre. Sin embargo, en los resultados obtenidos por este autor las latencias interpico I-V no muestran significación al ser comparadas con las del grupo control. Concluyendo de esta forma que la patología se encuentra fuera del tallo cerebral, en la cóclea o en el nervio auditivo.

Nosotros no encontramos una correlación directa entre los niveles de BI y las prolongaciones de latencia o de interpico de las ondas estudiadas. Sin embargo, contrariamente a los resultados obtenidos por otros autores (7, 15, 21) nosotros encontramos prolongación de latencia de la onda I en 71 %, incremento de la latencia de la onda V en 58 %, y un incremento del interpico de latencia I-V en 56.6 %. Sin embargo, sólo 3 niños (13.04 %) mostraron prolongación de todos los componentes estudiados. Las alteraciones de ambas ondas sólo se presentaron en 2 niños (8.69 %). Sólo 2 neonatos no presentaron alteraciones en los PEATC (8.69 %).

Son varios los estudios en los que se han reportado alteraciones en los PEATC en neonatos con hiperbilirrubinemia moderada (11, 12, 13, 15, 17, 20). Sin embargo, también se ha demostrado que las alteraciones referidas tienen a desaparecer con el transcurso del tiempo o disminuyen con el manejo (fototerapia o exanguinotransfusión) (15, 16, 17, 18). Por lo que para determinar la existencia de una lesión permanente en la vía auditiva de estos niños se deberá seguir su estudio a corto, mediano y largo plazo.

Sin embargo, nosotros concluimos que los niveles intermedios de bilirrubina indirecta (BI) sí provocan alteraciones en los potenciales evocados auditivos de los recién nacidos a término.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- García MA, Collado MA: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral en recién nacidos y lactantes. Criterios Pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría. 1989; 5: 81-2.
- 2.- Starr A, Amie RN y cols. Development of Auditory Function in Newborns Infants Revealed by Auditory Brainstem Potentials. Pediatrics. 1977; 60: 831-9.
- 3.- López JJ, Alvarez V: Seguimiento y valoración mediante potenciales evocados de tronco cerebral de una población pediátrica diagnosticada de sufrimiento fetal. Acta Otorrinolaringol Esp. 1989; 40: 1-12.
- 4.- Bergman I, Hirsch RP, Fria TJ, Shapiro SM, Holzman I, Painter MJ: Cause of hearing loss in the high-risk premature infant. J Pediatr. 1985; 106: 95-100.
- 5.- Connolly AM, Volpe JJ: Características clínicas de la encefalopatía por bilirrubina. Clin Perinatol. 1990; 17: 385-93.
- 6.- van der Bor M, van Zeben-van der Aa TM y cols.: Hiperbilirrubinemia en los recién nacidos muy prematuros y evolución del desarrollo neurológico a los 2 años de edad. Resultados de una revisión colaborativa nacional. Pediatrics (ed. esp.). 1990; 17: 306-18.

- 7.- Newman TB, Maisels RP: Lesiona la hiperbilirrubinemia el  
encéfalo de neonatos sanos a término? Clin Perinatol.  
1990; 17: 343-71.
- 8.- National Institute of Child Health and Human Development  
Randomized, Controlled Trial of Phototherapy for Neonatal  
Hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1985; 75: (supl.) 385-6.
- 9.- Scheidt PC, Bryla DA, Nelson K, Hirtz DG, Hoffman H y  
cols.: Fototerapia para la hiperbilirrubinemia neonatal:  
control de seguimiento de 6 años del estudio clínico del  
NICHD. Pediatrics (ed. esp.). 1990; 29: 173-80.
- 10.- Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB, Drage JS, Boggs TR:  
Toxicity to bilirubin in neonates: Infants development  
during first year in relation to maximum neonatal  
serum bilirubin concentration. J Pediatr. 1977; 91:  
292-7.
- 11.- Vohr BR: Nuevos procedimientos en la valoración de los  
riesgos de la hiperbilirrubinemia. Clin Perinatol. 1990;  
17: 306-18.
- 12.- Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, O'Dea C, Brown L,  
Peucker M y cols.: Abnormal brain-stem function  
(brain-stem auditory evoked response) correlates with  
acoustic cry features in term infants with  
hyperbilirubinemia. J Pediatr. 1989; 115: 303-8.

- 13.- Vohr BR, Karp D, O'Dea C, Darrow D, García-Coll C, Lester BM y cols.: Behavioral changes correlated with brain-stem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. J Pediatr. 1990; 117: 288-91.
- 14.- Olvera-Osante MC, Givaudan-Moreno M, Atkin LC: Estudio comparativo de la conducta de neonatos hiperbilirrubinémicos y sanos a través del primer mes de vida. Bol Med Hosp Infant Mex. 1987; 44: 396-401.
- 15.- Alvarez E, Ortiz O, Jiménez A y cols.: Hiperbilirrubinemia y lesión auditiva en el recién nacido. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991; 48: 195.
- 16.- Peñaloza Y, Vizduett R: Hipoacusia como complicación de hiperbilirrubinemia. Memorias de la Semana Científica 1987, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
- 17.- Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Neguishi H: Auditory Nerve and Brainstem Responses in Newborn Infants with Hyperbilirubinemia. Pediatrics. 1985; 75:703-8.
- 18.- Nwaesei CG, Van AJ, Boyden M, Perlman M: Changes in Auditory Brainstem Responses in Hyperbilirubinemic Infants Before and After Exchange Transfusion. Pediatrics. 1984; 74: 800-3.

- 19.- Esbjörner E, Larsson P, Leissner P, Wranne L: The Serum Reserve Albumin Concentration for Monoacetyldiamino diphenyl sulphone and Auditory Evoked Responses during Neonatal Hyperbilirubinemia. Acta Paediatr Scand. 1991; 80: 406-12.
- 20.- Armas H, Hernández R, Monserrat JR, Cardona P, González NL: Neurosensory defets secondary to neonatal hiperbilirubinemia. An Esp Pediatr. 1989; 30:166-70.
- 21.- Katona G, Falkas Z, Szabo M: Follow-up studies of patients with neonatal icterus using acoustic evoked potential audiometry. Orv Hetil. 1989; 130: 1001-4.

	LATENCIAS PICO (mseg)		
	ONDA I	ONDA U	ONDA 1-U
VALOR ESPERADO	1.14+-0.100	6.35+-0.280	5.21+-0.280
VALOR OIDO DERECHO	1.42+-0.052	6.61+-0.054	5.58+-0.093
VALOR OIDO IZQ.	1.36+-0.068	6.52+-0.067	5.48+-0.063

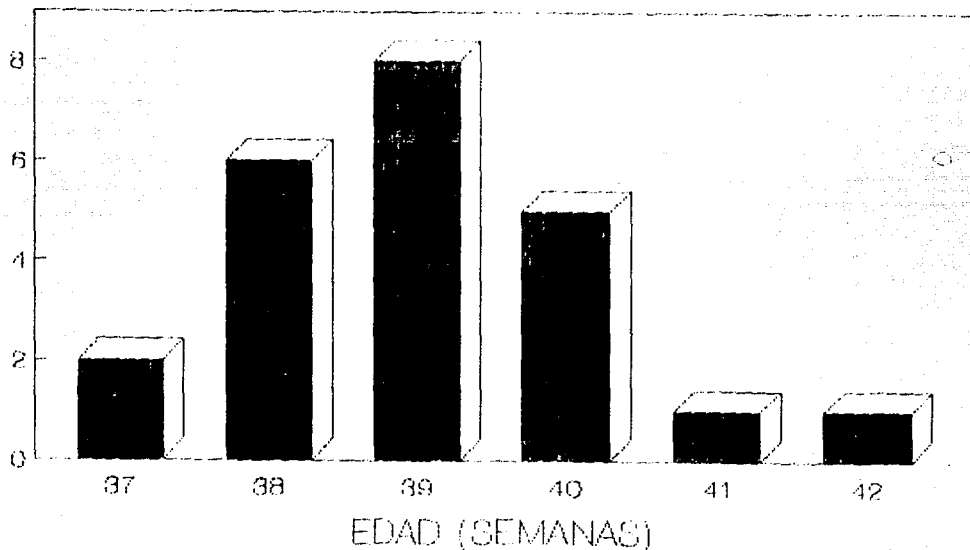
CUADRO 1. LATENCIAS PICO EN NIÑOS CON HIPERBILIRUBINEMIA. H.R.L.A.L.M.

	LATENCIAS PICO		
	ONDA I	ONDA U	ONDA I-U
<b>NUMERO DE OIDOS NORMALES</b>	13	29	20
<b>NUMERO DE OIDOS ANORMALES</b>	33	17	26
<b>TOTAL DE OIDOS ESTUDIADOS</b>	46	46	46

CUADRO 2. NUMERO DE LATENCIAS PICO OBTENIDAS EN LOS NINOS ESTUDIADOS CON HIPERBILIRRUBINEMIA. H.R.L.A.L.M.

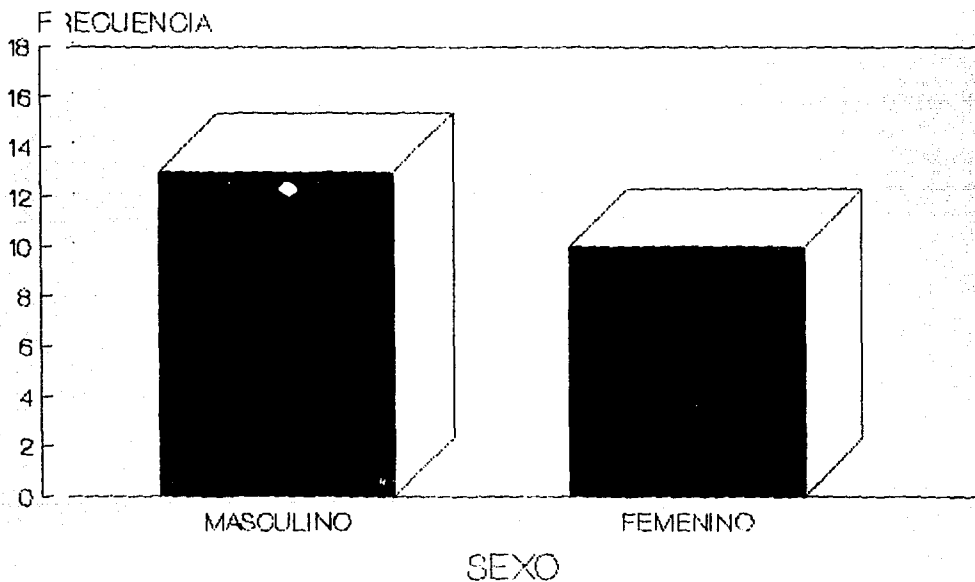
# P.E.A.T.C. EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO CON HIPERBILIRRUBINEMIA.

FRECUENCIA



GRAFICA 1.  
FUENTE: H.R.L.A.L.M.

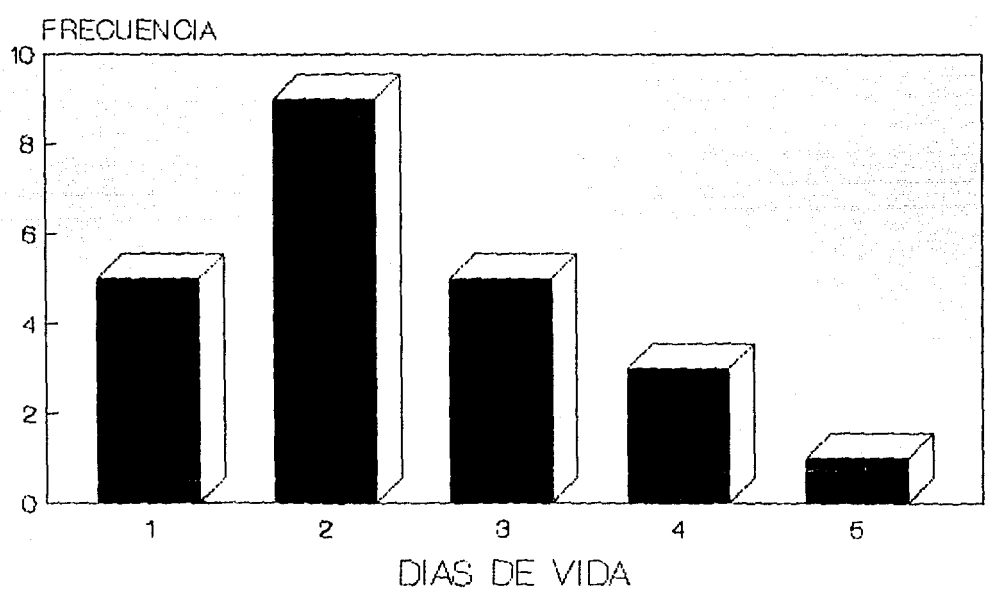
# P.E.A.T.C. EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO CON HIPERBILIRRUBINEMIA.



GRAFICA 2.  
FUENTE: H.R.L.A.L.M.

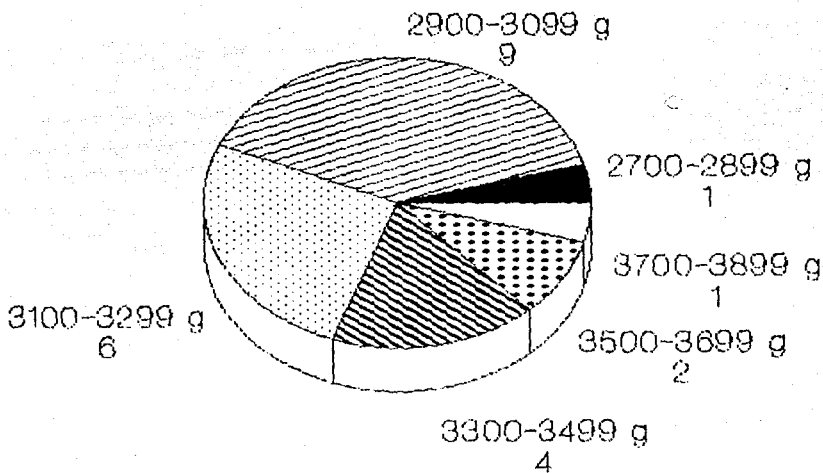


# P.E.A.T.C. EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO CON HIPERBILIRRUBINEMIA.



GRAFICA 3.  
FUENTE: H.R.L.A.L.M.

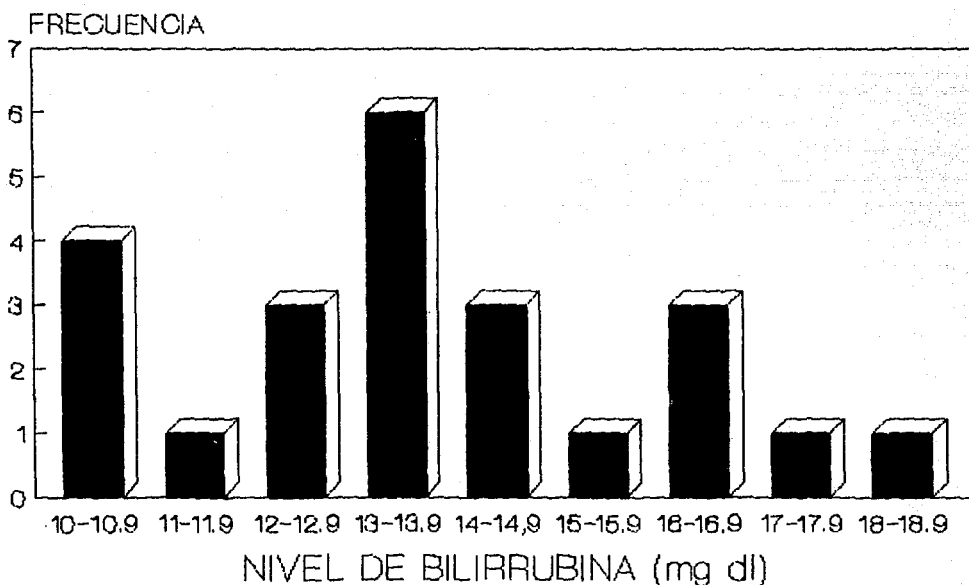
# P.E.A.T.C. EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO CON HIPERBILIRRUBINEMIA.



FREC. DE PESO AL NACER

GRAFICA 4.  
FUENTE: H.R.L.A.L.M.

## P.E.A.T.C. EN RECIEN NACIDOS DE TERMINO CON HIPERBILIRRUBINEMIA.



GRAFICA 5.  
FUENTE: H.R.L.A.L.M.