

11237
2ej
127

AGRADECIMIENTOS:

DR. SILVERIO ORTEGA GUZMAN:

Por su capacidad de comunicación y comprensión hacia el Médico Residente.

DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ:

Muy especialmente por el haberme motivado todo lo académicamente que en mi especialidad logré y por permitirme observar, analizar y admirar a un verdadero maestro, que para mi persona lo fué.

Vo. Bo.
[Handwritten signature]

SANDRA J. DELGADO VALVERDE:

Por todo lo que su preciosa amistad significa para mí y por su grandiosa colaboración para mi formación académica.

HOSPITAL GENERAL
DR. MAQUEL GEA GONZALEZ
★ ABR. 21 1989 ★
DIVISION DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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

Introducción	1
Material y métodos	3
Resultados	4
Cuadros	6
Discusión	10
Conclusiones	11
Referencias	12

INTRODUCCION:

La asfixia transparto provoca alteraciones en los diferentes sistemas orgánicos, afectando principalmente al sistema nervioso central donde se han identificado tres sitios de lesión encefálica (1): la matriz germinal subependimaria, la materia blanca periventricular y la materia gris cortical y subcortical. Sin embargo existe una influencia directa entre la edad gestacional y el sitio de lesión anatómica, es así que en el niño prematuro la hemorragia subependimaria-intraventricular es la más frecuente (2-4), con una frecuencia de 35 al 45% en aquellos que tienen menos de 35 semanas de gestación o que pesen menos de 1,500 gramos y cuya patogénia no ha sido aún aclarada, aunque se sabe de su etiología multifactorial (5-8).

En el recién nacido (RN) de término, la hemorragia que se presenta habitualmente es la de tipo subdural o subaracnoidea, que se halla relacionada con el trauma obstétrico; sin embargo publicaciones recientes reportan casos de RN de término con hemorragias intraventriculares (9,10) y subependimarias (11,12) que se consideraban exclusivas de los niños prematuros.

La patogénia de la hemorragia subependimaria-intraventricular no ha sido aún aclarada; no obstante, destaca la hipoxia como evento primario y desencadenante del aumento de la PaCO_2 y de la disminución del pH sanguíneo, provocando con ello un incremento de la presión arterial y posteriormente aumentando las posibilidades de sangrado en la matriz germinal subependimaria (13).

El diagnóstico de hemorragia intracraneal (HIC) hasta hace unos años se sospechaba en los pacientes de alto riesgo que presentaban deterioro clínico

y sólo podía confirmarse por los estudios de autopsia (14). En la actualidad se puede hacer el diagnóstico definitivo en vida del paciente por medio de la tomografía axial computarizada (TAC) y por la ecografía de tiempo real (ultrasonido). Ambos estudios permiten reconocer y clasificar a la HIC de acuerdo a la intensidad y extensión (15,16)

La prevención de la HIC en el niño prematuro está basada en un adecuado cuidado del RN y del evitar factores que se sospecha de riesgo en la sala de cuidados intensivos neonatales. Adicionalmente, se han empleado algunos medicamentos como profilácticos, como es el caso del etamsilato (17) que es un estabilizador de los capilares cerebrales e incrementa la adherencia plaquetaria; sin embargo, se requieren estudios posteriores para confirmar su efecto.

El fenobarbital es otro medicamento que se ha empleado para disminuir o evitar el daño cerebral secundario a la asfixia transparto. Se le han encontrado efectos a nivel cerebral bien determinados: Disminución de la tasa metabólica y de la liberación de catecolaminas, incremento del transporte de glucosa a nivel neuronal y disminución del flujo sanguíneo (13,18,19). Respecto a su efecto preventivo en la HIC la explicación no es clara; sin embargo algunos autores tales como Lou y Wimberley (7,20) propusieron que la acción sedante del medicamento puede impedir en forma transitoria los aumentos bruscos de la tensión arterial media, que parece ser el factor último más importante en la patogénia desencadenante del sangrado.

Se han realizado varios estudios clínicos con el objeto de determinar la utilidad del fenobarbital como profiláctico, pero los resultados han sido contradictorios. Donn y col. (21) demostraron una disminución significativa en el grupo tratado al compararlo con el grupo control. Bedard y col. (22)

observaron que sólo se podía influir en la intensidad de la hemorragia, pero no en la frecuencia de la misma. En otros estudios (23,24) no se ha podido demostrar ningún efecto preventivo del medicamento e inclusive se ha reportado recientemente que el empleo de fenobarbital puede incrementar el riesgo de HIC (25).

El objetivo del presente estudio fué determinar la utilidad del fenobarbital en la prevención de la HIC en niños de término y pretérmino con antecedentes de hipoxia perinatal severa.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron a todos los RN que fueron atendidos en la sala de cuidados intensivos neonatales del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", de la Secretaría de Salud, durante el período de mayo de 1987 a junio de 1988 y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión-exclusión: aplicación del medicamento en las primeras 8 horas de vida, calificación de Apgar menor de 5 a los 5 minutos, ausencia de malformaciones congénitas y que la madre no hubiera sido tratada con barbitúricos durante el trabajo de parto.

Los pacientes que ingresaron al estudio se dividieron en forma aleatoria en dos grupos: el grupo A donde se incluyeron los RN que recibieron fenobarbital y los del grupo B que sirvieron de grupo control al no recibir medicamento. La dosis inicial en los niños del grupo A, fué administrada en las primeras 8 horas de vida a razón de 20 mgs/kg, por vía intravenosa; la segunda dosis (2.5 mgs/kg) se aplicó 12 horas después y se continuó con dosis de mantenimiento a 5 mgs/kg/día en dos aplicaciones diarias por 5 días más. Los niveles de fenobarbital fueron chequeados después de 24 horas de haberse aplicado la primera dosis cuando esto fué posible.

Para la detención de las hemorragias se empleó un aparato de ultrasonido General Electric RT 3,000 con transductor de 5 MHz, realizándose cortes en los planos frontal y sagital a través de la fontanela anterior que se usó como ventana acústica; el estudio se realizó a las 48 horas de vida, repitiéndose a los 3 y 7 días respectivamente cuando esto fué posible. Los estudios fueron revisados por dos radiólogos pediatras en forma independiente y sin tener conocimiento del estado clínico de los pacientes. Las hemorragias fueron divididas de acuerdo a la clasificación de Papile y col. (26):

grado I: hemorragia subependimaria.

grado II: hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular.

grado III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular.

grado IV: hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa.

En caso de defunción el sangrado fué confirmado por el estudio postmortem.

La investigación fué autorizada por el comité de ética del hospital y para el análisis estadístico se utilizó la prueba T de Student, cuando se requirió de comparar los datos de escala de intervalo y la prueba de Chi cuadrada para comparar proporciones.

RESULTADOS:

...

Se estudiaron un total de 47 pacientes, 23 se incluyeron en el grupo A que recibió fenobarbital y 24 en el grupo control.

Las características clínicas de los RN estudiados se muestran en el cuadro 1, donde puede observarse que ambos grupos fueron homogéneos y que no hubo diferencias estadísticamente significativas al compararlos entre sí; la mayoría de los pacientes (68%) se obtuvieron por operación cesárea, principalmente indicada por sufrimiento fetal agudo; hubo predominio del sexo femenino en el grupo control y no se incrementó la necesidad de ventilación

mecánica en el grupo tratado con fenobarbital.

Entre los diagnósticos clínicos que presentaron los pacientes destacó la encefalopatía hipóxico isquémica (EI-II), seguida de los problemas de tipo respiratorio (60%) y la septicemia (21%). La sobrevivencia de los RN de ambos grupos fué muy semejante y se observó una relación directa entre la mortalidad y una menor edad gestacional.

La distribución por peso al nacer se muestra en el cuadro 2, donde se aprecia que la mayoría de los pacientes (62%) tuvieron un peso menor de 2,500 gramos y que sólo uno de ellos, que correspondió al grupo A, pesó menos de 1 kilogramo.

Del total de 47 pacientes, 13 (27.6%) presentaron HIC y no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, ya que correspondieron 7 (53.8%) al grupo A y 6 (46.1%) al grupo B; al relacionar el peso al nacer, con la presencia de HIC (cuadro 3), pudimos observar que en los RN menores de 1,500 gramos, 4 correspondieron al grupo tratado con fenobarbital y 3 al grupo control ($p = NS$), a diferencia de los mayores de 2,500 gramos en que se presentaron 3 en el grupo A y sólo 1 en el grupo B ($p = NS$).

En el cuadro 4 puede observarse la clasificación de las hemorragias que presentaron nuestros pacientes, correspondieron el 76.9% a las de tipo subependimario-intraventricular sin dilatación de los ventrículos y el 23.1% restante al grado IV con extensión parenquimatosa. En los RN de término se presentaron 4 hemorragias (22.2%), de las cuales 2 se catalogaron como grado I, una de grado II y la restante de grado IV.

No se encontraron efectos colaterales secundarios atribuibles al fenobarbital y los niveles séricos en los 6 niños en quienes se pudo tomar la muestra fueron de 18.7 microgramos/ml (rango de 12.3 a 25.7 microgramos/ml) a las 24 horas después de haberse aplicado el medicamento.

CUADRO 1

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS NIÑOS ESTUDIADOS

	Grupo A (n-23)	Grupo B (n-24)	P
Peso al nacer (gms)	2,393 ± 893	2,430 ± 730	NS
Edad gestacional (semanas)	36.3 ± 3.9	36.2 ± 3.0	NS
Calificación Apgar			
al minuto	2.45 ± 1.0	3.2 ± .91	NS
a los 5 minutos	4.41 ± .86	4.76 ± .66	NS
Operación cesárea	12	10	NS
Masculino : femenino	11 : 12	8 : 16	
Ventilación mecánica	8	6	NS
S D R *	6	8	NS
S A M **	9	6	NS
E H I	18	11	
Septicemia	5	5	NS
Acidosis (pH - 7.2)	9	10	NS
Sobrevida	17	18	NS

* Síndrome de dificultad respiratoria.

** Síndrome de aspiración de meconio.

CUADRO 2

DISTRIBUCION POR PESO AL NACER

	Grupo A (n=23)	Grupo B (n=24)
Menores de 1 Kg.	1	0
1 a 1.5 Kgs.	4	5
1.5 a 2 Kgs.	4	4
2 a 2.5 Kgs.	4	7
Mayores de 2.5. Kgs.	10	8

CUADRO 3

CORRELACION DE HIC Y PESO AL NACER

Peso al nacer	Grupo A	Grupo B
Menores de 1 Kg.	1	0
1 a 1.500 Kgs.	3	3
1.5 a 2.000 Kgs.	0	1
Mayores de 2.5 Kgs.	3	1
TOTAL	7	6

CUADRO 4

CLASIFICACION DE LAS HEMORRAGIAS

	Grupo A (n=7)	Grupo B (n=6)
Grado I	3	1
Grado II	2	4
Grado III	0	0
Grado IV	2	1

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION:

La presente investigación estuvo encaminada a evaluar el efecto protector que pudiera tener el fenobarbital sobre el sistema nervioso central del RN con hipoxia perinatal grave, independientemente de su peso y edad gestacional. Los resultados no mostraron una disminución en la frecuencia de HIC en el grupo de pacientes que recibió el medicamento, al compararlo con el grupo control; de igual forma no se encontraron diferencias entre algunos factores de riesgo que han sido perfectamente identificados, como son: tipo de nacimiento, empleo de ventilación mecánica, neumotórax, acidosis y problemas respiratorios que condicionan hipoxia como el SAM o el SDR.

Debido a elevada incidencia de HIC en el RN de bajo peso o prematuro, diversos investigadores han realizado estudios para evaluar el efecto profiláctico de algunas drogas (27,28), que administradas en las primeras horas de vida pudieran disminuir la frecuencia de las mismas. El fenobarbital se ha empleado recientemente con este fin, pero ha causado mucha controversia. Originalmente Donn y col. (21) reportaron disminución en la frecuencia de HIC, de 46 al 13% al emplear este medicamento en las primeras 6 horas de vida; sin embargo, investigaciones posteriores no han podido corroborar un efecto favorable (23,24), e inclusive recientemente Kuban y col. (25) estudiaron 280 niños asistidos a la ventilación con peso menor de 1,750 gramos y compararon fenobarbital contra placebo, encontrando que el grupo que recibió el medicamento tuvo mayor incidencia de HIC.

Al correlacionar el grado de la hemorragia con la edad gestacional de los pacientes estudiados, encontramos que la hemorragia más frecuente fué la tipo subependimario-intraventricular, aún en los niños de término; este hallazgo que parece sorprendente, ya fué descrito por Hayden y col. (9), que al estudiar prospectivamente con ultrasonido a 505 RN aparentemente

sanos en las primeras 72 horas de vida y de más de 37 semanas de gestación, encontraron una incidencia de 4.6% de hemorragias grado I y II en este tipo de pacientes. Lo anterior nos motivó a incluir a productos de término en el estudio y tratar de evaluar si en ellos existía alguna diferencia en la presentación de las hemorragias con el uso del fenobarbital; sin embargo, nuestros resultados al igual que en los RN de pretérmino, no demostraron disminución en la incidencia de hemorragias e inclusive observamos un incremento no significativo en los RN tratados con el medicamento.

CONCLUSIONES:

- El empleo del fenobarbital en forma rutinaria para prevenir la HIC en los RN con hipoxia perinatal severa no se justifica.
- Se requieren de estudios posteriores que corroboren los presentes hallazgos, en los RN de término.

REFERENCIAS:

- 1.- Towbin A: Central nervous system damage in the human fetus and newborn infant: mechanical and hypoxic injury incurred in the fetal-neonatal period. *Am J Dis Child* 1970; 119:259.
- 2.- Ahmann PA, Lazzara A, Dykes FD, y col: Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant: incidence and outcome. *Ann Neurol* 1980;7:118.
- 3.- Levene MI, Fawer CL, Lamont RF: Risk factors in the development of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:410.
- 4.- Shinnar S, Molteni RA, Gammon K, y col: Intraventricular hemorrhage in the premature infant: A changing outlook. *N Engl J Med* 1982;306:1464.
- 5.- Allan WC, Volpe JJ: Hemorragia periventricular.-intraventricular. *Clin Ped North Am* 1986;1:51.
- 6.- McDonald MM, Johnson ML, Rumack CM, y col: Papel de las alteraciones de la coagulación en la hemorragia intracraneal del recién nacido. *Pediatrics* (ed. esp) 1984;18:8.
- 7.- Lou HC, Larsen NA, Friis-Hansen B: Is arterial hypertension crucial for the development of cerebral hemorrhage in premature infants? *Lancet* 1979;1:1215.
- 8.- Van De Bor M, Van Bel F, Lineman R, Ruys JH: Perinatal factors and periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Dis Child* 1986;140:1125.
- 9.- Hayden CK, Shattuck KE, Richardson CJ, y col: Hemorragia de la matriz germinal subependimaria en recién nacidos a término. - *Pediatrics* (ed. esp); 19:233.
- 10.- Ludwig B, Brand M, Brockerhoff P: Postpartum CT examination of the heads of full term infants. *Neuroradiology* 1980;20:145.
- 11.- Scher NS, Wright FS, Lockman LA, y col: Intraventricular hemorrhage in the full-term neonate. *Arch Neurol* 1982;39:769.
- 12.- Palma PA, Miner ME, Morris FH, y col: Intraventricular hemorrhage in the neonate born at term. *A, J Dis Child* 1979; 133:941.

- 13.- Brann AW, Montalvo JM: Barbiturantes and asphyxia. *Pediatr Clin North Am* 1970;17:851.
- 14.- Fedrick J, Butler NR: Certain causes of neonatal death. II. Intraventricular hemorrhage. *Biol Neonate* 1970;15:257.
- 15.- Dubowitz LM, Levene MI, Morante A, Palmer, Dubowitz V: Neurologic signs in neonatal intraventricular hemorrhage: A correlation with real-time ultrasound. *J Pediatr* 1981;99:127.
- 16.- Krishnamoorthy KS, Fernández RA, Momose KJ y col: Evaluation of neonatal intracranial hemorrhage by computerized tomography. *Pediatrics* 1977;59:165.
- 17.- Morgan ME, Benson JW, Cooke RW: Ethamsylate reduces the incidence of periventricular hemorrhage in very low birth-weight babies. - *Lancet* 1981;1:830.
- 18.- Maynert EW, Levi R: Stress induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs. *J Pharmacol Exper Ther* 1964; 143:90.
- 19.- Donn SM, Grasela TH, Golstein PD, Goldstein GW: Seguridad de una dosis de ataque más elevada de fenobarbital en el recién nacido de término. *Pediatrics* (ed. esp) 1985;19:377.
- 20.- Wimberley PD, Lou HC, Pedersen H y col: Hypertensive peaks in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in the newborn. - Abolition by phenobarbitone sedation. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:537.
- 21.- Donn SM, Roloff DW, Goldstein GW: Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants by phenobarbitone. *Lancet* 1981;2:215.
- 22.- Bedard MP, Shankaran S, Slovis TL y col: Efectos profilácticos del fenobarbital sobre la hemorragia intraventricular en los niños de alto riesgo. *Pediatrics* (ed. esp) 1984;17:253.
- 23.- Morgan ME, Massey RF, Cooke RW: Does Phenobarbitone prevent periventricular hemorrhage in very low birth-weight babies? a controlled trial. *Pediatrics* 1982;70:186.
- 24.- Hope PL, Stewart AL, Tborburn RJ y col: Failure of phenobarbitone to prevent intraventricular hemorrhage in small preterm infants. - *Lancet* 1982;2:444.
- 25.- Kuban KC, Leviton A, Krishnamoorthy KS y col: Neonatal intracranial hemorrhage and phenobarbital. *Pediatrics* 1986;77:443.

- 26.- Papile LA, Munick-Bruno G, Schaefer A: Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103:273.
- 27.- Kauffman RE: Therapeutic intervention to prevent intracerebral hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr* 1986;108:323.
- 28.- Shankaran S: Prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. *Indian J pediatr* 1987;54:134.