

11237

193
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Hosp. Reg. "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

**PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA CEREBRAL
EN RECIEN NACIDOS DE PRETERMINO
CON FENOBARBITAL PRENATAL.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DRA. RUTH VIOLETA DE G. SPINOZA ARAMBURO

Asesor: Dra. Ma. de los Angeles Segura Roldán



**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.

I N D I C E

	Pag.
1.- RESUMEN.	1
2.- INTRODUCCION	2
3.- MATERIAL Y METODOS	6
4.- RESULTADOS	7
5.- CONCLUSIONES	12
6.- ANALISIS	13
7.- BIBLIOGRAFIA.	15

R E S U M E N

En el estudio se seleccionaron 32 mujeres con embarazos de menos de 35 semanas de gestación para efectuar un estudio prospectivo y evaluar los efectos del fenobarbital administrado en forma prenatal con objeto de prevenir la hemorragia cerebral en los recién nacidos de éstas gestantes. Se administró 500 mg de fenobarbital intravenoso 8 horas antes del evento obstétrico. Se comparan el grupo problema 9 con fenobarbital y el grupo testigo 23 no tratados, en cuanto al peso al nacimiento, edad gestacional y otros factores de riesgo asociados a hemorragia cerebral. La hemorragia en el grupo problema se presentó en uno de nueve casos estudiados y en el grupo no tratado hubo 9 de 23 casos. El grado de hemorragia valorado por ultrasonido fué de mayor severidad en el grupo testigo. El estudio sugiere que la administración antenatal de fenobarbital es una alternativa que pudiese influir en la disminución de la frecuencia e intensidad de la hemorragia cerebral en recién nacidos de pretérmino

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

En recién nacidos de pretérmino la hemorragia cerebral es una enfermedad grave, la más común de sus variantes es peri y/o intraventricular, que se presentan principalmente en niños con peso menor a 1,500gr o edad gestacional menor a 35 semanas (1,2).

La frecuencia aproximada en nuestro medio es del 40 al 50%, reportándose en la literatura del 30 al 60% (3). Su gravedad la convierte en el factor determinante de mayor importancia de morbilidad neurológica en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales.

La hemorragia cerebral anóxica fué descrita en 1946 por MacGregor y en 1950 por Potter y Gruenwlad, quienes la con-sideraron como consecuencia de cambios hemostáticos en el producto, bajo determinadas circunstancias de disminución de oxígeno, considerando que las lesiones neurológicas son resultado de alteraciones vasculares concomitantes a dicha hipoxemia (4-7).

Volpe refiere que la neuropatología está caracterizada por una lesión elemental: la hemorragia dentro de la ma-

triz germinal subependimaria con ruptura subsecuente en el ventrículo lateral, ocurriendo como consecuencia una destrucción de la matriz germinal, hidrocefalia posthemorrágica e infarto hemorrágico periventricular (8).

En la patogénesis se involucran factores intravasculares, vasculares y extravasculares. Los primeros incluyen control del flujo sanguíneo y presión en la microcirculación de la matriz germinal, atribuyéndole particular importancia a fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral, por sus aumentos o disminución súbitos con daño en los vasos de la matriz germinal, aumento de la presión venosa cerebral y en algunos casos, alteraciones en la función plaquetaria y de coagulación. Los vasculares se refieren a los vasos sanguíneos de la matriz germinal, agrupándose en 2 categorías: las que suponen una débil integridad de los capilares de la matriz y aquellas en que éstos capilares son particularmente vulnerables a daño isquémico hipóxico. Los extravasculares se relacionan con el espacio alrededor de los capilares de la matriz germinal y se agrupan en 3 categorías: deficiente soporte vascular, actividad fibrinolítica y disminución postnatal de la presión tisular.

Las consecuencias finales de estos eventos neuropatológicos conllevan a daño neurológico irreversible, si no es que a la muerte del paciente, de ahí la importancia de prevenirlos y evitar en lo posible su presentación en los recién nacidos de pretérmino, siguiendo el manejo actualizado y factible en un hospital de tercer nivel y la administración de vitamina K y fenobarbital (9).

Desde hace algunos años se ha empleado el fenobarbital como profiláctico y terapéutico de hemorragia cerebral.

En 1981 Donn y cols. sugirieron que el fenobarbital podría ser útil para prevenir el desarrollo de hemorragia intraventricular subependimaria (10).

Shankaran en 1986 propuso la administración prenatal de fenobarbital a mujeres con trabajo de parto pretérmino y observó que la incidencia y severidad de la hemorragia intraventricular se redujo (11).

El mecanismo por el cual el fenobarbital previene la hemorragia no es claro. Algunos autores incluyen en el mecanismo propuesto efectos neuroprotectores de los barbitúricos ejerciendo un papel sedativo e incluyen: disminución

de la tasa metabólica cerebral, disminución en la liberación de catecolaminas, incremento en el transporte de glucosa, disminución del flujo sanguíneo cerebral e inducción enzimática (12). Wimberley y cols. sugieren que la acción sedativa del fenobarbital nulifica transitoriamente aumentos intempestivos de la presión arterial media por tener efecto protector (13).

El objeto del trabajo es comprobar si la administración de fenobarbital prenatal disminuye el riesgo de hemorragia cerebral en recién nacidos de pretérmino.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio comparativo, experimental y prospectivo de fenobarbital como profilaxis en el desarrollo de hemorragia cerebral en un período comprendido del 1° de Mayo al 15 de Noviembre de 1990.

Se incluyeron todas aquellas pacientes con embarazos de menos de 35 semanas, detectándose 32 gestantes, de las que sólo a 9 se les administró a dosis de 500 mg. intravenoso, 8 horas previas al nacimiento.

Al nacer se determinaron niveles séricos de fenobarbital en la madre y en el neonato. Se tomó ultrasonografía cerebral a las 24 horas y al tercer día de vida postnatal, según técnica habitual de rastreo básicamente con tres tipos de cortes, el sagital y parasagital, el coronal y los axiales. El grado de hemorragia se evaluó de acuerdo a la descripción realizada por Volpe.

En cada caso se determinó la edad materna, complicaciones durante el embarazo, edad gestacional, trabajo de parto, peso al nacer, valoración de Apgar y Silverman-Andersen, exploración neurológica, niveles séricos de fenobarbital, ultrasonografía y patología del recién nacido.

R E S U L T A D O S

En el grupo problema uno de nueva neonatos presentó hemorragia cerebral, mientras que en el grupo testigo, nueve de 23 la desarrollaron, sin diferencia estadística significativa por el método de χ^2 $p \approx 0.24$, cuadro 1.

Cuando se aplicó la prueba exacta de Fisher para investigar la asociación entre hemorragia cerebral y fenobarbital, se encontró una $p \leq 0.14$, la cual sí tiene significancia estadística. La probabilidad de presentarse en el grupo problema fué de 11.1%, contra un 39.1% en el grupo testigo, cuadro 2.

La edad gestacional en nuestro estudio varió de 27 a 35 semanas de gestación, cuadro 3; en el grupo problema de 27 a 35 semanas $\bar{X} = 31.1$ y en el grupo testigo de 28 a 35, $\bar{X} = 32.2$.

Se presentó ruptura prematura de membranas en dos pacientes del grupo problema a diferencia de 17 en el grupo testigo. La hemorragia cerebral se presentó en 7 neonatos de este último grupo.

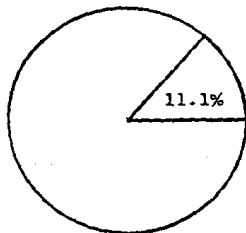
La complicación más observada en ambos grupos fué la toxemia y tuvieron hemorragia cerebral 4 neonatos del gru-

po testigo y uno del grupo problema.

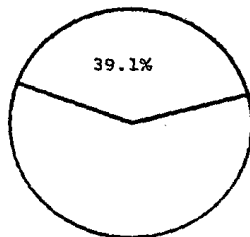
Cuadro 1.- Asociación entre hemorragia cerebral y tratamiento con fenobarbital. Fuente: archivos de neonatología, H.R. "20 de Noviembre", I S S S T E.

	HEMORRAGIA CEREBRAL		TOTAL
	Presente	Ausente	
GRUPO PROBLEMA	1	8	9
GRUPO TESTIGO	9	14	23
TOTAL	10	22	32

Cuadro 2.- Hemorragia cerebral en pacientes con y sin fenobarbital. Fuente: archivos de neonatología, H.R. "20 de Noviembre", I S S S T E.



Con fenobarbital



Sin fenobarbital

Se obtuvieron a través de cesárea 8 neonatos del grupo problema y 11 del grupo testigo. Uno del primer grupo presentó hemorragia y 4 del segundo. A través de parto autóctico: 1 del grupo problema y 11 del grupo testigo, con desarrollo de hemorragia cerebral en 5 de éste último grupo.

El peso del grupo problema varió de 700 a 1850 gr, - -
 $\bar{X} = 1\ 315 \pm 354$ y del grupo testigo de 1 000 a 1 570 gr,
 $\bar{X} = 1\ 283 \pm 36.74$, sin diferencia estadística significativa.

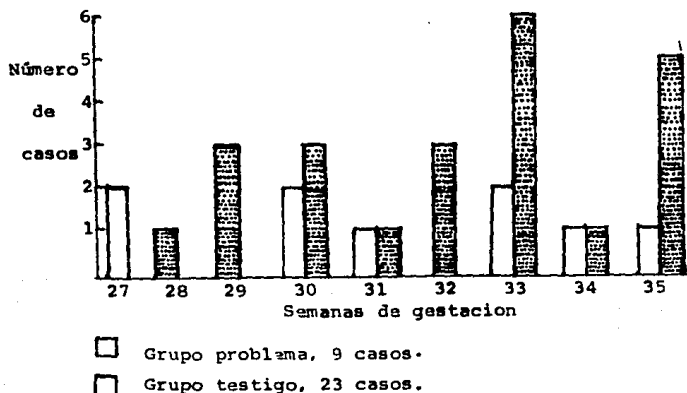
La asfixia neonatal se valoró de acuerdo a la calificación de Apgar al minuto y a los cinco minutos; encontramos en el grupo problema 3 casos con asfixia severa, uno con asfixia moderada, 2 con asfixia leve y 3 sin asfixia; de ellos, el único que tuvo hemorragia presentó asfixia moderada. En el grupo testigo se encontraron con asfixia severa 4, moderada en 4, leve en 10 y 5 sin asfixia; en este grupo tuvieron hemorragia dos pacientes con asfixia severa, uno con moderada, cuatro leves y dos sin asfixia.

Así mismo se midieron niveles séricos de fenobarbital en la madre y en el recién nacido al momento del nacimiento. En el neonato se observó una medida de tendencia central de 10.3 mcg/ml con desviación estándar de 2.8 mcg/ml, y en la madre fué de 7.1 mcg/ml \pm 2.1 mcg/ml.

La patología más observada en ambos grupos fué la membrana hialina.

La intensidad de la hemorragia evaluada mediante ultrasonido cerebral fué de primer grado en un neonato del grupo problema, a diferencia del grupo testigo donde se presentaron 4 de primer grado, 3 de segundo y 2 de tercer grado, cuadro 4.

Cuadro 3.- Edad gestacional global del estudio. Fuente: archivos de neonatología, H.R. "20 de Noviembre", ISSSTE.



Cuadro 4.- Severidad de la hemorragia cerebral en pacientes tratados y no tratados con fenobarbital antenatal. Fuente: archivos de neonatología, H.R. "20 de Noviembre" ISSSTE.

	Grupo	
	Control	Problema
GRADO I	4	1
GRADO II	3	0
GRADO III	2	0

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

- 1.- El fenobarbital atraviesa en proporción significativa la barrera placentaria, ya que los niveles séricos reportados en el neonato dan valores considerables.
- 2.- Mediante la prueba exacta de Fisher observamos que hay tendencia a encontrar una asociación significativa para disminuir el riesgo de hemorragia cerebral en recién nacidos de pretérmino menores de 35 semanas de edad gestacional.
- 3.- Solo un paciente del grupo problema presentó hemorragia cerebral y fué de primer grado, por lo que cabe suponer que, además de disminuir la frecuencia de presentación, se disminuye la intensidad de la misma.
- 4.- Los datos obtenidos a través de la tasa de incidencia muestran disminución en el riesgo de hemorragia cerebral; si bien no hay evidencia significativa, sí la hay en cuanto al número de muestras, por lo que grupos mayores podrían revelar una diferencia significativa en la comparación de éstas tasas.

A N A L I S I S

La hemorragia cerebral es el acontecimiento neurológico más importante del periodo neonatal, es común y puede ser grave por condicionar múltiples complicaciones inmediatas: convulsiones, apneas, etc., o mediatas como hidrocefalia; de ahí la importancia de su prevención.

Krishnamoorthy y cols. realizaron un estudio en 228 recién nacidos de bajo peso al nacimiento con seguimiento hasta los 18 meses; resaltan las anomalías neuromotoras cuando se administró el fenobarbital después del nacimiento y encontraron 51 neonatos con algún tipo de hemorragia cerebral (14). La tendencia actual es de administrar el fármaco antes del nacimiento, ya que se ha demostrado disminución en la incidencia y severidad de la hemorragia cerebral con dicho método (3,12,15).

En el presente estudio se trató de valorar la efectividad del fenobarbital administrado antenatalmente, sin encontrar diferencia en relación a los resultados obtenidos por Shankaran y cols. (15) y Morales y cols. (3) quienes demostraron disminución en la frecuencia e intensidad de la hemorragia cerebral, al igual que disminución signi-

ficativa en la mortalidad.

Aunque nuestra muestra es pequeña, las pruebas estadísticas realizadas manifiestan que la diferencia es significativa entre los pacientes tratados con fenobarbital y los no tratados. Por lo anterior, recomendamos la administración antenatal del medicamento; y sugerimos continuar con el estudio para contar con un número mayor de pacientes de diferentes edades gestacionales (diferente grosor de la matriz germinal); también incrementar el número de nacimientos por vía vaginal y cesárea para poder diferenciar la influencia de la vía de nacimiento.

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

- 1.- Jasso L. Neonatología práctica 2da. Ed., México: Manual Moderno, 1983: 245-247.
- 2.- Tarby TJ, Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 1077 - 1104.
- 3.- Morales WJ., Koerten J. Prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants by maternally administered phenobarbital. *Obstet Gynecol* 1986; 68 (3): 295 - 298.
- 4.- Segura RM., Lowenberg FE. Anatomía ecográfica normal del cerebro del recién nacido. *Ginecol Obstet Mex* 1986; 54: 86-90.
- 5.- Segura RM., Lowenberg FE., Ahued AR. y cols. Hemorragia cerebral en neonatos de pretérmino y su relación con la vía de nacimiento. *Ginecol Obstet Mex* 1985; 53: 267 - 271.
- 6.- Segura RM., Ahued AR., Jiménez PL. y cols. Hemorragia cerebral en el neonato pretérmino: informa de 80 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1986; 54: 241 - 246.
- 7.- Shankaran S., Bedard MP. Sonographic classification of intracranial hemorrhage: a prognosis indicator of mortality, morbidity and short-term neurology outcome. *J Pediatr* 1982; 100: 469 - 475.

- 8.- Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant current concepts. Part I. Ann Neurol 1989; 25 (1): 3 - 11.
- 9.- Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant current concepts. Part II. Ann Neurol 1989; 25 (2): 109 - 116.
- 10.- Donn SM., Roloff DW., Goldstein GW. Prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants by phenobarbitone. Lancet 1981; 2: 215 - 217.
- 11.- Shankaran S. Pharmacokinetic basis for antenatal dosing of phenobarbital for the prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. Dev Pharmacol Ther 1986; 9: 171 - 177.
- 12.- Wimberley PD., Lou HC., Pedersen H. y cols. Hypertensive peaks in the pathogenesis of intravascular hemorrhage in the newborn. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 537 - 540.
- 13.- Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Clinics Perinatology 1989; 16: 387 - 411.
- 14.- Krishnamoorthy KS., Kuban KCK., Leviton A. y cols. Periventricular intraventricular hemorrhage sonographic localization, phenobarbital and motor abnormalities in low birth weight infants. Pediatrics 1990; 85: 1027 - 1032.

- 15.- Shankaran S., Cepeda EE., Ilagan N. y cols. Antenatal phenobarbital for the prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 53 - 57.