

11937
2es
160



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Hospital General del Centro Médico "La Raza" I.M.S.S.

CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

"CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE AMONIO Y EL ESTADIO CLINICO DE LA ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA EN EL RECIEN NACIDO DE TERMINO".

TESIS DE POST-GRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Especialista en Pediatría Médica

PRESENTA:

DRA. ALMA DELIA TOLEDO VILLALPANDO

Asesor: DR. JULIO VELAZQUEZ CORONA



México, D. F.

1986.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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 DE CONTENIDO :

Título	1
Objetivo	2
Introducción	3
Planteamiento del Problema	7
Razonamiento del Problema	8
Hipótesis	8
Material y Métodos:	
Universo de Trabajo	9
Criterios de Inclusión	9
Criterios de No Inclusión	10
Criterios de Exclusión	11
Métodos de Estudio	12
Consideraciones Éticas	13
Análisis Estadístico	14
Resultados	15
Análisis de Resultados	25
Conclusiones	26
Resumen	27
Bibliografía	28

T I T U L O :

" Correlación entre los niveles séricos de amonio y el estado clínico de la-
Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en -
el recién nacido de término. "

O B J E T I V O :

- Conocer la relación existente entre los niveles séricos de amonio y el estadio clínico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en el recién nacido de término, según la clasificación de Finer.

I N T R O D U C C I O N

El sistema nervioso central del recién nacido es extraordinariamente inmaduro, pudiendo ser afectado por una serie amplia de factores nocivos, entre ellos la asfixia perinatal, que juega un pa pel preponderante en la neurología neonatal; constituyendo la causa más importante de lesiones cerebrales al nacimiento e incluso de muerte perinatal. (1-4)

Se conoce como Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, al conjunto de hallazgos clínicos y neuropatológicos que presentan los neonatos con asfixia perinatal, siendo la etiología más frecuente de deficiencias neurológicas no progresivas y de incapacidad psicomotora en los niños. (5-8)

Es causada por factores que inhiben la transferencia de oxígeno de la madre al feto y de bióxido de carbono del feto a la madre como son los siguientes: insuficiencia cardíaca materna, convulsiones en la gestante, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, prolapso de cordón, presentación pélvica, circular de cordón etc., manifestándose en el feto y/o recién nacido como sufrimiento fetal (alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal, presencia de meconio en líquido amniótico, Apgar de 6 o menos al minuto y cinco minutos de vida extrauterina o requerimiento de maniobras de reanimación neonatal inmediata). (2-6, 9-11)

La inmadurez neurológica del neonato se hace evidente con una respuesta clínica inmediata limitada y estereotipada a una gama amplia de agentes agresores, sin embargo las manifestaciones clínicas de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica han sido agrupadas en tres estadios clínicos (inicialmente por Sarnat y Sarnat y posteriormente simplificados por Finer y colaboradores), basándose en el valor pronóstico que tienen, respecto a la presencia de secuelas neurológicas a corto y largo plazo (3-5 años). Los estadios clínicos son:

Manifestaciones Clínicas	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Edo. de Alerta	Hiperalerta	Letargo	Estupor
Reflejos Miotáticos	Aumentados	Disminuidos	Muy disminuidos

(Continúa):

Pupilas	Midriasis	Miosis	Fijas, tamaño variable y poca respuesta a la luz.
Frecuencia Card.	Aumentada	Disminuida	Variable.
Tono Muscular	Aumentado	Disminuido	Muy disminuido.
Moro/Suoción	Normales	Disminuidos	Ausentes
Convulsiones	Ausentes	Presentes	Ausentes o Presentes.

(1-3,5,6,9-11)

La presencia de un estado II por más de 5 días, un estado III o bien crisis convulsivas rebeldes al fenobarbital, son los factores que más frecuentemente se asocian a secuelas neurológicas severas (parálisis cerebral infantil, disminución de la agudeza visual, ataxia, sordera neurosensorial, coreoatetosis, espasticidad), las cuales revisten de importancia y trascendencia a esta entidad nosológica. (2,7-11)

En nuestro medio contamos con estudios epidemiológicos escasos al respecto, encontrando en los reportes más recientes una incidencia de 14.6/1000 recién nacidos vivos, mortalidad de 1.25/1000 recién nacidos vivos y un 3.6% de secuelas neurológicas. (9)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la lesión hipóxico-isquémica a nivel cerebral trae consigo un aumento de la glucolisis, disminución de ATP, acidosis tisular, pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, trastornos en la barrera hematoencefálica, alteraciones en la bomba de Na-K, con incremento del K⁺ extracelular y edema astrocítico, así como secuestro importante del calcio intracelular y liberación de fosfolípidos de membrana y ácidos grasos libres, pudiendo llegar a producir necrosis tisular. (6-8, 12-15)

La hipoxia-isquemia puede ocasionar daños a otros niveles orgánicos, entre ellos en el hígado, produciendo alteraciones celulares degenerativas manifestadas bioquímicamente por aumento en los niveles séricos de transaminasas y amonio. (2-4,16,17)

El amonio es una sustancia muy tóxica para el organismo, especialmente para el sistema nervioso central. Proviene del catabolis-

no normal de las proteínas endógenas y exógenas. Sus concentraciones séricas varían según la edad y en los neonatos se han reportado cifras entre 37.2 a 162 micrgr./dl., siendo mayores para los recién nacidos de pretérmino y los hipotróficos. En nuestro medio, con la técnica de absorción en resina, se tienen cifras de 57.2 ± 33 micrgr/dl para los prematuros, no habiéndose establecido aún en nuestros recién nacidos, cifras de referencia en micromol./l., que es la forma en la que actualmente lo reportan los laboratorios. (16-22)

El amonio es eliminado del organismo a través del ciclo de la urea o de Krebs-Henseleit, que se lleva a cabo principalmente en los hepatocitos (aunque también a nivel renal e intestinal), requiriendo de la participación de varias enzimas citoplásmicas y mitocondriales (ornitintrancarbamilasa, carbamilfosfosintetasa, etc.). La transformación a glutamato-glutamina y la síntesis de bases púricas y pirimidínicas a nivel muscular, constituyen otras vías de eliminación del amonio menos importantes. (19,20,22,24,25).

Existen diversos factores que pueden producir elevación sérica de amonio, encontrándose algunos desde la etapa neonatal (deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea, asfixia perinatal, insuficiencia cardíaca congestiva, shock hipovolémico, insuficiencia hepática, septicemia, urosepsis por bacterias productoras de ureasa, etc.). -- También se han observado variaciones en las cifras sanguíneas de amonio con la administración de sangre o sus fracciones y con la alimentación parenteral. (16-19,22,24-29)

Las teorías propuestas acerca de la forma en la cual el amonio ejerce su efecto tóxico a nivel cerebral, son entre otras: bloqueo de la conversión de piruvato, mayor utilización de ATP, así como de alfaetoglutarato para disponer del exceso de amonio, disminución de aspartato y glutamato (aminocidos excitatorios), alteraciones en el ciclo de los citocromos, despolarización neuronal por sustitución del potasio ocasionando despolarización en bloque y disminución de la inhibición postsináptica, evitando la salida de cloro. (16,20,30)

Histológicamente la alteración más importante se localiza a nivel astrocítico con cambios estructurales degenerativos e incluso necrosis, pudiendo llegar a condicionar degeneración espongiótica cere

bral bilateral así como atrofia cortical generalizada. (19,20,25)

Asociando la presencia de sucesos hipóxico-isquémicos con la elevación sérica de amonio, tenemos la siguiente secuencia de eventos:

- Disfunción hepática ocasionada por la hipoxia y alteraciones cardiovasculares (bradicardia) que disminuyen la perfusión a nivel hepático, lo que puede explicar la elevación sérica de amonio.

- Alteraciones en la barrera hematoencefálica producidas por la hipoxia-isquemia que favorecen el paso de elementos tóxicos (amonio) al sistema nervioso central.

- Se considera que los niveles séricos elevados de amonio por un período de 24 horas o más pueden producir lesiones cerebrales. - (16,17,27)

Es importante hacer mención de la existencia de métodos terapéuticos útiles en casos de hiperamonemia. (20,31,32,33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

En los servicios de Terapia Intensiva Pediátrica y Urgencias de Pediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza, así como - en el servicio de Neonatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 del mismo Centro Médico, uno de los diagnósticos establecidos con más frecuencia en los recién nacidos es el de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

Se ha observado en estudios anteriores, una relación directa entre los eventos hipóxico-isquémicos al momento de nacer y la elevación sérica de amonio.

En nuestro medio no contamos con ningún estudio que establezca la relación existente entre el amonio sérico y el estadio clínico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

Esta entidad nosológica presenta una mortalidad no despreciable la cual en gran parte pudiera estar producida por los efectos tóxicos del amonio. Además tomando en cuenta que la elevación sérica del amonio pudiera manifestarse clínicamente y en vista de que se dispone de medidas terapéuticas eficaces para disminuirlo, es necesario - establecer la relación presentada entre el amonio sérico y el estadio clínico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica para la detección temprana del aumento de los niveles séricos de amonio.

RAZONAMIENTO DEL PROBLEMA :

- Los eventos hipóxico-isquémicos producen elevación de las cifras séricas de amonio, por daño a nivel hepático y manifestaciones neurológicas por afectación al sistema nervioso central.
- La elevación sérica de amonio por sí sola, ocasiona manifestaciones clínicas de daño neurológico.
- Por lo tanto las manifestaciones clínicas de daño neurológico durante los eventos hipóxico-isquémicos son producidas conjuntamente por la elevación de los niveles séricos de amonio y por el evento hipóxico-isquémico en sí.

HIPOTESIS DE NULIDAD (H_0) :

No existe relación entre la elevación de los niveles séricos de amonio y el estadio clínico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en el recién nacido de término.

HIPOTESIS ALTERNA (H_1) :

Existe relación entre la elevación de los niveles séricos de amonio y el estadio clínico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en el recién nacido de término.

MATERIAL Y METODOS :

UNIVERSO DE TRABAJO :

Se incluyeron a los primeros 10 pacientes recién nacidos eutróficos de término ya sea del sexo femenino o masculino, que ingresaron a los servicios de Terapia Intensiva Pediátrica o Urgencias de Pediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza o bien al servicio de Neonatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia-# 3 del mismo Centro Médico, durante los meses de octubre y noviembre de 1986'.

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debieron haber cubierto los criterios que más adelante se mencionan.

Por otro lado se formó un grupo control con 8 pacientes recién nacidos eutróficos de término, del sexo femenino o masculino que -- cumplieran con los dos primeros criterios de inclusión y que fueran considerados como sanos, con el objeto de tener valores de referencia normales de amonío, debido a que el método utilizado para su de terminación no los tiene establecidos para este grupo de edad en -- nuestro medio.

El número total de pacientes se determinó tomando en consideración que el financiamiento, en cuanto al costo del procesamiento de las muestras corrió a cargo del médico residente responsable del estudio, en vista de que en nuestro hospital por el momento no se -- cuenta con lo requerido para ello'.

CRITERIOS DE INCLUSION :

1) Se incluyeron a los recién nacidos que cumplieron los críterios establecidos por Capurro en su valoración somatológica o parte "A" para ser considerados de término, no incluyendo en su valora---ción aspectos neurológicos en vista de que pudieran estar alterados en nuestro grupo de pacientes por su patología de fondo. (34)

2) Para ser considerados eutróficos, sus pesos al nacer quedaron incluidos entre las percentilas 10 y 90 según las curvas de crecimiento intrauterino para niños mexicanos que publicó Jurado Gar--cía anteriormente. (35)

3) Que hayan obtenido una valoración por la escala de Apgar de 6 o menos al primer minuto y a los cinco minutos de vida extrauterina.

4) Que se les haya detectado sufrimiento fetal intraparto manifestado por anomalías en la frecuencia cardiaca fetal, con o sin paso de meconio al líquido amniótico o bien que hayan requerido maniobras de reanimación neonatal inmediata (oxigenación con mascarilla, ambú o intubación orotraqueal o bien administración de medicamentos: bicarbonato, glucosa, etc.).

5) Que se encontraran dentro de sus primeras 48 horas de vida extrauterina.

6) Que presentaran datos de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en alguno de sus estadios clínicos de acuerdo a la clasificación de 'Finer'.

CRITERIOS DE NO INCLUSION :

1) Aquellos recién nacidos eutróficos de término con diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, pero que además hayan tenido alguno de los factores aquí enunciados:

A) Antecedentes familiares por rama materna y/o paterna de algún trastorno metabólico que pudiera afectar al sistema nervioso central o bien que pudiera elevar las cifras séricas de amonio (deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea, intolerancia a las proteínas, hiperglicinemia, hipocargininemia, etc.).

B) Malformaciones congénitas evidentes del sistema nervioso central, como son: hidrocefalia, mielomeningocele, encefalocele, etc.

C) Traumatismos craneoencefálicos.

D) Antecedente de administración de anestesia general a la madre durante el nacimiento.

E) Sospecha de proceso séptico, que posteriormente se haya confirmado.

F) Evidencia de alguna enfermedad hepática (hepatitis neona-

tal, tumoraciones hepáticas).

G) Eritroblastosis fetal.

H) Insuficiencia cardiaca congestiva venosa.

I) Shock hipovolémico.

J) Que hayan requerido exanguinotransfusión o transfusión de cualquier fracción sanguínea, en sus primeras 48 horas de vida.

K) Que hayan requerido realización de diálisis peritoneal en sus primeras 48 horas de vida extrauterina.

L) Que presenten sangrado de tubo digestivo alto durante sus primeras 48 horas de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

1) Se excluyeron del estudio todos aquellos neonatos eutróficos de término con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica que habían sido ya captados en el estudio, pero que requirieron de alguno de los siguientes procedimientos antes de la toma de la segunda muestra sanguínea:

A) Transfusión de sangre o sus fracciones.

B) Diálisis peritoneal.

C) Exanguinotransfusión.

2) Los recién nacidos ya captados en el estudio, que presentaron alguna de las siguientes situaciones:

A) Sangrado de tubo digestivo alto.

B) Insuficiencia cardiaca congestiva venosa.

C) Septicemia.

D) Shock hipovolémico.

E) Eritroblastosis fetal.

F) Requerimiento de alimentación parenteral⁵.

Cuando fueron presentadas antes de la segunda toma de muestras sanguíneas para la determinación de amonio.

3) Todos los pacientes que presentaron deterioro neurológico - al iniciarse la administración oral o parenteral de proteínas, - del cual se recuperaron al ser suspendida esta última, ya que se -- consideró este hecho como manifestación inicial de intolerancia a -- las proteínas o bien de deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea.

M E T O D O S D E E S T U D I O :

El paciente al ser captado fué valorado por el médico residente responsable del estudio, tomando todas las notas de interés en hojas especiales de recolección de datos, haciendo énfasis sobre los siguientes aspectos:

1) Antecedentes perinatales de importancia (estado de salud ma terno, evolución del embarazo, detección de sufrimiento fetal agudo, trabajo de parto, administración de anestesia).

2) Valoración de la edad gestacional según Capurro (parte "A").

3) Peso al nacer transponiéndolo a las curvas de crecimiento intrauterino para niños mexicanos de Jurado García.

4) Tomando siempre en consideración el Apgar presentado al minu to y cinco minutos de vida.

5) Se valoró el estado neurológico del paciente de acuerdo a la clasificación de Finer, para colocarlo en el estadio correspondiente

6) Se aceptaron siempre a los pacientes dentro de sus primeras-48 horas de vida extrauterina.

7) Se tomaron muestras sanguíneas ya sea arteriales o venosas, - mediante punción radial o bien femoral, realizando asepsia y antiseptia sobre el sitio de localización del pulso o bien en el trayecto - venoso correspondiente. La toma fué realizada con un miniset # 23 y una jeringa estériles previamente preparados con 0.1 ml. de heparina y al obtener el flujo sanguíneo a través del miniset se dejó a libre goteo la extracción de la muestra hasta obtener 1.5 ml. de sangre.

8) Ya con la muestra, se tapó la punta de la jeringa para evi tar la penetración de aire a la muestra y además para impedir la eva

porción del amonio, colocándose inmediatamente la muestra en hielo.

9) Todas las muestras fueron transportadas y procesadas en un lapso no mayor de 45 minutos, con el fin de evitar también la evaporación del amonio.

10) Las muestras fueron procesadas con el método ACA (Analizador Clínico Automático), en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital MOCEL de México, D.F.. (36).

11) A todos los pacientes se les realizó una nueva exploración neurológica y otra toma de muestra sanguínea después de 72 horas de haberseles realizado las primeras, para tener una mejor correlación entre la presencia de datos neurológicos y los niveles séricos de amonio.

12) A los neonatos del grupo control también se les realizaron todos los pasos hasta aquí anotados, con el objeto de hacer una adecuada comparación con el grupo problema.

13) Se captaron la evolución presentada por los neonatos en cuanto al inicio del aporte proteico oral o parenteral, así como las condiciones neurológicas a su egreso.

CONSIDERACIONES ETICAS :

En vista de constituir la toma de la muestra sanguínea un estudio agregado, por el momento no considerado como indispensable para la adecuada evolución del paciente, se solicitaron por escrito las autorizaciones del familiar responsable, tanto para la toma de productos como para el ingreso al protocolo de estudio, en la misma forma para los pacientes del grupo control como para los del grupo problema.

Se utilizaron formas especiales para solicitar la autorización del familiar.

En los pacientes del grupo control, se aprovechó la toma de muestras sanguíneas que para otro efecto necesitaran los pacientes para tomar la sangre requerida para la determinación del amonio sérico.

Por otro lado, la cantidad total de sangre extraída (3 ml.) no afectó las condiciones generales del paciente ni alteró su evolución.

ANALISIS ESTADISTICO :

- 1) Nivel de Medida: Ordinal (Estadío clínico de Finer)
Proporción (Niveles séricos de amonio).
- 2) Estadística Empleada: Paramétrica: para comparación con -
el grupo control.
Tipo: t de Student para --
muestras independientes.
- No Paramétrica: para correlación en
tre el estadío de Finer y -
el nivel sérico de amonio.
Tipo: r de Spearman.

RESULTADOS :

Durante el periodo comprendido del 10. de octubre al 30 de noviembre de 1986, se lograron reunir los pacientes considerados como grupos control y problema en los servicios ya antes mencionados del Centro Médico La Raza, obteniéndose los resultados que se presentan a continuación:

El grupo control estuvo constituido por 8 recién nacidos sanos 5 del sexo femenino (62.5%) y 3 del sexo masculino (37.5%), con edades fluctuantes entre 25.5 ± 22.5 horas de edad y el grupo problema formado por 10 pacientes de los cuales 5 eran del sexo femenino (50%) y 5 del sexo masculino (50%), cuyas edades se encontraban en 27.25 ± 20.75 horas, todos con diagnóstico de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

En cuanto a los antecedentes maternos (edad, estado nutricional, escolaridad, ocupación, toxicomanías y número de gestaciones), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y son resumidos en el cuadro 1.

La evolución del embarazo de las madres de los pacientes del grupo problema fue normal en un 60% (6 casos) y en un 75% (6 casos) del grupo control, teniendo en el cuadro 2 el control médico prenatal que recibieron.

En la Figura 1 se muestra la forma de resolución del embarazo tanto en el grupo problema como en el grupo control.

Todas las cesáreas requirieron realización de bloqueo peridural, lo mismo que un parto del grupo problema y dos del grupo control.

Los líquidos amnióticos presentados en el grupo problema en un 70% (7 casos) fueron meconiales y en el 100% (8 pacientes) de los pacientes del grupo control fueron totalmente normales.

En sólo dos casos del grupo problema (20%), las placentas fueron pequeñas y con infartos, el resto de ambos grupos fueron normales. Se encontró una media de 0.45 horas de tiempo de ruptura de membranas previas al nacimiento para ambos grupos.

CUADRO I

G P O S.	ANTECEDENTES MATERNOS DE LOS NEONATOS SANOS Y DE LOS QUE PRESENTARON ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA						
	EDAD (años)	ESTADO NUTRICIONAL	NIVEL SOCIOECONOMICO	ESCOLARIDAD	OCUPACION	TOXICOMANIAS	GESTAS
C O N T R O L n=B	$\bar{x} = 23.6$	O	AL	P	AC	(+)	Mo = 2 - 4
		12.5 %	12.5 %	25 %	62.5 %	25 %	
	$\sigma_{n-1} = 10.6$	A	M	S	E	(-)	
		25 %	75 %	25 %	25 %		
D	B	PR	T	75 %			
62.5 %	12.5 %	25 %	12.5 %				
P R O B L E M A n=10	$\bar{x} = 23.3$	O	AL	P	AC	(+)	Mo = 2
		20 %	10 %	40 %	70 %	20 %	
	$\sigma_{n-1} = 4.3$	A	M	S	E	(-)	
		60 %	60 %	50 %	20 %		
D	B	PR	T	80 %			
20 %	30 %	10 %	10 %				

O=Obesidad
A=Adecuado
D=Desnutrición

AL=Alto
M=Medio
B=Bajo

P=Primaria
S=Secundaria
MS=Medio Sup.
PR=Profesional

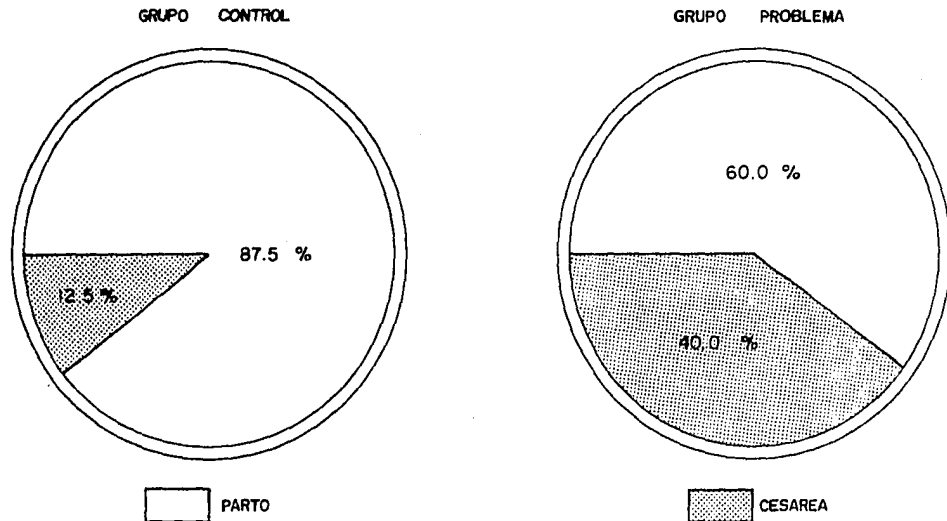
AC= Ama de casa
E= Estudiante
T= Trabajadora

\bar{x} = media
Mo= moda
 σ_{n-1} = Desviación estandar.
n= número de casos

CUADRO 2
 CONTROL MEDICO PRENATAL EN LAS MADRES DE LOS NEONATOS SANOS
 (GRUPO CONTROL) Y EN LAS MADRES DE LOS NEONATOS CON
 ENCEFALOPATIA HIPOXICO - ISQUEMICA

GRUPO	ADECUADO	IRREGULAR	NULO
C O N T R O L	75 %	0 %	25 %
P R O B L E M A	50 %	3 %	20 %

FIGURA I
RESOLUCION DEL EMBARAZO EN LOS PACIENTES RECIEN NACIDOS
SANOS Y EN LOS RECIEN NACIDOS CON
ENCEFALOPATIA HIPOXICO - ISQUEMICA



Es importante mencionar que todos los pacientes del grupo problema requirieron de alguna maniobra de reanimación neonatal inmediata, lo que no ocurrió con los pacientes del grupo control'.

La valoración de Silverman para el grupo control fué de 0 y en el grupo problema se presentó una moda de 2'. En cuanto a la calificación de Apgar, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, las cuales pueden apreciarse en la Figura 2.

La edad gestacional valorada por el método de Capurro A, no presentó diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, siendo de 39.25 semanas en el control y de 39.3 semanas en el problema, con una *t* de Student para muestras independientes de 0.03.

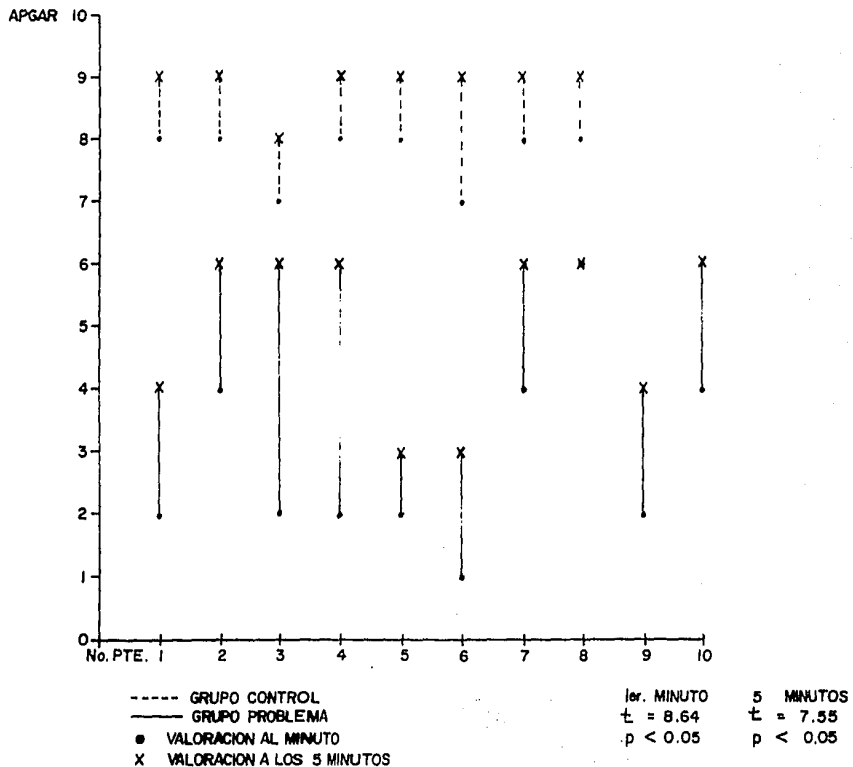
Los parámetros somatométricos tomados en cuenta fueron: peso, talla, perímetros cefálico, torácico y abdominal, segmento inferior y pie, no encontrándose diferencias significativas en ambos grupos, ubicándose todos los pacientes entre las percentilas 10 y 90 de las curvas de Jurado García, por lo que todos fueron considerados como eutróficos.

En cuanto a otras patologías asociadas a la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, los recién nacidos del grupo problema tuvieron entre otros los siguientes diagnósticos: enterocolitis necrosante estadio II (1 caso), ictericia multifactorial (5 casos), poliglobulia (1 caso), acidosis metabólica (4 casos), cefalohematoma (1 caso), potencialmente infectados (5 casos), estatus epiléptico (1 caso)'.

Entre los medicamentos utilizados con mayor frecuencia se tuvieron los siguientes: difenilhidantoinato de sodio (80%), fenobarbital (90%), dexametazona (100%), algunos requirieron antibiótico terapia ante la sospecha de proceso infeccioso agregado, el cual fué descartado en todos los casos, también se necesitó la instalación de alimentación parenteral, plasma y ventilación mecánica en otros casos, haciéndose notar que las dos primeras fueron iniciadas después de la toma de muestras para la determinación sérica de amoníaco.

El egreso de todos los pacientes del grupo control fué por mejoría, habiéndose justificado su estancia hospitalaria por proble-

FIGURA 2
 COMPARACION DEL APGAR AL MINUTO Y A LOS 5 MINUTOS EN LOS RECIEN
 NACIDOS DEL GRUPO CONTROL (SANCOS) Y DEL GRUPO PROBLEMA
 (ENCEFALOPATIA HIPOXICO - ISQUEMICA)



mas maternos. En cuanto a los pacientes del grupo problema, tuvimos una defunción (10%) y el resto fueron egresados por mejoría, lográndose detectar en sólo 3 casos secuelas, tales como: espasticidad -- muscular y convulsiones intermitentes; dándose de alta 7 pacientes con fenobarbital y 2 sin medicamentos.

En cuanto a las determinaciones séricas de amonio, tenemos que se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de amonio y el estado clínico de Finer de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en el cual se encontraba el paciente, con una prueba de Spearman de 0.60 con p menor de 0.05. (Figura 3)

Los niveles séricos del grupo control para la primera determinación presentaron una mediana de 45.5 ± 2.5 micromolas/litro y para la segunda determinación de 44 ± 6 micromolas/litro, encontrándose se con una t de Student pareada de 25.6 y p menor de 0.01. En cuanto a las determinaciones del grupo problema tuvimos una mediana de 78.5 ± 36.5 micromolas/l. en la primera determinación y de 98 ± 58 micromolas/l. para la segunda determinación, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa, teniendo una t de Student pareada de 0.19. Pero por otro lado al comparar las muestras tomadas al grupo control y al grupo problema, tanto para la primera como para la segunda determinaciones tuvimos diferencias estadísticamente significativas con t de Student en la primera de 3.82 con p menor de 0.01 y para la segunda de 1.75 con p menor de 0.05.

Tomando en cuenta los estados clínicos detectados en la primera valoración tuvimos la siguiente distribución por estados y sus respectivos niveles séricos de amonio: Estado I: 2 pacientes (20%) con 70-76 micromolas/l. $\bar{x} = 73$ y error estándar de 3. Estado II: 6 pacientes (60%) con 42-80 micromolas/l., con $\bar{x} = 66$ y error estándar de 5.93. Estado III: 2 pacientes (20%) con amonio de 114-115 micromolas/l., $\bar{x} = 114.5$ y error estándar de 0.49.

La evolución posterior de nuestros pacientes problema fué la siguiente: mejoraron 5 pacientes (50%), se mantuvieron en el estado inicial 3 pacientes (30%) y se agravaron dos pacientes (20%). Se hizo la observación de que el 70% (7 pacientes) disminuyeron sus cifras séricas de amonio en la segunda muestra, de los cuales 3 pa-

FIGURA 3

CORRELACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE AMONIO Y EL ESTADIO CLINICO DE LA ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA

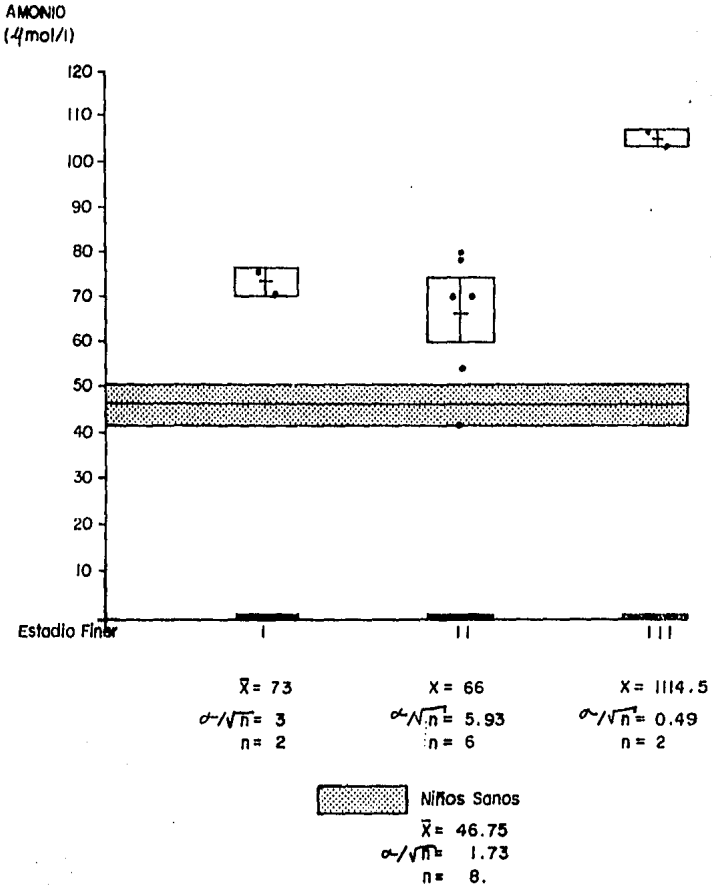
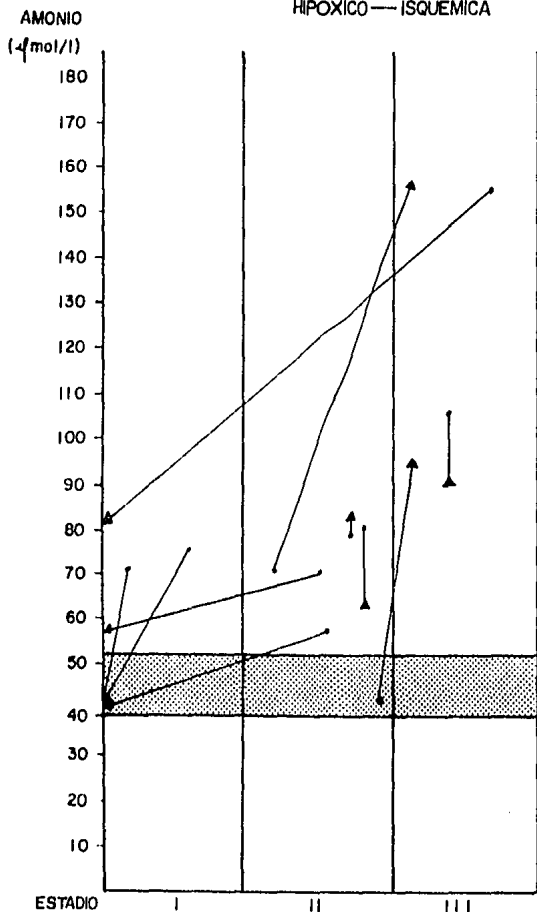


FIGURA 4

VARIACION DEL ESTADIO CLINICO Y DE LOS NIVELES SERICOS DE AMONIO ENTRE LA PRIMERA Y SEGUNDA VALORACIONES EN LOS NEONATOS CON ENCEFALOPATIA HIPOXICO—ISQUEMICA



P. FISHER = 0.5

• 1ª. MUESTRA

\blacktriangle 2ª. MUESTRA

NIÑOS SANOS

oientes (30%), se tornaron dentro del rango de referencia del grupo-control y 4 pacientes se encontraron (40%) aún con niveles elevados, el 30% de los pacientes (3), aumentaron sus cifras séricas de amonio de los cuales se agravaron dos, pasando de un estadio II al III y uno permaneció en el estadio II, sin embargo se encontró una probabilidad exacta de Fisher no significativa de 0,5. (Figura 4)

ANÁLISIS DE RESULTADOS :

El grado de confiabilidad del presente estudio puede establecerse on base al hecho de haberse incluido un grupo control constituido por neonatos eutróficos de término sanos que diferían con el grupo de recién nacidos con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica exclusivamente en sus condiciones al nacer (Apgar, líquido amniótico y maniobras de reanimación), teniendo el resto de datos recabados sin diferencias estadísticamente significativas, con el objeto de evitar la interferencia de variables extrañas que pudieran haber alterado los resultados, situación que también contribuyó a establecer claramente los criterios de inclusión, exclusión y no inclusión, además de tener la característica de ser un estudio prospectivo y observacional en el cual tampoco intervino la influencia del autor.

Se confirman además las observaciones hechas anteriormente por Goldberg y cols. (1969), de la asociación de eventos hipóxico-isquémicos con elevación sérica de amonio.

En cuanto a las cifras de referencia normales reportadas recientemente por Hinojosa-Pérez y cols. para los neonatos de término de 57.2 ± 27 mcgr./dl. (33.5 ± 15.8 micromol./l.) encontramos discretas diferencias con nuestros resultados de 45 ± 2.5 micromol./l. a las 48 horas de vida y de 44 ± 6 dentro de los primeros 5 días.

La correlación estadísticamente significativa encontrada en nuestro estudio entre las cifras séricas de amonio y el estadio clínico inicial de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (P. de Spearman de 0.6 p 0.05), hacen ver a la cifra de 80 micromol./l., como el límite decisivo para establecer el grado de lesión neurológica presentado por el paciente, ya que ninguno de los pacientes que tuvieron esta cifra o mayores inicialmente, retornaron a las cifras de referencia tenidas como normales en el grupo control.

Los estadios I y II no parecieron tener cifras límites de amonio sérico (70 a 76 y 42 a 80 micromol./l. respectivamente), sin embargo todas las cifras por arriba de 90 micromol./l. correspondieron al estadio III. Por otro lado la P. de Fisher nos demuestra ausencia de valor pronóstico de estas cifras, sin embargo es un dato que debemos tomar con reservas ya que si se ampliara nuestra muestra -- podríamos tener un dato más predictivo y confiable.

C O N C L U S I O N E S :

- 1.- Existe una correlación directa entre el estado clínico inicial de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica según la clasificación de Pi--ner en los recién nacidos eutróficos de término y los niveles séricos de amonio.

- 2.- Los niveles séricos de amonio al parecer carecen de valor pronóstico en cuanto a la evolución neurológica del recién nacido eutrófico de término con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica.

- 3.- Con el objeto de fundamentar más o descartar las conclusiones arriba expuestas, el presente estudio debe ser ampliado, para poder afirmar que el amonio produce un daño neurológico asociado al que se produce por el evento hipóxico-isquémico en sí y de esta manera proponer con mayor confianza métodos terapéuticos específicos.

R E S U M E N :

La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica es un problema neonatal importante y con trascendencia clínica.

Los eventos hipóxico-isquémicos por sí solos ocasionan lesión cerebral, a la vez que pueden conducir a elevación de las cifras séricas de amonio, el cual a su vez dañar aún más la función cerebral. Teniendo el conocimiento previo de métodos terapéuticos eficaces para la disminución de las cifras séricas de amonio, nos pareció importante establecer la correlación existente entre el estadio clínico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica según Finer en el recién nacido de término y las cifras de amonio en sangre.

Se estudiaron 10 recién nacidos eutróficos de término con Encefalopatía Hipóxico-Isquémica los cuales constituyeron el grupo problema y 8 recién nacidos eutróficos de término sanos quienes fueron catalogados como grupo control, determinándoseles niveles séricos de amonio dentro de sus primeras 48 horas de vida extrauterina y una nueva cuantificación a las 72 horas de la primera, además de haber sido clasificados cada uno de los pacientes en el estadio clínico correspondiente según la clasificación de Finer.

Los pacientes del grupo control y del grupo problema no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a antecedentes maternos, evolución del embarazo, resolución del embarazo, tiempo de ruptura de membranas, peso, talla y resto de parámetros neonatológicos al nacer, pero haciéndose evidente la diferencia en cuanto a los requerimientos de maniobras de reanimación neonatal así como a la valoración de Apgar obtenida al minuto y a los cinco minutos.

Las cifras séricas de amonio de referencia en el grupo control variaron entre 45.5 ± 2.5 micromol./l. en las primeras 48 horas de vida y de 44 ± 6 micromol./l. en la segunda determinación a diferencia de las presentadas en el grupo problema de 78.5 ± 36.5 micromol./l. y 98 ± 58 micromol./l. en la primera y segunda determinaciones respectivamente, encontrándose una correlación estadísticamente significativa con el estadio clínico inicial de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica en el cual se encontraban (I: 2, II: 6 y III: 2), sin embargo el valor pronóstico de estas cifras no pudo ser confirmado.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Klaus MH, Fanaroff AA: Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 2a. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1981: 366 -- 368.
- 2.- Brunn AW: Hypoxic ischemic encephalopathy (Asphyxia). *Pediatr-- Clin North Am* 1986; 33 (3): 451- 464.
- 3.- Díaz del Castillo E: *Pediatría perinatal*. 2a. ed. México: Inter americana, 1981:143-156.
- 4.- Nelson WE, McKay RJ, Vaughn VC: "tratado de pediatría. 7a. ed. - México: Salvat, 1983: 370-371.
- 5.- Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal - distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch -- Neurol* 1976; 33: 696-705.
- 6.- Jasso L: *Neonatología práctica*. 2a. ed. México: El Manual Moderno, 1983: 241-243.
- 7.- Avery GB: *Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido*. 2a. ed. Buenos Aires: Intermédica, 1983: 911-918.
- 8.- Volpe JJ: *Neurology of the newborn. Major problems in clinical-pediatrics*. 1a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 141-179.
- 9.- González CH, Lima DG, Posada OG, Hussos JC, González SL, Sobriño MJ: Aspectos epidemiológicos de la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1985; 42 (9):541-550.
- 10.- Finer NN, Robertson CM, Peters KL, Cowars JH: Factors affecting outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in term infants. *Am- J Dis Child* 1983; 137: 21-25.
- 11.- Robertson C, Finer N: Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3-5 years. *Develop Med Child Neurol* 1985 27:473-484.
- 12.- Friis-Hansen B: Perinatal brain injury and cerebral blood flow in newborn infants. *Acta Pediatr Scand* 1985; 74: 323-331.
- 13.- Raichle ME: The pathophysiology of brain ischemia. *Ann Neurol* - 1983; 13: 2-10.
- 14.- Carter P, Yamagata S, Erspamer R: Time limits of reversible cortical ischemia. *Neurosurg* 1983; 12: 620-626.
- 15.- Nemoto EM: Pathogenesis of cerebral ischemic-anoxia. *Crit Care-Med* 1978; 56: 142-146.
- 16.- López RV, Jiménez SA, García CR: Asfixia e hiperammonemia en el recién nacido. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1985; 42 (4):244-247.
- 17.- Goldberg RN, Cabal LA, Sinatra FR, Plajstek CE, Hodgman JE: Hyperammonemia associated with perinatal asphyxia. *Pediatrics* -- 1979; 64 (3): 336-341.
- 18.- Ruabe W, Lin S: Ammonia, postsynaptic inhibition and CNS-energy state. *Brain Research* 1984; 303: 67-76.
- 19.- Siegel GJ, Albers RW, Katzman R, Agranoff BW: *Basic neurochemistry* 2a. ed. USA: Little, Brown and Company Boston, 1976:509-513.

- 20.- Fraser CL, Arieff AI: Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 313 (14): 865-872.
- 21.- Rubatlelli FF, Formentin PA, Tatol: Ammonia nitrogen, urea and - uric acid blood levels in normal and hypodystrophic new borns. - *Biol Neonate* 1970; 15: 129-134.
- 22.- Campbell AGM, Rosenberg LE, Snodgrass PJ, Nuzum CT: Ornithine -- transcarbamylase deficiency. A cause of lethal neonatal hyperammonemia in males. *N Engl J Med* 1973; 288 (1): 2-6.
- 23.- Boutros AR, Esfandari S, Orlowski JP, Smith JS: Síndrome de Reye una enfermedad cuya curación es predecible. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. 1a. ed. México: Intoramericana, 1980; 3: 547 -- 560.
- 24.- Sinha B, González R: Hyperammonemia in a boy with obstructive ureteroceles and proteus infection. *J Urol* 1984; 131: 330-331.
- 25.- Gelehrter TD, Snodgrass PJ: Lethal neonatal deficiency of carbamyl phosphate synthetase. *N Engl J Med* 1974; 21: 430-433.
- 26.- Hopkins JJ, Connolly JF, Dawson AG, Hird JR, Maddison TG: Hyperammonemia due to ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Childh* 1969; 44: 143-148.
- 27.- Prociency RS: Hyperammonemia and perinatal asphyxia. *Pediatrics* 1981; 67 (4): 578.
- 28.- Batahaw EA: Arginine-responsive asymptomatic hyperammonemia. *J - Pediatr* 1984; 105 (1): 86-91.
- 29.- Le Guenneq JC, Qureshi IA, Bard H, Siriez JY, Letarte J: Transient hyperammonemia in an early preterm infant. *J Pediatr* 1980; 96 (3): 470-472.
- 30.- Mc Gill DB, Landa L: Progresos recientes en gastroenterología. - Ciclos sobre el avance continuo de la medicina. 1a. ed. México: IMSS, 1976: 77-82.
- 31.- Steven MD, Swart Z, Thoene JG: Comparison of exchange transfusion, peritoneal dialysis and hemodialysis for the treatment of hyperammonemia in a anuric newborn infant. *J Pediatr* 1979; 95: - 635-640.
- 32.- Weigand C, Thompson T, Bock CH, Mathis RK, Kjellstrand CM, Mever SM: The management of life threatening hyperammonemia. A comparison of several therapeutic modalities. *J Pediatr* 1980; 96: 142-- 144.
- 33.- Herrin JT, McCredie DA: Peritoneal dialysis in the reduction of blood ammonia levels in a case of hyperammonemia. *Arch Dis Childh* 1969; 44: 149-151.
- 34.- Capurro H, Konichzky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R: A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93 (1): 120-122.
- 35.- Jurado-García E, Abarca AA, Osorio RC, Campos OR, Saavedra MA, - Álvarez DJ, Parra JS: El crecimiento intrauterino. *Bol Méd Hosp-Infant Méx* 1970; 27 (2): 163-194.

- 36.- Geron GG, Ansley JD, Isaacs JW, Kutner MH, Rudman D: Technical pitfalls in measurement of plasma NH_3 concentration. Clin Chem 1976; 22 (5): 663-666.