

1123+

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

143

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR DARIO FERNANDEZ FIERRO"  
I. S. S. S. T. E.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## EVALUACION DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA, FOTOTERAPIA FENOBARBITAL Y EXANGUINEOTRANSFUSION

10 B°  
Sette

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
P E D I A T R A  
P R E S E N T A  
M. C. RAMON GONZALEZ MARTINEZ  
MEXICO, D. F.

2002



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.

A MIS PADRES:

MARGARITA MARTINEZ DE GONZALEZ  
LIC FERNANDO GONZALEZ PIÑON.

*Con todo cariño a quienes me han enseñado en la vida lo que es el amor sin límites y la amistad.*

A MI ESPOSA:

LAURITA

*Mi agradecimiento por  
su amor y comprensión*

A MIS HERMANOS:

FERNANDO

LUIS

SERGIO

LUPITA

*Con cariño.*

A LA DOCTORA CARMEN TELLO GAMBOA  
Mi más sincero agradecimiento por sus  
enseñanzas y su ayuda en la dirección  
de mi tesis

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, possibly 'Carmen' or similar, written over the text 'de mi tesis'.

A MIS MAESTROS:

Con afecto y gratitud  
por sus enseñanzas

|

"EVALUACION DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA, FENOBARBITAL, FOTOTERAPIA Y EXANGUINEOTRANSFUSION"

INTRODUCCION.

*La ictericia neonatal continúa siendo tema favorito de investigación, ya que la Hiperbilirrubinemia puede causar la muerte del neonato o dejar secuelas en la esfera neurológica que limitaran para siempre la vida de un ser humano.*

*Si la fisiología y fisiopatología despiertan gran interés, el manejo adecuado para evitar el daño orgánico ocasionado por el pigmento es desde hace varios años, tema de estudio intensivo*

*Actualmente tenemos a mano el uso del fenobarbital y la fototerapia además de la exanguineotransfusión - Los tres métodos se emplean rutinariamente en nuestro cunero, pero no sin sentirnos inquietos ante la abundante literatura que continúa reportando los mecanismos de acción y las consecuencias de los mismos, así como nuestras propias observaciones ante la reacción de nuestros pacientes a veces desconcertante*

*Por tal motivo nos ha parecido de interés y de utilidad hacer una revisión actualizada de los hallazgos -*

*acerca de la acción del fenobarbital y de la fototerapia y exanguineotransfusión; ya que estos son de uso diario y a veces indiscriminado en todas las salas de cuneros*

**ANTECEDENTES:**

*Desde hace 70 años, Fulano llamó la atención sobre la relación existente entre muerte neonatal y signología neurológica con la presencia de ictericia. A partir de entonces las investigaciones son importantes al grado de haberse casi dilucidado ya el metabolismo de la bilirrubina en la etapa neonatal (ictericia fisiológica) y tener una idea bastante precisa de los múltiples factores que pueden aumentar importantemente la tasa de bilirrubina indirecta de sangre. En contra de tantos hallazgos el tratamiento se limita al uso del fenobarbital y la fototerapia.*

*Además de lo citado para nosotros es de suma importancia conocer la incidencia de la ictericia en nuestro cunero por lo que se hizo una revisión de 1,000 expedientes comprendidos de los meses de agosto de 1981 a noviembre de este mismo año, de los que se desprenden que en nuestro cunero la incidencia de ictericia neonatal para estos meses fué de 16.6% de los casos revisados; al desglosar estos datos encontramos.*

*acerca de la acción del fenobarbital y de la fototerapia y exanguineotransfusión; ya que estos son de uso diario y a veces indiscriminado en todas las salas de cuneros*

**ANTECEDENTES:**

*Desde hace 70 años, Fulano llamó la atención sobre la relación existente entre muerte neonatal y signología neurológica con la presencia de ictericia. A partir de entonces las investigaciones son importantes al grado de haberse casi dilucidado ya el metabolismo de la bilirrubina en la etapa neonatal (ictericia fisiológica) y tener una idea bastante precisa de los múltiples factores que pueden aumentar importantemente la tasa de bilirrubina indirecta de sangre. En contra de tantos hallazgos el tratamiento se limita al uso del fenobarbital y la fototerapia.*

*Además de lo citado para nosotros es de suma importancia conocer la incidencia de la ictericia en nuestro cunero por lo que se hizo una revisión de 1,000 expedientes comprendidos de los meses de agosto de 1981 a noviembre de este mismo año, de los que se desprenden que en nuestro cunero la incidencia de ictericia neonatal para estos meses fué de 16.6% de los casos revisados; al desglosar estos datos encontramos.*

ETIOLOGIA:

Incompatibilidad a Rh.	1 8%
Incompatibilidad ABO.	.41 6%
Asociada a otros padecimientos:	
Respiratorios.	3.0%
Cefalohematomas	2 4%
Pretérminos	2.4%
Poliglobulia	.0 60%
Septicemias	2 4%
No determinadas	.45 8%

En cuanto a la exangineotransfusión tenemos que su incidencia es del orden de 1 2%, o sea que de cada 100 niños que nacen en nuestro cunero existe la posibilidad que uno de ellos vaya a ser sometido a este procedimiento; al desglosar las causas que requirieron llevar a los recién nacidos a este procedimiento, encontramos que del total de 12 pacientes que fueron exanguinados la principal causa fué incompatibilidad ABO, así tenemos que 4 pacientes que representan 33.3% con madre O+ e hijo A+ y sólo en un caso siendo además uno de ellos de pretérmino, 3 pacientes que representan el 25% con madre O+ e hijo B+ y en estos casos sin presentarse ningún otro factor de riesgo, 3 pacientes que representan otro 25% por incompatibilidad a RH con enfermedad hemolítica con controles de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



coombs tomados a madre e hijo y con cifras de cordón en el momento del nacimiento, y 2 pacientes que representan el 16.6%, los que se relacionan en un caso a prematuridad y en otro caso a la presencia de un hematoma.

#### LA FOTOTERAPIA

En 1958, Cremer y colaboradores emprendieron sus investigaciones iniciales porque la hermana del hospital encargada de la unidad de recién nacidos, por casualidad había observado la baja frecuencia de ictericia en criaturas que estaban en el lado soleado de la casa cuna. Lucey publicó el primer estudio controlado en 1968, que demostraba efectos beneficiosos de la fototerapia para tratar hiperbilirrubinemia fisiológica de los prematuros (con exposición a luz fluorescente). Desde entonces se ha informado de su uso para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia en Inglaterra, Sud-América, Italia, Francia y en fecha más reciente los Estados Unidos de Norteamérica.

Las radiaciones usadas en fototerapia están comprendidas alrededor de 2,000 a 10,000 Å de longitud de onda, según las cuales tienen distintos efectos en los tejidos: los rayos infrarrojos producen especialmente calor (más de 7,700 Å) son fototérmicos, mientras que los ultravioletas

coombs tomados a madre e hijo y con cifras de cordón en el momento del nacimiento, y 2 pacientes que representan el 16.6%, los que se relacionan en un caso a prematuridad y en otro caso a la presencia de un hematoma.

#### LA FOTOTERAPIA

En 1958, Cremer y colaboradores emprendieron sus investigaciones iniciales porque la hermana del hospital encargada de la unidad de recién nacidos, por casualidad había observado la baja frecuencia de ictericia en criaturas que estaban en el lado soleado de la casa cuna. Lucey publicó el primer estudio controlado en 1968, que demostraba efectos beneficiosos de la fototerapia para tratar hiperbilirrubinemia fisiológica de los prematuros (con exposición a luz fluorescente). Desde entonces se ha informado de su uso para prevenir y tratar la hiperbilirrubinemia en Inglaterra, Sud-América, Italia, Francia y en fecha más reciente los Estados Unidos de Norteamérica.

Las radiaciones usadas en fototerapia están comprendidas alrededor de 2,000 a 10,000 Å de longitud de onda, según las cuales tienen distintos efectos en los tejidos: los rayos infrarrojos producen especialmente calor (más de 7,700 Å) son fototérmicos, mientras que los ultravioletas

(menos de 3,900) producen cambios químicos en el organismo.

Se han establecido también comparaciones de luz fluorescente y no fluorescente en 22 infantes, (utilizando para la luz no fluorescente halógeno tungsteno con flujo radiante idéntico) encontrando que en ambos grupos la duración del tratamiento fue prácticamente idéntica de 33 7 hrs y la reducción de las bilirrubinas fue de 3,84 mgs /100ml al día por lo tanto la luz no fluorescente utilizada tiene una respuesta para el manejo de la hiperbilirrubinemia - igual que el de la luz fluorescente (1)

La fototerapia es un aparato constituido por 10 tubos de luz fluorescente, de la llamada azul, cuya intensidad los Uruguayos utilizan la unidad = Kelvin, y los americanos y Japoneses la unidad Footcandle (que es la cantidad de luz necesaria para iluminar un pie cuadrado a un pie de distancia) Las lámparas de luz fluorescente "day light", corresponden a 6,500 Kelvin y tienen una densidad adecuada de radiaciones, pero los de la luz fluorescente azul "blue light", de 8,500 Kelvin están más concentrados en zona óptima de 4,600 A y son los más recomendables

BIOQUIMICA DE LA FOTOTERAPIA:

(menos de 3,900) producen cambios químicos en el organismo.

Se han establecido también comparaciones de luz fluorescente y no fluorescente en 22 infantes, (utilizando para la luz no fluorescente halógeno tungsteno con flujo radiante idéntico) encontrando que en ambos grupos la duración del tratamiento fue prácticamente idéntica de 33 7 hrs y la reducción de las bilirrubinas fue de 3,84 mgs /100ml al día por lo tanto la luz no fluorescente utilizada tiene una respuesta para el manejo de la hiperbilirrubinemia - igual que el de la luz fluorescente (1)

La fototerapia es un aparato constituido por 10 tubos de luz fluorescente, de la llamada azul, cuya intensidad los Uruguayos utilizan la unidad = Kelvin, y los americanos y Japoneses la unidad Footcandle (que es la cantidad de luz necesaria para iluminar un pie cuadrado a un pie de distancia) Las lámparas de luz fluorescente "day light", corresponden a 6,500 Kelvin y tienen una densidad adecuada de radiaciones, pero los de la luz fluorescente azul "blue light", de 8,500 Kelvin están más concentrados en zona óptima de 4,600 A y son los más recomendables

BIOQUIMICA DE LA FOTOTERAPIA:

El mecanismo de acción de la fototerapia todavía no lo conocemos, pero se han logrado datos interesantes durante los últimos años. En el laboratorio es de observación común que las muestras de plasma icterico palidecen rápidamente con la luz solar, de manera que en ellas disminuye la concentración de bilirrubina. Parte de la dificultad estriba en descubrir un sistema modelo comparable a la situación in vivo. Ostrow y Baranham, confirmaron que el oxígeno es importante para descomponer la bilirrubina. Estos autores aclararon una posible vía para explicar la fotodescomposición en la cual puede generarse oxígeno activado por transferencia de energía del oxígeno a las moléculas de bilirrubinas que han sido activadas por absorción de fotones de luz. El oxígeno singuleto se añade luego a uno de los dobles enlaces o puentes insaturados de la bilirrubina. Esto probablemente sea más importante que la deshidrogenación de la bilirrubina en biliverdina. Los peróxidos luego pueden desintegrarse en derivados hidroxilo o carbonilo formados a nivel de los puentes carbonados de metilo o de meteno, quizá a consecuencia de los pigmentos polares diazopositivos. Finalmente se produce la desintegración de los di o monopirroles. Estudios in vivo demuestran que la fototerapia tiene lugar en los 2 mm externos de la piel. Los productos formados a partir de la bilirrubina en los recién nacidos irradiados se han deducido de estudios efectuados

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

con fototerapia en criaturas que presentaban el síndrome de Crigler-Najjar, en este caso la falta de transferasa de glucuronilo, presentándose valores altos de bilirrubina no conjugada. Esta última normalmente elimina la bilirrubina como un conjunto de compuestos diazonenegativos solubles en agua. Estos aumentan mucho con la fototerapia. Tiene particular importancia para la seguridad de las criaturas irradiadas la relativa ausencia en el plasma de productos de desintegración, lo cual sugiere que fueron eliminados rápidamente por hígado y riñón.

Se confirma el papel del oxígeno singuleto en la fotodescomposición de la bilirrubina, quizá sea posible aumentar la eficacia de la fototerapia. Por ejemplo se ha comprobado que la riboflavina produce un aumento en el ritmo de destrucción de la bilirrubina por fotodescomposición *in vitro*. La riboflavina es un generador de oxígeno singuleto. Estudios recientes han indicado que la riboflavina en cantidades intracelulares fisiológicas, puede ser en realidad un cromóforo excitado por la luz visible y la causa de fotodesintegración observada del DNA (2).

Hovi 1; ha evidenciado una deplección de la riboflavina, el estudio Flavin Adenina Dinucleotido (FAD)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

y saturación de glutatión eritrocítico que reflejaron el estado nutricional de riboflavina, comparando 28 recién nacidos sanos y 37 con antecedente de recibir manejo con Fototerapia por hiperbilirrubinemia, los resultados indicaron que los recién nacidos sanos alimentados con leche materna (humana) relativamente pobre en riboflavina tuvieron evidencias de una transitoria deplección de riboflavina tempranamente después del nacimiento. Y este efecto fué más pronunciado en RN sometidos a fototerapia y puede ser prevenido administrando riboflavina (3).

El aumento de tensión de oxígeno en la piel puede causar posiblemente un aumento en el efecto de la fototerapia. Quizá resulte posible proporcionar una tensión elevada de oxígeno a la piel mientras se vigila que la criatura no respire oxígeno en valores excesivos, que producirían saturaciones anormalmente elevadas de oxígeno arterial. Siguiendo el mismo razonamiento la anoxia quizá disminuya la eficacia de la fototerapia.

Hay cierta confianza en que los productos finales de fotodescomposición no sean tóxicos, por cuanto no causan destrucción de tejidos neuronales en cultivos de tejido.

COMPLICACIONES DE LA FOTOTERAPIA:

*La fototerapia con una duración de 72 hrs aparentemente no tienen efecto sobre la función hepática en -  
infantes con hiperbilirrubinemia*

*Tan KL; Ha investigado la fototerapia y la función hepática en 2 grupos de recién nacidos saludables a término con hiperbilirrubinemia expuestos a fototerapia por 72 hrs , no demostraron cambios significantes en el suero con controles de TGP, Deshidrogenasa, Fosfatasa alcalina, proteíñas totales y valores de albúmina, estos valores son bastante similares en los grupos de infantes comparados con hiperbilirrubinemia. No obstante los valores de bilirrubina decrecieron bastante durante este periodo También se efectuaron pruebas de retención de bromosulfaleína durante y después de 72 hrs de fototerapia, sin encontrarse significativas alteraciones: estos resultados fueron comparados con un grupo control de infantes (4)*

*Una de las complicaciones ampliamente comprobadas es el aumento de pérdidas insensibles de agua durante la fototerapia comprobada por Oh en 1972 Esta pérdida puede aumentar al doble o al triple de la que tiene lugar -  
en las criaturas que no reciben Fototerapia. En la -*



En la actualidad Engle ha hecho un estudio para el cálculo de las pérdidas insensibles en neonatos críticamente enfermos cobinando los efectos de la cuna radiante con el poder de la fototerapia, se encontró que el poder de densidad recibida con calor radiante y con fototerapia combinados fué de (17.3 mW/sg cm ) contra el poder de densidad recibido con el calor radiante sin fototerapia de (17.1 mW/sg cm.) sin que hubiera diferencias significativas en el poder de densidad entre estos 2 elementos En lo que a pérdidas insensibles se refiere fueron medidos con balances metabólicos con un aumento de 2.54 a 3.73 ml. X Kg. X hora con la adicción de la fototerapia al manejo de la cuna térmica (5).

Cohen ha hecho una revisión de nuevos conceptos en fototerapia; fotoisomerización de bilirrubina alfa y potenciales efectos tóxicos de la luz, donde el mayor mecanismo es el fotocatabolismo in vivo y simple fotooxidación. La literatura es revisada en lo concerniente a la potencialidad de daño. Reacciones fotodinámicas son observadas in vitro, con proteínas, lípidos y ácidos nucleicos y posibles relaciones en número limitados de efectos tóxicos siendo detectados con la fototerapia clínica del neonato icterico Efectos tóxicos secundarios mediados por fotoderivados de bilirrubinas y sobre todo patologías neuroendócrinas que son principalmente áreas que en investigación requireren mucha importancia en el futuro (6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Se han mencionado desde que Ballowitz y cols advirtieron que la luz azul producía retardo de crecimiento en ratas, la posibilidad de este efecto en el humano el cual hasta el momento no ha sido comprobado, por lo que hasta en estos días se ha continuado investigando - al respecto así tenemos que Valkeakari ha vigilado a recién nacidos fototratados. Un seguimiento a lo largo - de un estudio, que incluyó exámenes hechos por Pediatra, Oftalmólogo y Psicólogo y completando con un EEG, recordando el número de determinaciones de laboratorio que fueron hechas a la edad de 3 años, en 41 niños cuando recibieron fototerapia durante la primera semana de vida y 42 niños de control de la misma edad, donde no hubo diferencias fundadas en crecimiento, desarrollo, madurez social, neurológicas y oftalmológicas, tampoco se encontraron desórdenes de EEG recordando las determinaciones de laboratorio entre los grupos; poco probable que la fototerapia cause extenso daño cubriendo los ojos (?).

Jirsov hizo un estudio en el que demuestra que la fototerapia estimula la reabsorción intestinal de bilirrubina no conjugada en la circulación enterohepática (8)

Se han señalado cambios en los glóbulos rojos de los lactantes sometidos a fototerapia; incluyen disminución - del potasio, disminución de actividad de adenosintrifosfato

en la membrana celular, y aumento de la hemólisis de los globulos rojos después de la fototerapia in vitro. Sato ha estudiado el efecto de la fototerapia en las proteínas de las membranas del eritrocito en humanos prematuros, y en infantes recién nacidos. Las proteínas de la membrana del eritrocito, de prematuros y de recién nacidos a término fueron analizadas con sodio dodecyl sulfatopolyacrylamida en un disco con electroproteínas antes y después de la fototerapia, por cerca de 21 hrs. de energía radiante de  $7.3 \times 10^3$  (3) erg/cm<sup>2</sup>-sec. No hubieron diferencias cuantitativas o cualitativas en el patrón de las proteínas de la membrana antes y después de la fototerapia en estos infantes (9).

Las deposiciones tienen un contenido acuoso elevado. Bakken dice que la diarrea puede ser secundaria a la influencia negativa de un aumento de bilirrubina no conjugada, existente en la bilis y en el intestino de lactantes tratados con fototerapia, sobre la actividad enzimática de la lactosa que hay en el borde ciliado del intestino. Biopsias intestinales de recién nacidos tratados con fototerapia, que sufrían hiperbilirrubinemia, demostraron ausencia de la actividad de la lactasa y mala tolerancia a la lactosa, demostrando una captación casi nula en relación con recién nacidos normales. Sin embargo, Ebbesen ha hecho controles de tiempo de tránsito intestinal y mala absorción a la lactosa

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

durante la fototerapia, en estudio usando leche cruda de madres de recién nacidos; en 30 recién nacidos con parto peso normal, que sufrieron de complicación de hiperbilirrubinemia, 15 infantes recibieron fototerapia ordinaria y 15 fototerapia intensiva (doble luz azul). Todos los infantes recibieron leches de sus madres o leches de madres de otros recién nacidos de la misma edad. Todos los recién nacidos tuvieron prueba a la tolerancia de la lactosa normales durante la fototerapia. El tiempo de tránsito intestinal fué relativamente corto en los lactantes tratados con fototerapia intensiva en relación a los tratados con fototerapia ordinaria, no se encontraron diferencias significativas en el aumento de glucosa en sangre, o pruebas de tolerancia a la glucosa. Esto concluyendo que la mala absorción a la glucosa no es la causa usual de la reducción del tiempo de tránsito intestinal durante la fototerapia, y tomando en cuenta que todos los recién nacidos del estudio recibieron leches de madres (10)

En otro estudio hecho por el mismo autor con 60 recién nacidos en los cuales en la mitad suprimió la lactosa de la leche y a otros les proporcionó leche con lactosa, utilizando el mismo procedimiento del estudio anteriores con fototerapia ordinaria y fototerapia intensiva, encontrando los mismos resultados y además concluyendo que la mala absorción a la lactosa no es causa usual del

tiempo reducido de tránsito intestinal durante la fototerapia y es más bien una rara complicación de la fototerapia (11)

Desde que Odell y cols. advirtieron que la albúmina fotooxidada presentaba disminución de la capacidad para conjugarse bilirrubina *in vitro*, se ha continuado estudiando este fenómeno. Ebbesen concluye que el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia es reducido en pretérminos con fototerapia (12) Él observó la afinidad entre el suero bilirrubina y las reservas de albúmina para atar la bilirrubina, durante la fototerapia en infantes de pretérmino 34 pretérminos recién nacidos que sufrieron de complicación de hiperbilirrubinemia fueron estudiados, los infantes recibieron ordinaria fototerapia continua durante 48 hrs. y las bilirrubinas no conjugadas decrecieron su concentración significativamente durante el tratamiento. Los cambios en las concentraciones de bilirrubinas en el suero, y cambios en las concentraciones en las reservas de albúmina para atar la bilirrubina fuere estudiado con el método (14 c) MADDS. Encontró que no pierde afinidad la albúmina por la bilirrubina.

También el mismo Ebbesen ha encontrado que durante el tratamiento con fototerapia, ocurre una despreciable disminución de albúmina en el suero, y sus posibles --

causas de esta observación aún son discutidas (3).

Snayder y cols. encontraron que en los recién nacidos ictericos llevados a fototerapia, hay diferencias en la orientación visual donde recuperaban la normalidad a la respuesta visual, después de 2 semanas (14)

Desde que Kopelman y cols. informaron del caso de un niño prematuro con ictericia obstructiva (aumento de la bilirrubina conjugada) que presentó después del tratamiento con fototerapia, acompañado de coloración oscura de la piel (gris pardo) suero y orina. Esta observación hecha también por otros autores ha generado el Síndrome del Niño Bronceado, el cual se ha atribuido a una disfunción hepática. Bal ha descrito los cambios electromicroscópicos y de luz, del tejido hepático en un caso de recién nacido - bronceado. Los exámenes de microscopio de la luz revelaron una colestasis intrahepática de tipo canalicular asociada con una inflamación portal. Los exámenes electro microscópicos mostraron depósitos densos en las células hepáticas y en células de Kaupffer; los canaliculos biliares estaban distendidos. La membrana canalicular severamente destruída. El paciente incluido en el estudio, estuvo libre de cualquier síntoma por 2 años (15). El pronóstico en todos estos casos es bueno con recuperación íntegra

*Otra de las complicaciones que con frecuencia se pueden presentar es la hipertermia (16).*

*Otro efecto catastrófico que se puede presentar durante el uso de la fototerapia es la obstrucción de la vía aérea altas por gasas utilizadas para proteger los ojos (17) (18); aunque ninguno de los casos publicados terminó en la muerte, ésta es posible en centros para criaturas donde no son vigiladas y tratadas intensivamente y de manera continua*

*Otros efectos son eritema cutáneo y el posible daño ocular, el cual se ha demostrado en cerdos neonatos - con lesión retiniana después de 12 a 72 hrs. de exposición a luz fluorescente Y esto puede ser evitado cubriendo los ojos del neonato*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### FENOBARBITAL

Los fundamentos para el uso del fenobarbital en la hiperbilirrubinemia neonatal, los estableció Remmer en el año de 1961, al estudiar el fenómeno de tolerancia - que se presenta, con el uso continuado de los barbitúricos en general. Encontró que el fenobarbital como - ocurre con otras sustancias origina inducción enzimática de diversas vías metabólicas, entre ellas la oxidoreducción, la esterificación, y lo que mayor interés tuvo la glucoronización, al incrementar la concentración de glucuroniltransferasa.

Se han postulado diversos mecanismos por los cuales los inductores estimulan las síntesis de enzimas:

- 1 - Acción directa sobre el DNA, reforzando la síntesis de RNA
- 2.- Acción sobre genes específicos, represores o reguladores.
- 3.- Potencialización en el traslado de RNA mensaje ro a los ribosomas.
- 4.- Represión de los mecanismos de retroalimentación.



Varios sistemas enzimáticos, entre ellos la glucuroniltransferasa de bilirrubina, están situados en el retículo endoplásmico liso del hepatocito. Se ha comprobado que muchos compuestos producen proliferación del retículo endoplásmico y aumentan la actividad enzimática. El fenobarbital es un inductor potente de enzimas microsómicas y se ha comprobado que aumenta la excreción de bilirrubinas en animales neonatos y adultos.

La transferencia de bilirrubina desde el líquido extracelular hacia el citosol hepático está influida por sus gradientes de concentración a través de la membrana celular, y la cantidad de proteínas disponibles denominadas proteínas Y y Z. Estas transportan además de la bilirrubina, varios iones orgánicos que son metabolizados en el hígado. Así pues, la saturación competitiva de estas proteínas portadoras puede disminuir el aclaramiento hepático de bilirrubina. La proteína Y es la principal proteína de transporte para la bilirrubina; suele denominarse ligandina. Está comprobada la inducción de ligandina aumentando su concentración por acción del fenobarbital.

(19)

Su administración disminuyó considerablemente la concentración sérica de bilirrubina en pacientes de síndrome de Crigler-Najjar de tipo II, lo cual sugirió netamente que su acción es inducción del sistema de glucurónido

Es patente que el fenobarbital cuando se administra en dosis suficientes al neonato o a la madre o ambos es eficaz para disminuir los niveles de bilirrubina y así lo demuestra Valaes con estudio sobre los efectos de 100 mg. de fenobarbital a la hora de dormir en la última semana - de embarazo, donde concluye que el fenobarbital prenatal es un método práctico y efectivo y a salvo para disminuir la incidencia de neonatal hiperbilirrubinemia (20).

Vest y cols realizaron un estudio doble ciego para apreciar el efecto del fenobarbital sobre la hiperbilirrubinemia neonatal y comparar la frecuencia con la que fué requerida la exangineotransfusión. Aplicaron inyecciones de fenobarbital o placebo cada 8 hrs. 10 veces en total. La dosis del fenobarbital se determinó con base al peso de los niños al nacer y fué de 1 mg para los de 1,000 gr., 2 para los que pesaron entre 1001 y 1,500 gr., 3 para los que pesaron 1,500 y 2,000 y 5 mg para los que pesaron más de 2,500 gr, de manera que la dosis varió entre 3 y 15 mg.; sólo uno del grupo de 54 niños del grupo tratado necesitó exangineotransfusión, en tanto que 11 de los 60 a los - que se aplicó un placebo tuvieron que ser sujetos a exangineotransfusión. Los niveles de bilirrubina fueron significativamente más altos en el grupo tratado con placebo y esta diferencia fué más notoria en los niños nacidos a término que en los nacidos de pretérmino. Donde concluye que la incidencia de exangineotransfusión fué significa-

tivamente menor en los niños manejados con fenobarbital

Al administrarlo con fines profilácticos a niños, el efecto se advierte en término de 48 hrs , pero sólo es importante a partir del tercero o cuarto días, en tanto que en tratamiento de niños ya icterícos necesita de 4 a 5 días para que haya una disminución importante de las bilirrubinas

Se refiere que los prematuros responden con menos facilidad que los niños de término, que el efecto es menor cuanto mayor es la concentración de bilirrubina

Los cambios que produce el fenobarbital en el retículo endoplásmico liso pudieran tornar a la célula hepática más susceptible a cambios hepatotóxicos. Al aumentar otras enzimas microsómicas quizá apresura el metabolismo de otros fármacos y en consecuencia disminuye su eficacia. También puede modificar el metabolismo de esteroides, y de esta manera el desarrollo sexual y de la conducta ulterior.

Otras complicaciones de su uso, en algunos hijos de epilépticos que ingerían barbitúricos se descubrió disminución grave de factores que dependen de la Vitamina K, que motivó hemorragia en 2 casos. En la descendencia de ratas tratadas con fenobarbital, se advirtió disminución

de crecimiento y aumento de la mortalidad. Las dosis sedantes sistémicas de barbitúricos (200 mg. de secobarbital) administradas a mujeres en trabajo de parto, modifican la capacidad del neonato para mamar de manera eficaz y disminuyen el ingreso lacteo en los primeros días de la vida.

Yeung y cols. en un período de dos años y medio han tratado a un total de 2,500 neonatos ictericos y el efecto secundario más frecuente fué la sedación. No afectó la alimentación y también informan de 6 casos de erupción medicamentosa la cual desapareció al suspender el fármaco. En 3 niños de bajo peso al nacer ocurrieron crisis de apnea, de la cual no se comprobó que hubiera sido causada directamente por el fármaco, pero no se repitió al disminuir la dosis a 4 mg. X Kg. X día. Por desgracia se desconocen aún los efectos a largo plazo.

El fenobarbital no afecta la conjugación de bilirrubina por albúmina in vitro. En niños de peso bajo al nacer es menos eficaz que la fototerapia, y no parece tener objeto cambiar esta modalidades terapéuticas.

La acción del fenobarbital no se circunscribe a aumentar la actividad de la glucuroniltransferasa de bilirrubina en el hígado. También actúa aumentando la captación y excreción hepáticas, y es así como Majd concluye que la -

scintigrafía hepatobiliar con 99 mtc-PIPIDA después de 3 a 7 días con terapia de fenobarbital es una prueba altamente demostrativa para diagnosticar atresia biliar de otras causas de ictericia neonatal (21) (22)

No se considera justificado utilizar el fenobarbital con fines profilácticos en la madre o en el niño dado que la mayoría de los pequeños no muestran hiperbilirrubinemia.

A diferencia de la fototerapia, con la cual cabe esperar disminución de 1 a 2 mg/100 ml. de bilirrubina sérica en un niño icterico sin hemólisis después de 8 a 12 hrs. de exposición, el fenobarbital necesita de 3 días o más para lograr efecto semejante.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### EXANGUINEOTRANSFUSION

*Aunque se habían efectuado exangineotransfusiones en 1921, y la primera para tratar eritroblastosis fetal se practicó en 1925, fué el trabajo de Diamond, quién - describió la técnica para cambiar la sangre por vena umbilical el que tornó al procedimiento lo suficientemente práctico para que tuviera aplicación amplia. Si se consideran el número de vidas salvadas y el potencial de daño cerebral que se impidió, el uso de exangineotransfusiones en todo el mundo indudablemente es uno de los adelantos mayores de la medicina en los 58 años últimos.*

LOS OBJETIVOS DE LA EXANGUINEOTRANSFUSION SON.

*Las exangineotransfusiones están indicadas en 3 circunstancias:*

- 1 - Corregir la anemia rápidamente en niños con ataque grave por hemólisis*
- 2.- Tratar la hiperbilirrubinemia potencial o actual*
- 3 - Eliminar eritrocitos sensibilizados y los anticuerpos*

LAS INDICACIONES DE LA EXANGUINEOTRANSFUSION SON:

- 1 - En los niños de pretérmino cuyo nivel de bilirrubina indirecta es mayor de 18 mg.% en la primera semana de vida.
  
- 2.- En los niños de término con problema de isoinmunización materno fetal (por sistema ABO o Rh) sin otra patología agregada en las que la bilirrubina indirecta alcance un nivel de.
  - Más de 4 mg % de BI en sangre del condón umbilical
  - Más de 6 mg % de BI en las primeras 12 hrs. de vida
  - Más de 10 mg % BI en las primeras 24 hrs. de vida
  - 15 a 19 mg.% en las primeras 48 hrs. de vida.
  - Mayor de 20 mg % en cualquier edad
  
- 3 - Niños a término con ictericia cuya causa no sea isoinmunización materno, fetal, cuando la cifra de bilirrubina indirecta alcance un nivel de:
  - 15 a 19 mg % en las primeras 48 hrs
  - Mayor de 20 mg. a cualquier edad

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

- 4.- Cuando el nivel de bilirrubina indirecta, 8 hrs después de la primera exanguineotrasfusión es igual o mayor de la cifra con la que fué exanguinado originalmente tomando en consideración las cifras basales mencionadas en los incisos 1 y 2
- 5 - Cuando la cifra de bilirrubina indirecta sufra incremento mayor de 0.25 mg % por hora, en niños de pretérmino.
- 6.- Cuando el incremento de bilirrubina indirecta sufra un aumento de 0.50 mg % en los niños de término
- 7.- Todo niño que manifieste signos clínicos de Kernicterus deberá ser exanguinado independientemente de la cifra de bilirrubina indirecta que se cuantifique en ese momento

REBOTE DE BILIRRUBINA E INDICACIONES PARA REPETIR LA EXANGUINEOTRANSFUSION.

La exanguineotransfusión elimina de la circulación eritrocitos y plasma que posee bilirrubina. Además y con mayor importancia, el recambio brinda plasma reciente con



cantidad grande de albúmina sin bilirrubina. En consecuencia, al estar en marcha la exanguineotransfusión, la bilirrubina del espacio extravascular es atraída hacia el plasma; por ello, para el final de un recambio de "dos volúmenes", aunque quedan solamente el 13% de los eritrocitos circulantes originales la bilirrubina sérica aún es 45% de la cifra antes del recambio, lo cual manifiesta patentemente el paso de la bilirrubina hacia la circulación.

El equilibrio entre la bilirrubina extravascular y la plasmática durante el recambio es muy rápido. Inmediatamente después de la exanguineotransfusión, ocurre equilibrio ulterior que aumenta bruscamente la concentración sérica de bilirrubina. Este fenómeno inicial de rebote ha finalizado, en esencia, en unos 30 minutos de la exanguineotransfusión, y la concentración sérica de bilirrubina en este momento suele ser aproximadamente 60% de la que había antes del recambio

En porcentaje importante de los casos que hay aumento ulterior después del rebote inicial, en el cual la concentración sérica de bilirrubina aumenta a cifras semejantes al valor inicial o superiores al mismo, lo cual exige repetir la exanguineotransfusión; este aumento tardío en la bilirrubina sérica corresponde a la suma de bilirrubina neoformada a las reservas corporales que resulta

de recambio rápido de hem que puede continuar a pesar de la exangineotransfusión. Ello puede depender de la catabolia de eritrocitos sensibilizados que se presentan - en forma de embalses antes secuestrados en la médula ósea o el bazo ( y por ello no eliminados en la exangineotransfusión)

En la enfermedad hemolítica, el número de neonatos en que se necesita repetir la exangineotransfusión según las distintas estadísticas varía de 17% a 72%

#### EFFECTOS METABOLICOS DE LA EXANGINEOTRANSFUSION.

A causa del almacenamiento de la sangre y de las soluciones anticuagulantes conservadoras que se utilizan, pueden ocurrir algunos cambios metabólicos durante la exangineotransfusión y después de ella. La sangre ACD tiene concentración plasmática de sodio bastante aumentada; ello, sumada a la concentración alta de glucosa, contribuye a producir hipertonia. Hay aumento de potasio y citrato plasmáticos, la  $pCO_2$  es alta, pero hay cifras bajas de PH, bicarbonato, cloruro y magnesio. El calcio total es normal, pero no se demuestra calcio ionizado.

Sin embargo, la exangineotransfusión produce variaciones mínimas de concentración sérica de sodio, potasio y cloruro.

EFFECTOS DE LA SANGRE ACD:

*Calcio y magnesio séricos. Se ha comprobado que inyecciones intravenosas masivas de sangre obtenida con anticuagulantes de citrato y dextrosa, o de citrato sódico, pueden producir concentración sérica alta de citrato y efectos hemodinámicos y cardiacos intensos. Se ha comprobado que el efecto tóxico del citrato depende exclusivamente de que conjuga al ion calcio, con la disminución resultante en el calcio sérico ionizado*

*Durante la exanguineotransfusión de sangre ACD aumenta el citrato sérico y hay disminución intensa de calcio ionizado y magnesio a causa de conjugación por el citrato. La administración de gluconato de calcio aumenta pasajeramente el nivel de calcio ionizado, pero no impide que continue su descenso al continuar la exanguineotransfusión. El gluconato de calcio aumenta el calcio total, de modo que al finalizar la exanguineotransfusión, la concentración total de calcio es alto, pero el ionizado es bajo. Después del recambio en niños a término y prematuros, el calcio ionizado vuelve rápidamente a cifras normales, lo cual indica que el hígado ha metabolizado el citrato administrado. Pudiéndose encontrar con poca frecuencia la presencia de tetania clínica durante la exanguineotransfusión, administrése o no gluconato de calcio.*

*Glucosa sanguínea:* La concentración alta de glucosa en sangre ACD de aproximadamente 350 mg/100 mm. aumenta - la concentración de azúcar en la sangre del niño, lo que estimula la secreción de insulina, lo que a su vez puede producir hipoglicemia grave después del recambio, por lo que debemos continuar con vigilancia íntima en las primeras horas después de efectuada la exanguineo-transfusión.

*Efectos del ACD sobre el balance ácido básico* Durante los últimos años se ha comprobado, que durante la exanguineotransfusión con sangre ACD tiende haber disminución del PH y el bicarbonato, particularmente cuando se realiza durante las primeras 24 hrs. de vida. En la mayor parte de los casos los cambios son pequeños.

La solución de ACD según se emplea en Estados Unidos de Norteamérica posee 2.2 de citrato trisódico, 0.8 g. de ácido cítrico y 2.45 g. de dextrosa por 100 ml. de solución. Se añaden entre 70 ml. y 75 ml. de esta solución a una unidad de sangre. Por la presencia de ácido cítrico (aproximadamente 9 mEq de ácido en una unidad de - sangre), se emplea bicarbonato como amortiguador y el PH de la sangre al efectuar la obtención disminuye a aproximadamente 7.0 después de ello, el metabolismo constante de - los eritrocitos origina producción de ácido y CO<sub>2</sub>, de

modo que la sangre que tiene 2 a 3 días de extracción, puede tener PH de 6.7 o menos y  $pCO_2$  que exceda de 100 ml. de Hg. La carga de ácido titulable corresponde a 10 mEq por unidad de sangre. Además cuanto mayor es el tiempo de almacenamiento de la sangre, tanto más bajas serán las cifras a las que descienda el PH, aunque gran parte del descenso depende de la  $pCO_2$  muy alta y no a la acumulación de ácidos metabólicos.

No obstante la mayoría de los niños están preparados para enfrentarse a esta атаque al estado ácido básico.

El recambio efectuado muy rápidamente, será peligroso porque hay menos tiempo para que ocurran adaptaciones metabólicas.

Ebbesen estudió 17 infantes recién nacidos que recibieron su primera exanguineotransfusión debida a hiperbilirrubinemia por ictericia hemolítica, siendo estas llevadas a cabo con sangre citrada fresca. Durante la exanguineotransfusión se notó un aumento de albúmina en el suero ligada a bilirrubina, siguiendo una pequeña disminución después de la exanguineotransfusión. Se apreció también una caída drástica de la toxicidad del suero de la bilirrubina, seguida por un ligero aumento después de la exanguineotransfusión. El citrato no interfirió en la ligadura de la albúmina con la bilirrubina, por lo

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

tanto la exangineotransfusión llevada a cabo con sangre con citrato fresca, reduce efectivamente el riesgo de encefalopatía por bilirrubina (23)

#### SANGRE HEPARINIZADA:

Al emplear sangre heparinizada no ocurren modificaciones importantes en calcio ionizado, balance acidobásico, ni concentración de glucosa en sangre. Sin embargo como - respuesta a la heparina hay un aumento importante de ácidos grasos no esterificados. Estos ácidos tienen la capacidad para conjugarse a la albúmina en sitios que no establecen competencia con la bilirrubina.

La sangre heparinizada afectará, claro está, el estado de coagulación del neonato. En términos generales, cuando se han efectuado estudios en la coagulación, el tiempo de tromboplastina parcial, y el tiempo de trombina han vuelto a valores basales en término de 4 a 6 hrs del recambio, lo que indica que se ha metabolizado la heparina. Sin embargo, en niños muy enfermos o que presentan eritroblastosis grave en quienes el metabolismo de la heparina puede estar alterado como consecuencia de trastorno de la función hepática, quizá se necesite tiempo mucho más largo para que el estado de coagulación vuelva a los niveles previos al recambio. En la eritroblastosis grave el problema se complica adicionalmente porque estos niños pueden tener

trastornos de la homeostasia a causa de la disminución de los factores de coagulación que dependen del hígado, trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada (CID). A menos que haya coagulación intravascular diseminada, la heparinización (que además, puede modificar perjudicando la función plaquetaria) es potencialmente peligrosa y es importante administrar protamina. Por desgracia rara vez pueden efectuarse estudios de coagulación con rapidez suficiente para orientar al clínico que está a punto de efectuar exanguineotransfusión de urgencia en estos pequeños

Por estos motivos, se ha aconsejado utilizar sulfato de protamina para neutralizar la heparina; 1 mg de protamina antagoniza aproximadamente 1 mg de heparina, sin embargo, es difícil calcular la dosis que debe emplearse después de la exanguineotransfusión, pues durante esa parte de la heparina administrada habrá sido metabolizada o eliminada y es importante evitar el exceso de protamina, que tiene capacidad anticoagulante en sí. En consecuencia, un término medio razonable es administrar protamina suficiente para neutralizar aproximadamente 50 por 100 de la heparina en la sangre que queda en el niño después del intercambio

El estado de coagulación de los niños a quienes se practica exanguineotransfusión con sangre heparinizada, debe ser valorado 4 hrs después de practicada ésta

EFFECTOS DE LA EXANGUINEOTRANSFUSION SOBRE LA AFINIDAD DE LA HEMOGLOBINA POR OXIGENO:

La posición de la curva de disociación de la oxihemoglobina regirá cuanto oxígeno se conjugue con la hemoglobina a una PO<sub>2</sub> determinada. Ello a su vez influye en el volumen de oxígeno que llega a los tejidos.

La sangre almacenada presenta afinidad por el oxígeno, de manera que al efectuar exanguineotransfusión con sangre que tiene 5 días de extracción hay disminución pasajera de la capacidad del niño para suministrar oxígeno a los tejidos. Por otra parte la sangre reciente del adulto produce desplazamiento de la curva de disociación a la derecha, lo cual aumenta el suministro de oxígeno a los tejidos. En niños hipóxicos muy enfermos, la exanguineotransfusión con sangre almacenada teóricamente sería perjudicial, en tanto que la sangre reciente puede ser beneficiosa, particularmente en niños con enfermedad de membrana hialina que parecen tener dificultad para liberar el oxígeno de la hemoglobina y cederlo a los tejidos.

EFICACIA DE LA EXANGUINEOTRANSFUSION.

Este aspecto ha sido estudiado minuciosamente por Valaes quien descubrió la relación directa entre la masa de bilirrubina eliminada y el volumen de la exanguineotransfusión.



*El valor más crítico fué el volúmen de plasma que se recambió; en términos de eliminación de bilirrubina fué más conveniente con valor de hematocrito de aproximadamente 40 por 100*

*La rapidez de recambio tiene poco efecto sobre la cantidad eliminada de bilirrubina. Ello depende de que, la exanguineotransfusión, ocurre equilibrio practicamente instantáneo entre el espacio extravascular y el plasma, dicho de otra manera, la concentración extravascular de bilirrubina disminuye con la misma rapidez que la concentración plasmática de bilirrubina y no puede modificarse por la rapidez del recambio. Claro está, que si el procedimiento se interrumpe durante cierto tiempo, llega al plasma bilirrubina extravascular desde el embalse de equilibrio más lento (el rebote post trasfusional), pero la cantidad adicional eliminada a consecuencia de lo anterior probablemente no merezca el riesgo adicional de alargar el procedimiento.*

*El volúmen de alicuotas de sangre que se recambian no tiene efecto importante sobre la eficacia. En consecuencia el recambio en incrementos de 5 a 10 ml. es tan eficaz para fines prácticos como utilizar recambios de 20 ml. Pero hoy que tomar en cuenta que los incrementos menores significan menor esfuerzo para los mecanismos cardiovasculares de adaptación del niño, al igual*

que el recambio más lento.

#### EMPLEO DE LA ALBUMINA PARA ELIMINAR LA BILIRRUBINA:

Varios investigadores han comprobado que la administración de albúmina antes de la exangineotransfusión o durante la misma aumentará la cantidad de bilirrubina que se elimina por el procedimiento

La albúmina debe administrarse en forma de albúmina al 25 por 100 pobre en sal, en dosis de 1 g/Kg. una o dos horas antes de la exangineotransfusión. El efecto de la albúmina es aumentar el movimiento de bilirrubina del espacio extravascular hacia el compartimiento vascular, y de esta manera aumentar la eficacia de la exangineotransfusión al propio tiempo que se expande el volumen de plasma. Siendo los datos más recientes que esta expansión del volumen es básicamente de donde resulta la mayor eficacia y no de un aumento de fijación de bilirrubina a la albúmina (24).

La albúmina está indicada en exangineotransfusión para hiperbilirrubinemia, o en exangineotransfusión de repetición en enfermedad hemolítica. No suele estar indicada para primera exangineotransfusión en enfermedad hemolítica, que suele efectuarse con el fin de corregir concentración baja de hemoglobina y eliminar eritrocitos

*sensibilizados y anticuerpos*

*En algunos neonatos sobre todo los prematuros enfermos, la administración lenta por vía intravenosa de albúmina al 25 por 100 pobre en sal, en dosis de 1 g X Kg. de peso corporal puede ser útil para disminuir el peligro del efecto tóxico de la bilirrubina, aunque ésta dosis de albúmina sólo aumentará la albúmina sérica en aproximadamente 0.4 g/100 ml . Por lo tanto la albúmina no debe utilizarse en lactantes que presentan anemia grave o en insuficiencia cardíaca congestiva.*

**RESUMEN DE TECNICA DE EXANGUINEOTRANSFUSION:**

*No hay ventaja alguna al efectuar rápidamente la exanguineotransfusión, pero por otra parte, no debe ser excesivamente duradera. Es patente que hay un factor cronológico en la respuesta metabólica de la economía a la carga de ácido y citrato de la sangre ACD. En consecuencia, cuando se efectúa exanguineotransfusión en neonatos muy pequeños o muy enfermos deberá hacerse muy lentamente. En general, un término medio lógico es una hora para recambio de dos volúmenes, y ello se ajusta automáticamente para el peso corporal y el volumen recambiado lo cual permite menor rapidez de recambio para los niños más pequeños.*

**MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN LA EXANGUINEOTRANSFUSION:**

*La exanguineotransfusión entraña peligro neto de mortalidad y morbilidad. Sin embargo, si se tiene cuidado de eliminar los riesgos conocidos la mortalidad inmediata concomitante con el procedimiento mismo debe ser bastante inferior al 1 por 100.*

*COMPLICACIONES POTENCIALES DE LA EXANGUINEOTRANSFUSION:*

<i>VASCULAR</i>	<i>Embolia gaseosa o por coágulo, trombosis o infarto de colón.</i>
<i>CARDIACAS</i>	<i>Arritmia, sobrecarga, paro.</i>
<i>METABOLICAS</i>	<i>Hiperkalemia, hipernatremia Hipocalcemia, hipomagnesemia. Hipoglicemia y acidosis</i>
<i>CUAGULACION</i>	<i>Sobreheparinización. Trombocitopenia.</i>
<i>INFECCIONES</i>	<i>Bacteremia, hepatitis sérica paludismo</i>

*Dentro de las complicaciones vasculares también se puede mencionar, que las fluctuaciones de la presión arterial pueden modificar el retorno venoso al corazón y el volumen de sangre circulante, con lo cual disminuye el riesgo de órganos vitales (25)*

Estas complicaciones pueden predisponer a cambios de presión intracraneal (26). Milligan ha encontrado que un incremento en la presión arterial puede precipitar hemorragias intraventriculares, como lo demuestra en estudio de 5 enfermos recién nacidos que requirieron exanguineotransfusión, y los cuales durante la misma se acompañaron de notables incrementos en el flujo sanguíneo cerebral, estos incrementos implican un fracaso de la autorregulación de la presión. Cuatro de estos infantes tuvieron una hemorragia intraventricular fatal después de 12 hrs de observación del cambio del flujo (27).

Otra de las complicaciones que pueden predisponer los cambios de presión a nivel del tubo digestivo es la enterocolitis necrotizante.

Dentro de las complicaciones de coagulación en lo referente a las trombocitopenias Jasso-Gutiérrez y cols han visto los efectos de la exanguineotransfusión en las cuentas plaquetarias, encontrando que cuando la trombocitopenia ocurre después de las 24 hrs. de practicada la exanguineotransfusión puede deberse a septicemia. Ellos estudiaron 42 neonatos con hiperbilirrubinemia con incompatibilidad ABO. Las plaquetas fueron cuantificadas a la mitad e inmediatamente después del procedimiento de exanguineotransfusión, así como cuantificaciones de - -

plaquetas a las 8, 16, 24, 48 y 72 hrs. Se encontró que los niveles de plaquetas en la sangre del donador y en el paciente no estaban por abajo de 100,000 mm<sup>3</sup> (trombocitopenia). A la mitad de la exangineotransfusión y en su conclusión así como a las 8 y 16 hrs después, se observó una disminución de los niveles de plaquetas. Después de las 24 hrs., se observó un aumento que alcanzó los niveles básicos de antes de la exangineotransfusión después de 72 hrs (28)

Otro efecto para determinar si la exangineotransfusión modifica el promedio de eliminación de Gentamicina Fuquay hizo cuantificaciones para medir la concentración de la droga antes, durante y posterior a la exangineotransfusión, estudiando recién nacidos que estaban manejados con este medicamento. Y concluyo que la exangineotransfusión aumenta significativamente el promedio de eliminación de gentamicina. La disminución producida por el procedimiento puede resultar en concentraciones sub-terapéuticas, tomando en cuenta que los valores iniciales eran eficaces (29).

Otras complicaciones que se han reportado es un caso de un recién nacido con muerte por reacción de rechazo al injerto. La paciente fue una niña de término recién nacida (grupo sanguíneo B, Rh+, prueba de coombs positiva) - quien recibió una unidad del grupo O, Rh (-), siendo exan

guinada con sangre de un donador mujer sin relación alguna con ella. En el octavo día dió señales de enfermedad aguda de rechazo de injerto (sangre donada) Fué manejada con globulina antitímocítica y altas dosis de dexametasona, a pesar de lo cual la reacción de rechazo contra injerto aumentó resultando anemia aplástica. Se le transplantó médula osea de un hermano quien era Hi-Fi-Fi, B idéntico, y que probablemente también compatible en el Lo cus D Le fué administrada una dosis total de ciclofosfá mida de 200 mg/Kg durante por lo menos 4 días siguientes al transplante. Todas las señales de rechazo al injerto se resolvieron con el tratamiento de ciclofosfamida y la reconstrucción hematológica fué evidente 14 días después del transplante.

Dos semanas después presenta nueva reacción de rechazo de injerto y volviendo a presentar anemia aplástica. El infante murió el día 80. La autopsia demostró una Candi diasis diseminada, Infección diseminada de Citomegalovirus Displasia Tfímica, médula osea hipoplásica y otros cambios histopatológicos. La persistencia de células femeninas en la sangre y en médula osea y la destrucción de la médula reconstruída indica que la transfusión original fué incompatible al injerto derivado y no fué eliminado hasta que ultimamente rechazó el injerto medular histocompatible - (30).

*Otras complicaciones que se mencionan a nivel inmunológico en la exangineotransfusión aumentó de la síntesis de inmunoglobulina M (IgM), supresión de la producción de IgG - en el lactante durante un año, y la IgA por breve tiempo.*

*Zolt refiere que durante la exangineotransfusión la se creción de cortisol es episódica (31).*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



CONCLUSIONES:

*Fototerapia: Es actualmente un método muy difundido para el manejo de la hiperbilirrubinemia, sin embargo no debe emplearse de manera sistemática y rutinaria en medio relativamente poco vigilado. Ahora sabemos que también se pueden utilizar luz no fluorescente (halógeno tuxtano) y que tiene los mismos efectos terapéuticos.*

*Es posible optimizar aún más el resultado de la fototerapia, administrando rivo flavina a los recién nacidos sometidos a este procedimiento, cuidando que los niveles de oxígeno arterial se encuentren dentro de límites fisiológicos sin caer en hiperoxemia o hipoxemia ya que cualquiera de estos 2 efectos disminuyen la acción de la fototerapia.*

*Hoy la seguridad de que en los niños sometidos a fototerapia por espacio de 72 hrs no hay efecto sobre la función hepática. Hasta el momento se sigue comprobando como efecto secundario de la fototerapia el aumento de las pérdidas insensibles.*

*Hasta el momento no ha sido comprobado en humanos efecto sobre crecimiento y desarrollo, y a nivel de madurez social, neurológico y oftalmológico no se encuentran diferencias con otros niños.*

La fototerapia aumenta la circulación enterohepática de la bilirrubina indirecta. A nivel de los eritrocitos no hay diferencias cualitativas o cuantitativas en el patrón de las proteínas de la membrana del eritrocito, y por lo tanto no produce hemólisis como antes se pensaba.

En cuanto a las evacuaciones en los niños sometidos a fototerapia son diarréicas, en algunas ocasiones, y actualmente se ha demostrado que no hay intolerancia a disacáridos y que cuando se presenta es una rara complicación, comprobando que el tiempo de tránsito intestinal está disminuido.

Sabemos que durante el tratamiento con fototerapia ocurre una disminución mínima de la albúmina en el suero, sin saber hasta el momento su causa. La albúmina en pacientes sometidos a fototerapia no pierde afinidad por la bilirrubinemia y por lo tanto el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia no existe. Los recién nacidos sometidos a fototerapia pueden presentar síndrome del niño bronceado del cual el pronóstico en todos los casos es bueno, también pueden presentar hipertermia, obstrucción de las vías respiratorias superiores por gasas para proteger los ojos, eritema cutáneo

No debe utilizarse para combatir pequeñas elevaciones de bilirrubina en recién nacidos, por lo demás sanos. Antes de

*iniciar su empleo es necesario tener diagnóstico de la causa que provoca hiperbilirrubinemia.*

*Los niños que requieren de fototerapia necesitan cuidados especiales donde exista personal capacitado para llevar un control adecuado de este muy valioso método terapéutico. Los peligros que antes señalamos aumentan por los riesgos de infección nosocomial y separación de los padres de los recién nacidos.*

CONCLUSIONES.

*Fenobarbital.* Tenemos que en cuanto a esta terapéutica en los últimos años ha habido una declinación importante en su investigación, y seguramente relacionadas con los pocos conocimientos de sus acciones. De ninguna manera a pesar de los resultados negativos obtenidos por algunos autores se debe subestimar la administración del fenobarbital, tomando en consideración que disminuye efectivamente la frecuencia de exanguineotransfusión, y de kernicterus, o cuando menos la cantidad de recambios hemáticos, en casos de incompatibilidad a sistema ABO, en deficiencias de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, en cefalohematomas y en hiperbilirrubinemia idiopática. Se sabe más de las limitaciones del fenobarbital que de sus indicaciones formales por lo que a continuación mencionaremos en los casos que no debemos usarlo de primera intención.

- 1.- No existe estudio a largo plazo que permita usar con seguridad el fenobarbital, antes del nacimiento
- 2.- No existe indicación para usar el fenobarbital en prematuros en quienes el efecto es escaso o nulo.
- 3 - No se justifica el empleo del fenobarbital con cifras de bilirrubina de 20 mg o más y de ninguna manera sustituye el empleo de exanguineotransfusión, en pacientes con hemólisis activa candidatos a esa medida

4.- No se justifica su empleo en ausencia de glucuronil transferasa como en el caso del síndrome de Crigler Najjar tipo I

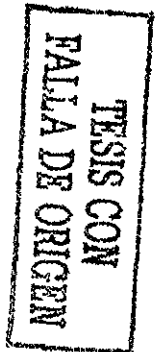
Es necesario continuar también investigaciones sobre sus efectos en gonadas, testicular, adrenal, efectos sobre el crecimiento y desarrollo, etc. Con lo que vemos es poco lo que sabemos aún del fenobarbital y por lo tanto es un campo de investigación abierta hacia el futuro.

CONCLUSIONES:

*Exanguineotransfusión:* Hasta el momento no existe método terapéutico que supere a la exanguineotransfusión en el manejo de la hiperbilirrubinemia siendo el más eficaz, para conservar la bilirrubina sérica por debajo de 20 mg. por dl. y con ello evitar la presencia de Kernicterus.

Los criterios clínicos para la indicación de la exanguineotransfusión siguen siendo los mismos delineados por Odell en el año de 1962

El rebote después de practicar una exanguineotransfusión se presenta en esencia a los 30 minutos después de practicada y la concentración sérica de bilirrubina suele ser aproximadamente 60% de la que había antes del recambio. Cuando existe aumento ulterior después del rebote inicial, ello puede depender de catabolia de eritrocitos sensibilizados, que se presentan en forma de embalses antes secuestrados en médula osea y en bazo (por ello no eliminados en la exanguineotransfusión).



Hasta el momento la sangre que se recomienda es la ACD y debido a los anticuagulantes conservadores que se utilizan, pueden tener efectos metabólicos durante la exanguineotransfusión o después de ella. Estos son: la sangre ACD tiene concentración de sodio alta, la glucosa también alta, produciendo hipertonia con aumento de potasio

*citrato en el plasma, la PCO2 alta, hay cifras bajas de Ph, Bicarbonato, cloruro y magnesio. El calcio total es normal pero no se demuestra Ca ionizado. Sin embargo, - durante la exanguineotransfusión las variaciones de sodio, potasio y cloro son mínimas.*

*La sangre que se ha de usar en la exanguineotransfusión ha de ser lo más fresca posible ya que cuando se usa sangre de 2 a 3 días de extracción; al efectuar la obtención disminuye el Ph de la sangre de 7.0 a 6.7, después de ello el metabolismo constante de los eritrocitos origina producción de ácidos y CO2 pudiendo este último llegar a 100 ml. de Hg de presión, siendo esta última el principal responsable del descenso del Ph y no la acumulación de ácidos metabólicos. En relación con la sangre almacenada hay una disminución importante de su afinidad por el oxígeno, modificando en el recién nacido la capacidad para suministrar oxígeno en los tejidos. En niños hipóxicos muy enfermos la exanguineotransfusión con sangre almacenada teóricamente sería perjudicial, en tanto que la sangre fresca le brindará un beneficio. Por otra parte la vitalidad de las plaquetas es relativamente pobre, por lo que la transfusión de sangre recolectada varios días antes induce trombocitopenia.*

*La sangre heparinizada puede transtornar los mecanismos de coagulación, pudiendo producir graves hemorragias*

por prolongación del tiempo de cuagulación sanguínea. Además, en estos casos cuando se utiliza este tipo de sangre, es recomendada la aplicación de sulfato de protamina para neutralizar la heparina: 1 mg de protamina antagoniza a 1 mg de heparina. Un término medio razonable es administrar protamina suficiente para neutralizar aproximadamente 50% de la heparina en la sangre que queda en el niño después del recambio.

Otro inconveniente es que debe ser valorado el estado de cuagulación de los niños a quienes se practica exanguineotransfusión 4 hrs. después de practicada ésta.

Se ha demostrado que en el empleo de la albúmina para eliminar bilirrubina, el efecto resulta básicamente de la expansión del volumen y no de un aumento de la fijación de la bilirrubina a la albúmina.

En la técnica de la exanguineotransfusión se recomienda un término de una hora para practicar recambio de 2 volúmenes.

La exanguineotransfusión entraña peligro neto de morbilidad y mortalidad, sin embargo si se tiene un cabal conocimiento de la técnica y de los riesgos, la mortalidad debe ser bastante inferior al 1 por 100.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



*En cuanto a sus complicaciones a últimas fechas se han descrito aparte de las ya existentes, otras como son que las variaciones en la presión arterial puede disminuir la irrigación en órganos vitales a nivel de tubo digestivo y provocar enterocolitis necrotizante, y a nivel cerebral el cambio de flujo de la presión puede predisponer a hemorragia intraventriculares.*

*Se han descrito también rechazo al injerto (sangre administrada durante la exanguineotransfusión), aumento de síntesis de IgM, supresión de IgG, e IgA Así como secreción de cortisol plasmático episódica.*

## REFERENCIAS:

- 1 - Warshaw JB; Gagliardi J; Patel A  
A comparison of fluorescent and nonfluorescent light sources for phototherapy.  
*Pediatrics* 1980 Apr.; 65 (4). 795-8
- 2.- Speeck, W T., and Rosenkrany, H.S.  
Intracellular deoxyribonucleic acid modifying activity of phototherapy lights  
*Pediat. Res* , 10 553, 1976
- 3 - Hovi L; Hekali R; Siimes MA  
Evidence of riboflavin depletion in breast-fed newborns and its further acceleration during treatment of hyperbilirubinemia by phototherapy  
*Acta Paediatr Scand* 1979 Jul; 68 (4): 567-70
- 4 - Tan KL; Jacob E; Chua KS; Woon Ky  
Phototherapy and neonatal liver function  
*Biol neonate* 1979; 36 (3-4): 128-32
- 5.- Engle WD; Baumgart S; Schwartz JG; Fox WW, Polin RA  
Insensible Water loss in the critically ill neonate. Combined effect of radiant-warmer power and phototherapy  
*Am J Dis Child* 1981 Jun ; 135 (6): 516-20
- 6.- Cohen AN; Ostrow JD.  
New concepts in phototherapy; photoisomerization of bilirubin IX alpha and potential toxic effects of light.  
*Pediatrics* 1980 Apr ; 65 (4): 740-50
- 7.- Valkeakari T; Anttolainen I; Aurekoski H; Bj. orkavist  
Follow-up study of phototreated fullterm newborns.  
*Acta Paediatr Scand* 1981 Jan ; 70 (1): 21-5

8.- Jirsov: a V; Hodr R.  
*Phototherapy; the cause of increased enterohepatic circulation bilirubin in newborn infants?*  
*Biol Neonate* 1979; 36 (3-4): 145-7

9 - Sato H; Kashiwamata S; Kuroyanagi M; Yamasaki Y.  
*Effecto of phototherapy on erythrocyte membrans - proteins of full-term and premature human newborn infants.*  
*Acta paediatr Scand* 1981; 70 (3). 409-12

10 - Ebbesen F; Edelsten D; Hertel J  
*Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy.*  
*Acta Paediatr Scand* 1980 Jan.: 69 (1): 69-71.

11.- Ebbesen F; Edelsten D; Hertel J.  
*Gut transit time and lactose malabsorption during phototherapy*  
*Acta Paediatr Scand* 1980 Jan.: 69 (1): 65-8.

12 - Ebbesen F.  
*The relationship between serum bilirubin and reserve albumin for binding of bilirubin during phototherapy of preterm infants*  
*Acta Paediatr Scand* 1981; 70 (3); 405-7

13.- Ebbesen F; Jacpbsen J.  
*Bilirubin-albumin binding affinity and serum albumin*  
*Eur J. Pediatr* 1980 Sep.: 134 (3); 261-3

14.- Telzrow RW; Snyder DM; Tronic E; Als H; Brazelton TB  
*The behavior of jaundiced infants undergoing phototherapy.*  
*Dev. Med. Child Neurol* 1980 Jun.: 22 (3): 317-26

53

15.- Bal: aze M; M; ark Z; Luk: aze Vf; Bir: o E.  
*Light and electron microscopic studies of the  
liver in "bronze baby": syndrome.*  
*Pathol Res Fract 1981 Jul; 172 (1-2): 196-204*

16 - Smales, O.R.C.:  
*Effect of phototherapy on thermal environment of  
the newborn*  
*Arch Dis Child; 53: 172, 1978.*

17.- Harris F. and Smith, C.S.:  
*More on apnea resulting from obstruction of nares  
by an eye shield*  
*J. Pediatr., 90: 995, 1977.*

18.- Kang, H and Mazzi, E.  
*Apnea resulting from obstruction of the nares by  
an eye shield.*  
*J Pediatr, 89. 652, 1976*

19.- Thomas, C R.:  
*Routine Phenobarbital for prevention of neonatal  
hyperbilirrubinemia.*  
*Obset Gynecol, 47: 304, 1976*

20.- Valeas T; Kipouros K; Petmezaki S; Solman M; Doxiadis  
S A.  
*Effetiveness and safety of prenatal phenobarbital for  
the prevention of neonatgl jaundice.*  
*Pediatr Res 1980 Aug; 14 (8) 947-52*

21.- Majd M; Reba RC; Altman RP.  
*Effect of phenobarbital on 99 mTc-IDA scintigraphy in  
the evaluation of neonatal jaundice.*  
*Semin Nucl Med 1981 Jul; 11 (3): 194-204*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

54

- 22.- Majd M; Reba RC; Altman RP.  
*Hepatobiliary Scintigraphy with 99 mTc- Pিপida in the Evaluation of Neonatal Jaundice*  
*Pediatrics* 1981 Jan; 67 (1): 140-5.
- 23.- Ebbesen F.  
*Effect of exchange transfusion on serum reserve - albumin for binding of bilirubin and index of serum bilirubin toxicity.*  
*Acta Paediatr Scand* 1981 Sep; 70 (5): 643-8
- 24 - Chang, G , and Shiff, D : *Variance in albumin loading in exchange transfusion J.*  
*Pediatr.*, 88: 609, 1976
- 25.- Aranda, J V., and Sweet, A Y.: *Alterations in Blood Pressure during exchange transfusion.*  
*Arch. Dis Child*, 52: 545, 1977
- 26.- Bada, H. S Chua, C. Salmon, J H., et al  
*Changes in intracranial Pressure during exchange - transfusion.*  
*J. Paediatr.*, 94: 129, 1979
- 27.- Milligan DW  
*Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants.*  
*Lancet* 1980 Apr. 26; (8174): 896-8
- 28.- Jasso-Gutiérrez L; Rizo-Hernández A; de la Rosa L.  
*Effects of exchange transfusion on platelet counts.*  
*Arch Invest Me (Mex)* 1981; 12 (3): 297-306
- 29 - Fuguay D. Koup J. Epstein Mf, Smith AL.  
*Effect of exchange transfusion on serum gentamicin concentrations*  
*Dev Pharmacol Ther* 1981; 3 (4): 214-21

55

- 30.- Lauer BA, Githens Jh, Hayward Ar; Conrad PD;  
Yanagihara RT; Tubergen DG  
*Probable graft-vs-graft reaction in an infant after  
exchange transfusion and narrow transplantation*  
*Pediatrics 1982 Jul; 70 (1) 43-7.*
- 31 - Zolt' an E; S: olyom J  
*Oscillations in plasma cortisol levels of newborns  
during exchange transfusion*  
*Endokrinologie 1980; 75 (3) 335-40*