



11217
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

286

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

NEUROPROTECCIÓN CEREBRAL FETAL A BASE DE
FENOBARBITAL Y VITAMINA K, PARA DISMINUIR LA
INCIDENCIA DE HEMORRAGIA INTRAPERIVENTRICULAR
EN PRODUCTOS DE 28 A 34 SEMANAS DE GESTACIÓN

T E S I S

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
REGISTRO CENTRALIZADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

P R E S E N T A

DRA. MARÍA CRISTINA VILLOBOS BARRIGA



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2002

REGISTRACION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



DR. GUILLERMO OROPEZA RECHY
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



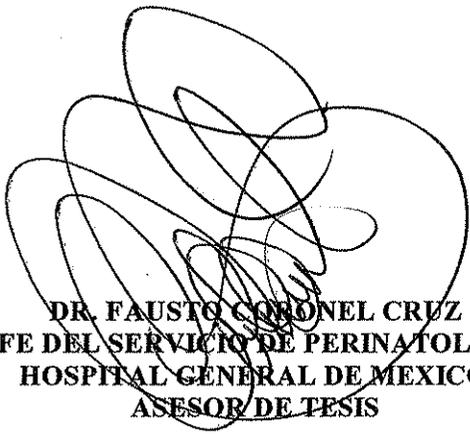
DR. GREGORIO MAGAÑA CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: MARIA CRISTINA
VILLACOBOS BARRIGA

FECHA: 11.10.2002

FIRMA: Villacobos



DR. FAUSTO CORONEL CRUZ
JEFE DEL SERVICIO DE PERINATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIAS

PARA MIS PADRES POR HACER QUE YO ESTE AQUÍ Y QUE EN CADA INSTANTE DE SU VIDA SIEMPRE ME DEMOSTRARON SU AMOR Y SU SABIDURÍA

PARA MI ESPOSO POR SER LA RAZON DE MI EXISTIR Y CRECER SIEMPRE Y PARA SIEMPRE JUNTOS. TE AMO

BOLO GRACIAS POR TODO EL APOYO

YAYIS, GABRI, TAVILLO, ROY ESTO ESTA HECHO GRACIAS A SU AYUDA. LOS QUIERO MUCHO

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVO	2
MARCO TEORICO	3
GENERALIDADES DE LOS FÁRMACOS	12
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
VARIABLES POR ANALIZAR	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIÓN	28
ANEXOS	30
BIBLIOGRAFÍA	35

INTRODUCCION

La hemorragia intraperiventricular es una de las complicaciones neonatales que se presenta en los niños prematuros y/o que pesan menos de 1500 gramos. Las complicaciones graves aparecen en el 10 al 50% de los casos. En función de la importancia de la hemorragia cerebral, pueden aparecer secuelas psicomotoras, neurológicas de diversos grados que llegan a producir discapacidades importantes o que incluso en ocasiones llevan a la muerte del recién nacido.

El mecanismo patogénico preciso no es conocido totalmente. Muchos fenómenos parecen contribuir a su presentación: la fragilidad de los vasos cerebrales, la disminución de la resistencia vascular (secundaria a la hipoxia), los problemas de coagulación y las modificaciones de las autorregulación cerebral (responsables de hipertensión).

El fenobarbital es un antoconvulsivante que tiene la función de disminuir el flujo cerebral, principalmente en el curso de las variaciones rápidas de la presión arterial, sin modificar el sistema de autorregulación cerebral normal, que actúa elevando la resistencia vascular cerebral. Existen otros mecanismos de acción como la disminución de la liberación de catecolaminas, que por su efecto antioxidante, contribuye a mantener la integridad de las membranas endoteliales. El uso de este fármaco es múltiple, en el presente estudio lo utilizamos en pacientes con amenaza de parto pretérmino de las 28 a las 34 semanas de gestación, además cuando existe hipertensión debida al embarazo produce un efecto protector para evitar la presencia de crisis convulsivas. Su eficacia ha sido evaluada principalmente en los neonatos para el tratamiento de la hemorragia intraperiventricular. En el presente estudio trata de valorar cuál es su efecto con la administración materna de dicho fármaco, para disminuir la incidencia de la hemorragia intraperiventricular en los neonatos.

La vitamina K es utilizada en los recién nacidos para aumentar la actividad de los factores vitamina K dependiente, los cuales son el II, VII, IX y X, en la prevención de la enfermedad hemorrágica del recién nacido. La vitamina K atraviesa con dificultad la barrera placentaria. Existen diversos tipos de vitamina K los cuales con la Filoquinona (K1), Menaquinona (K2), Menadiona (K3) y Difosfonato sódico de Medaniona (K4), en este estudio se utilizadala Filoquinona o vitamina K 1. Además de la administración materna de la vitamina K, al momento del nacimiento se aplica al neonato, en la administración al neonato su acción inicia alrededor de 4 a 6 horas posterior a su aplicación, con la finalidad de fomentar la síntesis hepática de los factores de coagulación.

JUSTIFICACIÓN

Por medio del presente estudio, se trata de determinar la utilidad del Fenobarbital junto con la Vitamina K, para disminuir la incidencia de Hemorragia Intraperiventricular en productos prematuros, de 28 a 34 semanas de gestación. Diversos estudios muestran que existe disminución en la severidad de la Hemorragia Intraperiventricular, mientras que otros no encuentran diferencias significativas entre los grupos tratados y el control.

OBJETIVO

Demostrar la utilidad de la terapia combinada a base de Fenobarbital y Vitamina K para disminuir la incidencia y severidad de la Hemorragia Intraperiventricular en productos prematuros.

JUSTIFICACIÓN

Por medio del presente estudio, se trata de determinar la utilidad del Fenobarbital junto con la Vitamina K, para disminuir la incidencia de Hemorragia Intraperiventricular en productos prematuros, de 28 a 34 semanas de gestación. Diversos estudios muestran que existe disminución en la severidad de la Hemorragia Intraperiventricular, mientras que otros no encuentran diferencias significativas entre los grupos tratados y el control.

OBJETIVO

Demostrar la utilidad de la terapia combinada a base de Fenobarbital y Vitamina K para disminuir la incidencia y severidad de la Hemorragia Intraperiventricular en productos prematuros.

MARCO TEORICO

HEMORRAGIA INTRAPERIVENTRICULAR.

La hemorragia intraventricular – periventricular es una de las patologías más comunes de daño cerebral perinatal agudo, que se encuentra en el período neonatal y es la mayor causa de muerte en neonatos prematuros. En los años 70's se catalogo como una lesión invariablemente fatal y que la escasa sobrevivencia que presentaba una invalidez neuromotora severa.

El desarrollo y la aplicación clínica de técnicas de imagen de cráneo no invasiva, específicamente la ultrasonografía, drásticamente cambio la perspectiva previa. Esto ahora es evidente ya que el 25 al 30% de todos los neonatos con peso bajo al nacimiento quiénes son atendidos en terapia intensiva neonatal del tercer nivel han presentado hemorragia intraventricular – periventricular y la mayoría están libres de secuelas neurológicas y del desarrollo.

Por otra parte con el uso clínico de técnicas de imagen de cráneo no invasivas, las investigaciones han sido capaces de describir la extensión de la hemorragia, sitio e incidencia, la presencia y el grado de dilatación ventricular y las secuelas de patología neurológica.

La hemorragia intraventricular – periventricular es esencialmente una patología de neonatos pretérmino, aunque se llega a presentar en un muy bajo porcentaje en productos de término. En la década de los 70's y al inicio de los 80's la frecuencia reportada en neonatos con peso menor de 1500 grs al nacimiento y menores de 35 semanas de gestación era del 34% al 49%. Los estudios más recientes indican una gran variación en la frecuencia y la verdadera incidencia no se conoce ya que no se cuenta con reportes epidemiológicos confiables.(14)

Existe una relación entre la edad gestacional y la hemorragia intraventricular – periventricular; Con mayor inmadurez neonatal, en menores de 28 semanas de gestación tienen aproximadamente tres veces mayor posibilidad de presentarla que el los neonatos de 28 a 31 semanas de gestación.

La hemorragia ocurre más frecuente dentro de las dos primeros días postnatales y virtualmente todas ocurren dentro de la primera semana de vida. Los neonatos prematuros que murieron en el primer día de vida, la frecuencia de hemorragia intraperiventricular fue del 50%, tomando en cuenta que los infantes que sobrevivieron el período neonatal fue de 20% al 40%. La mortalidad en general reportada es del 27% al 50%. Cuando mueren son agrupados de acuerdo a la severidad de la hemorragia, existe una correlación positiva entre la extensión de la hemorragia y la mortalidad. Aproximadamente el 50% de los neonatos prematuros con hemorragia severa, el 15% con hemorragia moderada y el 5 % con hemorragia leve, su pronóstico fue fatal.

Datos de estudios sonográficos de seguimiento aparentemente normales, terminaron el 2 al 3% con hemorragia intraperiventricular. Aproximadamente el 50 al 60% el origen de la hemorragia se produce a partir de la matriz germinal subependimal y el resto de los plexos coroides. Está también se puede ser consecuencia de asfixia perinatal o trauma al nacimiento. Los neonatos usualmente presentan sintomatología neurológica temprana después del nacimiento.(15)

La capa de la matriz germinal es una estructura periventricular localizada entre el núcleo caudado y el tálamo a un nivel discretamente posterior al foramen de Monro. Más frecuente de las 26 a 34 semanas de gestación, puede presentarse a término también. Dentro de la matriz existen células pluripotenciales que son las precursoras de neuronas y glia. Aunque los elementos neuronales migran fuera de la capa de la matriz germinal a las 26 semanas de gestación, las células de la glia primitiva pueden ser encontradas dentro de la matriz hasta cerca del término de la gestación.

La matriz germinal es un área gelatinosa que contiene una rica vasculatura y esencialmente desprovisto de estroma de soporte. La irrigación llega a través de la arteria Heubner, (rama de la arteria cerebral anterior), las arterias estriadas laterales, (rama de la arteria cerebral media) y la arteria coroidal media (rama de la carótida interna). El drenaje venosos es a través de la vena de Galen, la cuál termina en la vena cerebral interna. Los vasos que atraviesan la matriz parecen primitivos por lo que no pueden ser catalogados como arteriolas, venulas o capilares. De las 26 a 34 semanas de gestación la pared de estos vasos esta formada por una capa de endotelio, sin músculo liso, elastina o colágena. Su morfología parece ser de un vaso inmaduro. Las células endoteliales contienen un gran número de mitocondrias y parecer ser que tiene un requerimiento alto de metabolismo oxidativo.

La hemorragia intraperiventricular ocurre cuando existe la ruptura de la matriz germinal subependimaria en la hemorragia a través del endotelio dentro de los ventrículos laterales. La propagación de la sangre extravasada a través del sistema ventricular y dentro de la fosa posterior predisponen a aracnoiditis. Si la hemorragia es importante se forma un coágulo extenso dentro de los ventrículos.

La dilatación aguda del sistema ventricular es una complicación frecuente de la hemorragia intraperiventricular. Aproximadamente el 50% de los neonatos que sobreviven desarrollan una dilatación ventricular aguda. En la mayoría de los neonatos esto se resuelve espontáneamente o permanece estática. La causa de la dilatación aguda puede ser secundaria a una alteración secundaria del fluido cerebroespinal.

La hidrocefalea posthemorrágica, que es una dilatación ventricular progresiva, es la mayor secuela. La incidencia de ésta no está establecida ya que se han incluido neonatos con dilatación ventricular aguda que es transitoria o estática o de neonatos con dilatación ventricular asociado con atrofia cerebral. En estudios en los cuales clínicamente la hidrocefalea fue considerada como posthemorrágica, la incidencia fue del 25%.

La hidrocefalea puede ser comunicante o no comunicante. Esta última es secundaria a la obstrucción del Acueducto de Silvio, el Foramen de Monro o de conducto de Luschka y Magendie por un coágulo que impide el flujo del fluido cerebroespinal. La dilatación ventricular es usualmente rápida y la hidrocefalea clínica se hace evidente a las 2 semanas de la hemorragia. La hidrocefalea comunicante puede ser secundaria a una aracnoiditis obliterativa en la fosa posterior o una obstrucción de la absorción del fluido cerebroespinal. La sintomatología clínica es más leve y no puede ser evidente hasta semanas después de la hemorragia intraperiventricular. (16)

Estudios clínicos prospectivos en los cuales las técnicas de imagen de cráneo no invasivas fueron usadas para identificar en neonatos con hemorragia intraperiventricular han demostrado que hay dos factores fundamentales; prematuridad y falla respiratoria aguda que requiere asistencia ventilatoria.

Su conexión con la prematuridad está en relación con la matriz germinal incluso se ha reportado hasta en un 12% de neonatos prematuros sanos. Su relación con la falla respiratoria aguda está menos estudiada; las alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral inducido por hipoxia o hipercapnia y el daño isquémico hipóxico al endotelio del lecho de la matriz germinal, se ha sugerido como un posible mecanismo.

Otros eventos neonatales, como el neumotorax, hipotensión, acidosis, coagulopatía, expansión de volumen y la infusión con bicarbonato, se han correlacionado con un riesgo incrementado de hemorragia intraventricular. Sin embargo, la asociación puede reflejar la severidad de la enfermedad del neonato, y requerir desde el principio una terapia agresiva. Diversos eventos perinatales como el trabajo de parto, la vía de resolución del embarazo, la presentación cefálica no han establecido una relación estrecha con la presencia de la hemorragia. Diversas series han reportado mayor riesgo de hemorragia en neonatos que nacieron vía vaginal o abdominal después de un trabajo de parto activo y mientras otras no han encontrado relación alguna.

La hipótesis que prevalece, basada en estudios neuroanatómicos de Hambleton y Wigglesworth es que las alteraciones de la presión arterial y el flujo sanguíneo al lecho vascular de la matriz germinal inmadura inicia la hemorragia. Dos mecanismos han sido propuestos.

El primero sugiere que la vasodilatación cerebral resulta a partir de la hipoxia sistémica o hipercapnia, es el evento inicial. Cuando la resistencia vascular disminuye coincide con una presión arterial normal o aumentada, la presión intravascular en el lecho capilar puede exceder la presión intersticial en la matriz germinal. Esto, puede llevar a una ruptura de los plexos capilares inmaduros y a hemorragia.

La teoría alternativa propone que la alteración en el flujo sanguíneo a la matriz germinal, la cuál es inducida por una hipotensión sistémica, lleva a la ruptura de la integridad capilar. Un incremento subsecuente en las presiones arteriales causa una ruptura de los capilares dañados.

La autorregulación del flujo sanguíneo cerebral ha sido demostrada en modelos animales experimentales prematuros y a término. Esto se refiere al mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral en la superficie de cambio en la presión de perfusión.

Con una disminución en la maduración, el cambio de la autorregulación reducida y restringida significa un cambio en la presión arterial a partir de la media de la meseta autoregulatoria a los límites bajos de la meseta. Estas observaciones sugieren que el cerebro inmaduro es vulnerable a fluctuaciones de la presión sanguínea, particularmente la hipotensión. Sin embargo, los límites de autorregulación no han sido definidos en los neonatos prematuros y de término, datos preliminares indican que la autoregulación está intacta.

Datos a partir de estudios animales indican que, similar al animal adulto, la tensión de dióxido de carbono y de oxígeno en la sangre arterial en los neonatos animales y neonatales son potentes reguladores del flujo sanguíneo cerebral. Ambos la hipoxia como la hipoxemia causan un marcado incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Contrariamente la hiperoxemia y la hipocapnia, produce una pérdida dramática menor en el flujo sanguíneo cerebral. En el flujo sanguíneo cerebral, su respuesta a la hipoxia ocurre solamente después del descenso de la tensión de oxígeno sanguíneo a niveles bajos críticos (12 a 15 mm Hg), donde la relación de la tensión de dióxido de carbono y el flujo sanguíneo cerebral está cerca del límite de rangos fisiológicos de la PaCO₂.

La hipoxia y la hipercapnia pueden agotar reversiblemente la presión de autorregulación, por dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales. Cuando esto ocurre, los cambios medidos en la resistencia vascular en el flujo sanguíneo cerebral a alteraciones en la presión de perfusión son minimizados y la circulación cerebral es vuelta a una presión pasiva. (17)

Las investigaciones experimentales indican que la alteración en la presión arterial y el flujo sanguíneo juega un papel importante en la iniciación de la hemorragia. Desde el conocimiento de las alteraciones fisiológicas de la circulación cerebral de la capa de la matriz germinal puede ser esto directamente por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, otros factores necesarios para que ocurra la hemorragia pueden ser localizados dentro de la matriz. Los estudios angiográficos de los cerebros inmaduros han demostrado una zona de límite vascular en la matriz germinal, haciendo esto un área vulnerable para daño cuando hay descenso de la presión de perfusión cerebral.

Por otra parte, las células endoteliales capilares cerebrales han demostrado que tienen una gran cantidad de mitocondrias, lo que sugiere que estas células son dependientes de un metabolismo oxidativo y puede ser realmente dañado por cualquier compromiso en el aporte sanguíneo. Probablemente, la fisiopatología de la hemorragia intraperiventricular involucran una combinación de factores cuyo efecto acumulativo en el lecho vascular de la matriz germinal culmina en hemorragia.(18)

El método más efectivo para detectar la hemorragia es el estudio de imagen craneal no invasivo. Antes del advenimiento de la tomografía craneal y la sonografía craneal, el diagnóstico de la hemorragia intraperiventricular fue hecho en base al conjunto de signos clínicos que son específicos de hemorragia. Dos cursos clínicos fueron descritos, uno catastrófico y otro saltatorio. El curso catastrófico incluye un deterioro abrupto del estado clínico incluyendo hipotensión, apnea, acidosis metabólica severa y abombamiento de la fontanela anterior, con progresión rápida a la muerte. En el curso saltatorio, el deterioro clínico repentino fue seguido por una recuperación. Alrededor de las 48 horas posteriores, el ciclo usual fue o bien hacía la muerte u ocurre la recuperación clínica.

Estudios clínicos obtenidos usando técnicas de imagen de cráneo no invasivas han indicado que estos eventos no son específicos de hemorragia intraperiventricular y pueden presentarse en neonatos prematuros que no tienen una lesión neurológica demostrable. Sin embargo, el 50% de los neonatos prematuros quienes tienen una hemorragia intraperiventricular detectados por sonografía, no tienen datos clínicos de hemorragia. Otros neonatos quienes pueden tener signos neurológicos que manifiestan hemorragia que son leves, ellos pueden ser vigilados o que se les atribuya un problema neurológico asociado a la prematurez.

Es importante mencionar un estudio muy interesante que se realizó en Nueva Zelanda, hacen un comparativo de la sonografía realizada a través de la fontanela anterior y de la fontanela posterior. En dicho estudio, neonatos con hemorragia intraperiventricular con tamaño ventricular normal fueron vigilados cuando se obtuvo una sonografía vía anterior que mostraba una pequeña cantidad de sangre en el ventrículo lateral de el asta occipital. Ya que la visualización de el asta occipital mejora cuando la sonografía es obtenida vía fontanela posterior se decidió realizar dicho trabajo. Los resultados que se obtuvieron demuestran que la sonografía vía posterior fueron satisfactorias para el 92% de los neonatos menores de las 32 semanas de gestación y del 88% de todos los neonatos que entraron en el estudio.

En los estudios vía posterior se encontró hasta en un 88% la presencia de hemorragia intraventricular con la presencia de tamaño de los ventrículos normales y en comparación con solo en 50% visualizado a través de la fontanela anterior. Los cuál demuestra con mucho la utilidad de la realización de la sonografía vía posterior. (19).

Los avances de la sonografía comparada con la tomografía computada de cráneo, las pruebas incluyen su capacidad de ser portátil, la cuál permite la evaluación al lado de la cama del neonato, el uso de sonido en vez de radiación ionizada y la habilidad de la imagen en dos planos. Las limitaciones severas de la técnica son la inhabilidad para delinear pequeñas cantidades de sangre en los ventrículos laterales, específicamente si estos son de tamaño normal, la incapacidad para distinguir pequeñas hemorragias subependimarias a partir de la matriz germinal y la capacidad total de examinar. A pesar de estas limitaciones, la especificidad y la sensibilidad de la sonografía craneal son muy altas y garantizan el uso de está técnica para el diagnostico de la hemorragia intraperiventricular.

Ya que la hemorragia ocurre dentro de la primer semana de edad en más de los 90% de los neonatos afectados, el tiempo óptimo de la prueba para la hemorragia es de los 7 días de nacimiento, si la sonografía es normal, no es necesario realizar más estudios. Si la hemorragia es detectada, se realiza nuevamente una sonografía a las dos semanas de edad, ya que es necesario valorar la extensión de la hemorragia adecuadamente. La presencia de la dilatación ventricular es óptima a las dos semanas de edad. Si está presente la sonografía semanal es de bastante ayuda para delimitar realmente si la dilatación ventricular es transitoria, estática o progresiva. Las pruebas posteriores pueden ser necesarias para diagnosticar la leucomalacia periventricular. (2).

La sonografía nos permite clasificar la hemorragia intracraneal de la siguiente forma:

1. Hemorragia subependimaria se manifiesta como una o varias zonas hiperecogénicas situadas inmediatamente por debajo del ventrículo lateral y visibles sobre todo en un plano transversal contiguo al asta frontal. Esta hemorragia se clasifica como grado I.
2. Hemorragia intraventricular en ventrículos de tamaño normal. La percepción de ecos suplementarios procedentes de los ventrículos normalmente anecogénicos, así como del plexo coroides hiperecogénicos, indica la presencia de un trombo en los ventrículos. Si no hay dilatación ventricular, esta hemorragia se clasifica como grado II.
3. Hemorragia intraventricular en ventrículos dilatados. Cuando se encuentra una hemorragia intraventricular con dilatación ventricular, se trata de una hemorragia grado III.

4. Hemorragia intraventricular acompañada de hemorragia en la sustancia cerebral. Se manifiesta en forma de zonas de hiperecogenicidad intracerebrales. Esta forma de hemorragia es la más grave y se clasifica como hemorragia del grado IV. (20).

En resumen:

Grado I. Hemorragia de la matriz germinal subependimaria.

Grado II. Hemorragia que se extiende a ventrículos laterales, con tamaño normal.

Grado III. Hemorragia que se extiende a ventrículos laterales y están dilatados.

Grado IV. Hemorragia intraparenquimatosa. Infartos hemorrágicos periventriculares. (21).

Sin embargo, el espectro y las secuelas de la hemorragia intraventricular – periventricular han sido bien documentados con técnicas de imagen no invasivas, el impacto de estas lesiones en el desarrollo y desde el punto de vista neurológico. Los pocos datos que existen indican que han dos factores, la extensión de la hemorragia y el grado de dilatación ventricular son determinantes críticos en los resultados a largo plazo.

HEMORRAGIA LEVE.

Los resultados del neurodesarrollo de neonatos prematuros con hemorragia grado I y II, son similares a los comparados con los que no presentaron hemorragia. Aproximadamente el 10% de ambos grupos presentan una discapacidad mayor. Las más comúnmente encontrada es la displegia espástica.

Sin embargo, los niños en edad preescolar, con hemorragia leve, tienen un nivel cognoscitivo de inteligencia comparable a otros que no la presentaron, ellos tienen resultados mas bajos en las pruebas para valorar la inteligencia de integración visual motora. Estos resultados sugieren que los niños con hemorragia leve tiene mayor riesgo de presentar problemas de aprendizaje cuando lleguen a la edad escolar. La aclaración de la extensión de las dificultades académicas requiere de esperar estudios posteriores.

HEMORRAGIA MODERADA.

Aproximadamente el 40% de los neonatos con hemorragia moderada, manifiestan una mayor discapacidad en el neurodesarrollo en la infancia. En contraste con los escolares con hemorragia leve, la habilidad neuromotora y cognoscitiva está afectada importantemente. Sin embargo, el espectro de la discapacidad neuromotora incluye cuadriplejía así como displejía.

En los primeros años de la escuela primaria, aproximadamente el 50% de los niños con hemorragia moderada necesitan una educación especial. Como estos niños son un reto, requieren de una tarea más pesada, es necesario una asistencia en la educación por etapas.

HEMORRAGIA SEVERA.

Ya que la mortalidad en los neonatos con hemorragia severa es alta, los datos de los resultados del desarrollo son escasos. Sobretudo, aproximadamente el 80% de los neonatos con hemorragia severa manifiestan una discapacidad mayor en el desarrollo.

Cuando la extensión de la hemorragia parenquimatosa se toma en cuenta, todos los neonatos con hemorragia extensa y 80% de estos con hemorragia localizada tienen mayor discapacidad. La hemiparesia en el lado contralateral de la hemorragia es la expresión clínica más frecuente.

El grado de discapacidad en el neurodesarrollo de los niños con hemorragia severa disminuye al aumentar la edad cronológica. A la edad escolar, la consecuencia del neurodesarrollo y la necesidad de enriquecer con educación especial es esencial para igualar, con los niños con hemorragia moderada.

GENERALIDADES DE LOS FARMACOS.

En el organismo viviente, la actividad de los fármacos esta interrelacionada e influenciada por varios factores. Posterior a la administración, un fármaco se absorbe y distribuye a través del cuerpo, interactuando con receptores apropiados para producir un efecto. En varios casos este es metabolizado y posterior llevar a cabo su acción y finalmente se excreta y elimina del organismo.

Cambios en el tracto gastrointestinal materno pueden afectar la absorción de los agentes administrados vía oral. El embarazo se caracteriza por una disminución en el tono y la motilidad gástrica así como cambios en el pH. La acidez gástrica está disminuida en el primer y segundo trimestre del embarazo y se incrementa en el tercer trimestre. Sin embargo, no hay estudios específicos inclinados a valorar la influencia de estos cambios en la absorción de varias clases de fármacos. Los cambios fisiológicos que influyen en la distribución de los fármacos son muy significativos. El volumen extracelular e intracelular aumenta gradualmente durante el embarazo, produciendo una concentración sérica baja de albúmina, la cuál, junto con una disminución en la capacidad de transporte de albúmina, resulta una gran cantidad de fármaco libre en la circulación, capaz de cruzar las membranas, incluyendo la placenta. La excreción renal también cambia secundariamente para incrementar la filtración glomerular y la perfusión.

Los cambios en la composición del plasma durante el embarazo modifican el transporte del fármaco y por lo tanto la respuesta a este. Las principales proteínas transportadoras de fármacos en el embarazo que son la albúmina y la glicoproteína y-ácida están disminuidas en la gestación. Los cambios en las proteínas plasmáticas modifican el transporte de los fármacos y su distribución. Las complicaciones en el embarazo pueden también influir en el transporte por un aumento en inhibidores transportadores endógenos o proteínas plasmáticas alteradas. El desplazamiento fármaco-fármaco puede también ocurrir cuando hay medicación múltiple.

Los efectos combinados de estos cambios y otras influencias hormonales modifican la farmacocinética y farmacodinamia durante el embarazo.(22)

FENOBARBITAL.

Fue el primer fármaco efectivo anticonvulsivo, descrito por Hauptmann en 1912. Tiene una baja toxicidad y se considera un barbitúrico de acción prolongado.

Su fórmula estructural es 5-phenyl-5-ethylbarbituric acid y presenta un metabolito inactivo que es p-hydroxy-phenobarbital.

En lo que respecta a su mecanismo de acción el fenobarbital aumenta el umbral y limita la extensión de la actividad anticonvulsiva. Estos efectos pueden deberse a un aumento de la respuesta al ácido gamma-aminobutírico (GABA), un transmisor inhibitor sináptico, sin incrementar los niveles de este compuesto en el cerebro.

Los barbitúricos deprimen la actividad de todos los tejidos excitados entre los cuáles el más sensible es el del sistema nervioso central. Ejercen escaso efecto sobre la fibra muscular esquelética, cardíaca o lisa, a dosis terapéuticas. Mediante combinación con el citocromo P-450 e inducción de las enzimas microsómicas hepáticas, el fenobarbital altera el metabolismo de otros fármacos.

Es eficaz en el tratamiento de estados epilépticos y convulsiones tónico clónicas y parciales simples. Su eficacia es mínima en convulsiones parciales complejas y carece de utilidad en el tratamiento de las crisis de ausencia.

Se ha visto que el fenobarbital a dosis anticonvulsivas reduce las agujas de presión arterial media en neonatos prematuros y los incrementos bruscos en la presión arterial causados por los procedimientos penetrantes, del tipo de la intubación endotraqueal y la aspiración. Se ha encontrado que disminuye los aumentos de flujo sanguíneo cerebral durante los ascensos bruscos y rápidos en la presión arterial, sin afectar la autorregulación cerebral normal. El fenobarbital puede ampliar el límite superior de autorregulación cerebral, incrementando la resistencia vascular del cerebro, como ha sido descrito para las dosis anestésicas de barbitúricos. Entre otros beneficios potenciales del fenobarbital se incluye a la disminución del metabolismo cerebral, reducción de la liberación de catecolaminas y un efecto antioxidante que puede conservar la integridad de la membrana endotelial.

Otros mencionan que el mecanismo exacto por lo cuál el fenobarbital es neuroprotector no es claro, consideran que se debe la combinación de diversos mecanismos en los cuales se incluye una disminución en el flujo sanguíneo cerebral, disminución en las fluctuaciones del flujo sanguíneo cerebral con cambios en la presión sanguínea y disminución del metabolismo cerebral, el cuál en combinación, pueden disminuir la susceptibilidad cerebral al daño. (24)

El fenobarbital atraviesa rápidamente la placenta. Se ha asociado a una posible teratogénesis, como causante de labio leporino, afecciones cardíacas congénitas y microcefalia, no son concluyentes estos datos.

El fenobarbital induce la producción de enzimas hepáticas fetales, incluyendo la glucoroniltransferasa necesaria para la conjugación y la excreción de la bilirrubina, por lo que ha sido recomendado su uso para la prevención y el tratamiento de la hiperbilirrubinemia. La inducción enzimática también se ha asociado con un aumento en la velocidad del metabolismo esteroideo y con una alteración en el metabolismo de la vitamina D. Se ha observado hipocalcemia neonatal. En neonatos cuyas madres han sido tratadas con fenobarbital se han registrado coagulopatías secundarias a una disminución de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. En neonatos cuyas madres han tomado fenobarbital a la dosis diaria de 90-120 Mg, por lo menos durante 12 semanas antes del parto, se han observado frecuentemente síntomas de abstinencia. (23)

Sus niveles séricos terapéuticos van de 15 a 40 mcg/ml, arriba de 40 son considerados tóxicos. La administración oral alcanza niveles séricos de 1 a 6 horas posteriores a su administración, vía intramuscular de 20 a 60 minutos y vía intravenosa en 15 minutos.

Su metabolismo es hepático, con una vida media de eliminación de 2 a 5 días en los adultos y en los niños de 40 a 70 horas. De un 12 al 38% se excreta vía urinaria sin cambios.

Hay que tener precaución en su administración en pacientes con depresión, daño renal, insuficiencia pulmonar, con antecedente de abuso de drogas, así como en la suspensión del tratamiento en forma brusca en pacientes que lo han estado tomando por tiempo prolongado.

Se ha descrito que el uso en forma conjunta con corticoesteroides disminuye el efecto de estos.

Esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier barbitúrico, Porfiria, falla hepática severa, enfermedad respiratoria, donde la disnea y la obstrucción están presentes.

Se han descrito efectos congénitos como lo son anomalías craneofaciales y del desarrollo, retardo en el crecimiento intrauterino, deformidades hipoplásicas de los dedos de las manos y glaucoma congénito.

Se describen múltiples efectos adversos que la mayoría su incidencia es muy baja pero se presentan, como lo son: trombocitopenia, púrpura, anemia megaloblástica, leucopenia, agranulocitosis, macrocitosis, linfocitosis, defectos de la coagulación en especial con factores de coagulación vitamina K dependiente, hipotensión, shock, tromboflebitis, periarteritis, letargia, cefalea, vértigo, excitación, delirio, ataxia, hiperactividad, hipocalcemia, hipercolesterolemia, náusea, vómito, constipación, nefritis intersticial, hepatitis, miosis, midriasis en caso de intoxicación severa, neuropatía óptica, depresión respiratoria e incluso apnea cuando su administración es muy rápida, urticaria, angioedema, síndrome de Steven Jhonson, artralgias.(25)

VITAMINA K.

Se inició su estudio en 1929 por Dam quién posterior a múltiples estudios le llama vitamina K (Koagulación).

Existen varias formas de vitamina K:

K1. Filoquinona. Liposoluble, con formula 2-metil-3-pitil-1,4-naftoquinone, está se encuentra en las plantas y es la única vitamina K natural con usos terapéuticos. Los más representativos son el Konakióon y la Fitomedaniona.

K2. Menaquiona. Es sintetizada por bacterias en el intestino y requiere sales biliares para su absorción completa a partir del tracto gastrointestinal. Es usada para la prevención de la pérdida de hueso en osteoporosis y otras alteraciones, activa la formación de hueso y puede suprimir la resorción ósea.

K3. Menadiona. Es sintética e hidrosoluble.

K4. Difosfonato sódico de Medaniona. Derivado del K3, es hidrosoluble.

La vitamina K1 es un factor procoagulante. Como componente del sistema de la carboxilada hepática, interviene en la carboxilación postranslacional de los factores de coagulación II, VII, IX y X de las proteínas C y S, inhibidoras de la coagulación. Las cumarinas inhiben la reducción de la vitamina K1 a la hidroquinona de la vitamina K1 y previene la elevación del epóxido de vitamina K1, después de la carboxilación, siendo reducido a la forma quinona. La vitamina K1 es una antagonista de los anticoagulantes tipo cumarínico, que no neutraliza la actividad de la heparina, en ineficaz en los casos de hipoprotrombinemia hereditaria o hipoprotrombinemia inducida por falla hepática severa. La vitamina K1 atraviesa con dificultad la barrera placentaria y pasa en grado mínimo a la leche materna. En los recién nacidos, su carencia aumenta la posibilidad de enfermedad hemorrágica.

Con la administración de vitamina K1 se fomenta la síntesis hepática de los factores de coagulación antes mencionados, pueden neutralizarse las alteraciones de la coagulación y las hemorragias debidas a la deficiencia de Vitamina K1. En la formulación de micelas mixtas, está solubilizada en un sistema coloidal fisiológico de micelas de lecitina y ácido biliar, un medio de transporte que se encuentra también en el organismo. Este sistema se caracteriza por una mejor tolerancia sistémica y local que la de las soluciones inyectables convencionales.

La vitamina K administrada vía oral se absorbe principalmente en la parte media del intestino delgado. Para la absorción óptima se requiere de la presencia de bilis y jugo pancreático. La biodisponibilidad sistémica después de la administración oral es de aproximadamente 50% con un amplio rango de variación interindividual.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El pico máximo se presenta dentro de las 3 horas después de la administración intravenosa y de 4 a 6 horas después de la administración vía oral. El compartimiento donde se distribuye principalmente es en el plasma, el 90% está unida a lipoproteínas de muy baja densidad. El rango de concentración en el plasma normal es de 0.4 a 1.2 ng/ml. Su almacenamiento en el cuerpo es de corta duración. Se transforma en metabolitos más polares, incluyendo al 2,3-epóxido de fitomenadiona, parte de este metabolito es reconvertido en vitamina K1. La semivida plasmática es de 1.5 a 3 horas.

Se ha sugerido el uso prenatal de vitamina K para corregir la coagulación fetal o neonatal prolongada, con el propósito de subsanar un segundo factor contribuyente potencial de la hemorragia intracraneal extensa. El uso de vitamina K en el neonato aumenta la actividad de los factores dependientes de esta vitamina y previene las enfermedades hemorrágicas del recién nacido. No obstante, la vitamina K postnatal requiere de 4 a 6 horas después de su administración para lograr estos efectos benéficos. En esta forma, como sucede con el fenobarbital, para que la vitamina K sea benéfica en la prevención de la Hemorragia intraventricular debe administrarse prenatalmente.(16)

Tres estudios se refirieron al efecto de la vitamina K prenatal sobre la reducción de la incidencia de la Hemorragia intraperiventricular en un diseño aleatorio en perspectiva. Dichos estudios comunicaron una reducción estadísticamente importante, en la incidencia de hemorragia intraperiventricular intensa, mediante la administración de 10 Mg de Vitamina K intramuscular, cuando menos cuatro horas antes del parto. Sin embargo, en los datos proporcionados por Kazzi, la reducción de casos de hemorragia intraventricular grave estuvo restringida a las primeras 24 horas de vida. No se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de hemorragia intraventricular grave, cuando los neonatos se examinaron al tercer día de vida, lo que sugiere nuevamente que aunque hay una proporción considerable de hemorragia intraventricular que se produce después del nacimiento relacionada con heridas transparto y de reanimación en la sala de partos, la hemorragia puede ocurrir, y de hecho así sucede, durante el cuidado crítico de soporte en la unidad de cuidados intensivos neonatales. A pesar de la reducción de la hemorragia intraventricular intensa, por medio del uso prenatal de vitamina K, no es claro el mecanismo mediante el cuál se producen estos efectos observados. (4)

Pomerance y Morales sugieren una mejoría en la coagulación neonatal mediante el aumento en la actividad de la protrombina y mejoramiento del tiempo parcial de tromboplastina; estas observaciones no fueron confirmadas por Kazzi. La vitamina K cruza la barrera placentaria, pero lo hace en forma lenta, las concentraciones en el cordón umbilical, aunque elevadas en comparación con el grupo no tratado, mostraron una gran variabilidad. Puede derivarse una mejoría adicional mediante la suplementación con terapéutica vía oral de los individuos tratados con vitamina K intramuscular. Se lograron concentraciones de vitamina K en el plasma del cordón umbilical considerablemente más altas, mediante la adición de 20 Mg de vitamina K oral a pacientes que recibían sólo 10 Mg de vitamina K intramuscular. Ninguno de estos tres estudios comunico efectos adversos ni en las madres ni en los neonatos, después de la terapéutica prenatal con vitamina K. (13)

Sus efectos adversos incluyen hipotensión, en su administración IV puede haber colapso cardiovascular, llegando a asistolia, puede haber dolor torácico, disnea, náusea, hiperbilirrubinemia, anemia hemolítica, hipoprotrombinemia (paciente que se les administra vitamina K2 y con daño hepático), prurito, erupción eritematosa parecida a la esclerodermia. (26)

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, a partir de Enero de 2000 a Enero de 2002.

VARIABLES POR ANALIZAR

1. Edad materna.
2. Edad gestacional por amenorrea.
3. Edad gestacional por ultrasonografía obstétrica.
4. Patología materna concomitante.
5. Edad gestacional por capurro somático.
6. Peso al nacimiento.
7. Calificación de Apgar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento.
8. Presencia de hemorragia intraperiventricular y severidad de la misma.
9. Edad del diagnóstico de la hemorragia intraperiventricular.
10. Tiempo de tratamiento con Fenobarbital y Vitamina K.
11. Terapéutica concomitante.
12. Patología fetal asociada.
13. Vía de resolución del embarazo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, a partir de Enero de 2000 a Enero de 2002.

VARIABLES POR ANALIZAR

1. Edad materna.
2. Edad gestacional por amenorrea.
3. Edad gestacional por ultrasonografía obstétrica.
4. Patología materna concomitante.
5. Edad gestacional por capurro somático.
6. Peso al nacimiento.
7. Calificación de Apgar al minuto y a los 5 minutos del nacimiento.
8. Presencia de hemorragia intraperiventricular y severidad de la misma.
9. Edad del diagnóstico de la hemorragia intraperiventricular.
10. Tiempo de tratamiento con Fenobarbital y Vitamina K.
11. Terapéutica concomitante.
12. Patología fetal asociada.
13. Vía del resolución del embarazo.

RESULTADOS

En la realización del presente estudio, se ha utilizado el uso del Fenobarbital y la Vitamina K en pacientes femeninas, con embarazo de 28 a 34 semanas de gestación de acuerdo a la fecha de última menstruación, que ingresaron al servicio por amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, patología materna concomitante principalmente enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, las cuales de acuerdo a la patología que presentan se decidió la terapéutica a administrar y el tiempo adecuado para la interrupción del embarazo y la vía de resolución más adecuada.

Se estudiaron en total 100 pacientes, con edad de 15 a 45 años de edad, con un promedio de 24 ± 5.8 , mediana de 24, con embarazos de 28 a 34 semanas de gestación por fecha de última menstruación, con una amenorrea confiable, presenta el mayor índice de pacientes con embarazo de 33 semanas y el menor de 29 semanas, en un comparativo con edad gestacional de acuerdo a ultrasonografía obstétrica, se cuenta con embarazos de 26 a 34 semanas de gestación, el mayor índice a las 32 semanas, no a todas las pacientes se les realizó ultrasonografía, ya que algunas de ellas por la patología concomitante no se encontraban en condiciones de su realización o no se contaba con el recurso durante su estancia y además en este tipo de pacientes fue corta a la interrupción del embarazo, en total se realizaron 90 ultrasonidos. Cuadro I y II.

Desde el punto de vista estadística se realizó la prueba de T en la asociación entre edad gestacional por fecha de última menstruación y por ultrasonografía, la cuál no tiene significancia estadística NS.

Además también en la asociación de edad gestacional por fecha de última regla y por capurro somático se realiza prueba de TS donde si se encuentra significación estadística.

De las 100 pacientes a 76 se les administro Fenobarbital en dosis de 330 MG IV c-12 horas 2 dosis, y sólo 2 de ellas sé continuo con administración vía oral de 100 MG por día durante 5 días, en total 78 pacientes se les administró el fármaco, el resto de ellas no se les aplicó por la brevedad en que ingresaron y se interrumpe el embarazo, además en algunos casos no se administró por no contar con el fármaco, a pesar de estar indicado en notas médicas.

Un total de 86 pacientes fueron los que se les administró la Vitamina K con dosis inicial de 20 MG vía intramuscular y dosis de sostén de 10 MG vía oral, hasta la interrupción



de su embarazo, la duración de su administración varía de un día hasta 15 días, el mayor número de pacientes su tratamiento fue de 2 días. Cuadro III.

Por la edad gestacional en que se realizó el estudio se les maneja el uso de madurez pulmonar fetal principalmente a base de dexametasona, betametasona y aminofilina, de las 91 pacientes que se les administró el mayor número se les administró dexametasona en 6 dosis de 8 MG vía intravenosa, con un total de 87 pacientes.

La patología materna concomitante más frecuente fue la Cervicovaginitis principalmente de origen micótico desde el punto de vista clínico, no se realizó un exudado vaginal para determinar el agente infeccioso, le sigue en frecuencia la Ruptura prematura de membranas, Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, Amenaza de parto pretérmino, Infección de vías urinarias, Placenta previa y con una frecuencia mucho menor Hepatitis viral, Lupus Eritematoso Sistémico, Sx. Nefrótico, etcétera. Cuadro IV.

La vía de interrupción del embarazo más frecuente con un porcentaje del 70% fue la abdominal y un 30% vía vaginal. La Enfermedad hipertensiva asociada al embarazo con un porcentaje del 21.4% fue la indicación más frecuente de la interrupción vía abdominal, le continúan cesárea iterativa, producto en presentación pélvica, oligohidramnios, ruptura prematura de membranas, cervix desfavorable para inductoconducción, falta de progresión de trabajo de parto, embarazo gemelar, placenta previa y en un menor porcentaje desprendimiento prematuro de placenta, eclampsia, etcétera. Cuadro V.

Como se menciona anteriormente, 4 pacientes cursaron con embarazo gemelar, por lo que en total nacieron 104 productos vivos, con peso que varía de 775 – 2700 g, se presenta un mayor número de pacientes de 1500 a 2000 g, con un total de 44 neonatos, en los extremos se encuentran un número muy bajo de neonatos. Presentaron un promedio de peso al nacimiento de 1873 g. Con una mediana de 1885 g. Cuadro VI.

Al momento del nacimiento a todos los neonatos se les realizó la valoración de capurro somático, donde se encuentran resultados muy variables de 26 hasta 39 semanas, el mayor porcentaje de pacientes se les valoró un capurro de 32 a 35 semanas, de estos 25 pacientes presentaron capurro de 33 semanas, con el mayor porcentaje, le continúa los que presentaron capurro de 35 semanas y con una frecuencia similar le siguen de 32 y 34 semanas, el porcentaje menor fue a las 26 y 28 semanas con un solo neonato. Es importante mencionar que el capurro somático valorado a cada neonato fue calificado por diferente personal médico del área de pediatría, por la diversidad de horarios en que se producía el nacimiento, pero todos ellos calificados en el área donde se incluyen médicos residentes de pediatría, de neonatología o bien médicos Neonatólogos adscritos al servicio. Presentaron un promedio de la valoración de capurro de 33.6 al igual que la mediana de 33.6. Cuadro VII.

La valoración de Apgar al minuto y a los 5 minutos de nacimiento también fue valorada por el mismo personal cuyos resultados se mencionan a continuación.

La calificación de Apgar al primer minuto del nacimiento y a los 5 minutos se valoró en cada uno de los neonatos, los resultados obtenidos en promedio fue en el primer minuto Apgar de 7 ± 1.6 mientras que a los 5 minutos fue de 8 ± 1.2 . con una mediana al minuto de 8 y a los 5 minutos de 9.

A cada uno de los neonatos se realizó una valoración integral clínica y en algunos complementada con estudios de laboratorio y gabinete, durante su estancia intrahospitalaria, desde el momento del nacimiento se buscaron intencionadamente datos clínicos de hemorragia intraperiventricular y durante su estancia en el hospital, de acuerdo a la patología que sé diagnóstica se llevan a cabo los estudios indicados, sólo en neonatos donde se les encontró abombamiento de fontanela anterior, presencia de crisis convulsivas, alteraciones del tono muscular se les realizó ultrasonografía transfontanelar anterior, se realizó en 8 pacientes de los cuales en 5 de ellos se encuentra hemorragia intraperiventricular, 3 clasificado como grado I, se diagnostica hemorragia intraperiventricular grado II en 2 pacientes y en el resto se reporta ultrasonografía dentro de parámetros normales. Un total de 8 pacientes desarrollaron hemorragia intraperiventricular, de ellos 3 pacientes murieron a ellos se les realizó autopsia donde sé diagnóstico esta patología y de acuerdo al grado de severidad se cataloga como grado III, además conocer que estos tres últimos neonatos todos ellos nacieron vía vaginal, de los 5 restantes que desarrollaron hemorragia intraperiventricular todos ellos se obtuvieron mediante vía abdominal indicado 3 de ellos por enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, uno por cesarea iterativa y uno de ellos por ruptura prematura de membranas.

Otras enfermedades se encontraron en los neonatos, la principal fue el Síndrome de dificultad respiratoria en 36 neonatos, en segundo lugar la presencia de sepsis neonatal en 21 pacientes, en tercer lugar se encuentra la hemorragia intraperiventricular con 8 pacientes, le continua la hiperbilirrubinemia y en menor número hipoglucemia y neumotorác, 24 de los neonatos se encontraron sanos los cuales se egresaron junto con su madre cuando se descarto patología. Cuadro VIII.

De los recién nacidos vivos 104 en total, 31 neonatos fallecieron las causas de la muerte en primer lugar fue el síndrome de dificultad respiratoria, continua la sepsis neonatal y en tercer lugar el motivo de este estudio la hemorragia intraperiventricular grado III y sólo uno de ellos la causa del deceso fue neumotorác.. Cuadro IX.

En lo que respecta a nuestro estudio de los 104 neonatos nacidos vivos el 32.2 % de ellos fallecieron en la primer semana de vida extrauterina. Lo que corresponde a 31 pacientes que fallecieron y un 10.3% la causa de la muerte fue hemorragia intraperiventricular.

DISCUSIÓN

Existen varios estudios donde se analiza el uso del Fenobarbital y la Vitamina K en la prevención de la Hemorragia Intraperiventricular de estos, sólo uno de ellos utiliza la asociación de ambos fármacos y el resto es por separado e incluso se agrega esquemas de madurez pulmonar principalmente dexametasona o betametasona además se menciona otros fármacos como el Sulfato de Magnesio y la Indometacina que junto con los esteroides se busca alguna relación significativa en la incidencia de lo hemorragia intraperiventricular, la cuál no se ha llegado a establecer definitivamente.

A continuación se revisan diversos estudios y se compara con los resultados obtenidos en nuestro estudio iniciamos con un estudio realizado en 1994, donde se administra Vitamina K y Fenobarbital en periodo prenatal, donde los criterios de ingresos en cuanto a la edad gestacional fueron diferentes ya que se utilizaron desde las 24 semanas de gestación hasta las 34 semanas, con dosis diferentes de los fármacos, el fenobarbital de 780 mg dosis intravenosa y posterior 60 mg IV cada 6 horas las primeras 24 horas, si se continua con el embarazo cambia a VO, la administración con dosis de 720 mg dividida en 3 dosis, además de la administración conjunta de Vitamina K 10 mg vía intramuscular y dosis de sostén de 20 mg VO por día hasta el momento del nacimiento, se encuentran diferencias en dosis de administración en nuestro estudio, la vitamina K se usa en dosis contrarias y el fenobarbital la dosis fue menor y por más poco tiempo, además se agrega el uso de esteroide a base de betametasona a comparación de que la mayor parte de las pacientes estudiadas se uso dexametasona. Se manejo un grupo control y a ambos se les realizo ultrasonografía tranfontanelar anterior. Los resultados nos muestran que no existen significancia estadística en el uso de estos fármacos, en relación con un grupo control con el que comparado y consideran que este estudio no avala el uso de profilaxis antenatal de hemorragia intraventricular. (1).

Un año después se estudia la relación entre el efecto combinado de ambos fármacos, sobre la coagulación en la arteria umbilical se concluye que a edad gestacional más temprana se encuentra un alargamiento del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina y con un porcentaje que varía del 25 al 50% de la actividad normal de los factores Vitamina K dependientes, los cuales son II, VII, IX y X. Las dosis de los fármacos fueron similares al estudio anterior, es importante mencionar que usan ambos medicamentos para contrarrestar los efectos del fenobarbital que puede llevar a una deficiencia de los factores vitamina K dependientes, considerando importante su asociación sobre todo en el último mes de la gestación, sobre todo en pacientes en las cuales se lleva a cabo una terapia anticonvulsivante por tiempo prolongado. En los neonatos nacidos en este hospital no se valora de manera rutinaria tiempos de

coagulación sólo en caso de presentar sintomatología que sugiera alguna patología de este tipo. (2)

Nosotros administramos los fármacos pero es importante conocer cuales son las condiciones del paso de los medicamento a través de la placenta materna, si las dosis que administramos son adecuadas. La Vitamina K su transferencia materna fetal es limitada y su transporte aún no esta bien definida. Kazzi en 1990 considera que existe una evidencia que sugiere que el transporte materno fetal es efectivo cuando hay un periodo prolongado entre la suplementación y el momento del parto.(3)

Hay estudios contradictorios, Kazzi también en 1989, realiza un estudio donde encuentra que la administración de vitamina K en mujeres embarazadas con parto pretérmino no aumentan el tiempo de protrombina ni el tiempo parcial de protrombina o incrementa la actividad de los niveles de antígeno de los factores II, VII y X en los neonatos. (4)

De los autores que más han escrito sobre la administración del Fenobarbital para la prevención de la hemorragia intraperiventricular es Seetha Shankaran en uno de los últimos artículos publicados sobre el tema, es el realizado en 1997, donde considerará que las intervenciones terapéuticas para prevenir la hemorragia intraperiventricular con la administración de Fenobarbital e incluso de indometacina en periodo prenatal. El tratamiento postnatal puede reducir la incidencia y la severidad de estas hemorragias, pero el 50% ocurre antes de que la terapia postnatal pueda ser iniciada. Además se agregan eventos asociados con el parto pretérmino, donde se incluye el trabajo de parto y las maniobras de reanimación neonatal, juegan un papel importante en la patogénesis de la hemorragia intraperiventricular. Por lo anterior la terapia antenatal puede ser una estrategia preventiva efectiva. En este estudio se realiza con 610 pacientes con embarazo de 24 a 34 semanas de gestación, se toma un grupo tratado con Fenobarbital con un total de 309 pacientes y el resto como control, utiliza dosis de Fenobarbital de 10 mg/kg sin sobrepasar los 1000 mg por día y dosis posterior de 100 mg VO por día hasta la interrupción del embarazo, el mayor numero de pacientes la resolución del embarazo se llevó a cabo dentro de las primeras 24 horas. Es importante comparar con nuestro estudio nuevamente que la edad gestacional de inclusión fue mucho menor en relación a lo que estudiamos y además la dosis mayor de fenobarbital administrada, además muy pocas pacientes presentaron su parto después de las 34 semanas, nosotros encontramos la mayor incidencia de nacimiento a las 33 semanas de gestación, con intervalo de las 32 a las 35 semanas. Lo más significativo de este estudio es el volumen muy importante de pacientes que se estudian, con un total de 668 neonatos nacidos vivos, en relación con estudios previos con cifras máximas de 150 neonatos. Consideró que el número de pacientes en nuestro estudio esta dentro de parámetros medios que se han utilizado previamente, realmente no puede realizar un comparativo real con las pacientes estudiadas en nuestro hospital. El autor Shankaran considera que la administración antenatal de fenobarbital no fue efectiva en la prevención de la

hemorragia intraventricular, pero considerará que la terapia concomitante con uso de esteroides y de antibiótico contribuyen de manera significativa en la reducción de la severidad de la hemorragia intraventricular. (5)

Si recordamos los resultados obtenidos en nuestro estudio, 8 pacientes de un total de 104 neonatos nacidos vivos, que corresponde a 7.6%, presentaron hemorragia intraperiventricular, con diverso grado de severidad, 3 pacientes desarrollaron grado I y 2 pacientes grado II con un pronóstico bueno ya que todos ellos fueron egresados en condiciones clínicas adecuadas, pero 3 pacientes desarrollaron grado III y desafortunadamente fallecieron, mencionar que este diagnóstico se realizó mediante la autopsia, conocer que la prematuridad, bajo peso al nacer sobre todo menor de 1500 g, y las maniobras de resucitación realizadas al nacimiento contribuyen significativamente en el desencadenamiento de la hemorragia intraperiventricular, de los 3 productos que murieron presentaron peso menor de 1500 g, no se menciona alguna maniobra que atribuya la presencia de la hemorragia y de manera importante la presencia de prematuridad, se concluye que existe una relación muy importante entre esta última y el bajo peso al nacimiento para que se desarrolle esta patología, como ya la literatura lo muestra.

Es importante mencionar que en nuestro estudio el 60.5% de los neonatos presentaron un peso menor de 2000 g al nacimiento y el 68.5% tuvieron un capurro somático menor de 34 semanas, ambas consideraciones se conjunta y eleva la probabilidad de que los neonatos cursen con hemorragia intraperiventricular.

De acuerdo a la severidad de la hemorragia hay varias formas de clasificarlas, en este estudio se toma en cuenta en cuatro grados de acuerdo a la publicada en el texto *Fetal and Neonatal Pathology*, en la mayoría de los estudios la clasifican en 3 tipos como leve, moderada o severa en realidad no existe una diferencia significativa, ya que la leve correspondería a un grado I y II, moderada a un grado III y severa a un grado IV, hay autores quienes consideran que la severidad de la hemorragia esta correlacionada con resultados neurológicos a corto tiempo, donde los más afectados se encuentran en los que presentan hemorragia severa y además está correlacionada con el tamaño anormal del ventrículo diagnosticado por ultrasonografía, además de que el 100% de las hemorragias sobretodo en estadio moderado y severo se diagnostican por ultrasonografía, (29) en relación a nuestro estudio 8 pacientes desarrollaron hemorragia intraperiventricular de ellos 5 fue diagnosticada por ultrasonografía tranfontanelar anterior grado I y II, a otros 3 neonatos se les realizó y se reporta como normal, otros 3 se les diagnosticó por autopsia, a ellos no se les realizó dicho estudio por el estado clínico grave que presentaron.

En todos los neonatos a los cuales se les realizó la ultrasonografía tranfontanelar anterior, hay estudios realizados donde consideran que se presentan una mayor visualización de la hemorragia intraperiventricular a través de la fontanela posterior donde se han hecho comparativos de ambas vías, realmente es muy poca la diferencia entre la efectividad entre una y otra, pero si es mayor en la realizada a través de la fontanela posterior. (27).

Existe un trabajo realizado en 1992, estudian los diferentes factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraperiventricular, se tomaron en cuenta diversos factores como son: hemorragia vaginal, preeclampsia, ruptura de membranas, uso de esteroides y agentes tocolíticos, la presencia o no de trabajo de parto, monitorización fetal, presentación fetal, vía de resolución del embarazo, pH del cordón umbilical, maniobras de resucitación, valoración de Apgar y el uso del surfactante, y concluyen que solo tres factores están en relación estrecha con el desarrollo de hemorragia intraperiventricular, los cuales son la vía vaginal para la resolución del embarazo, presentación cefálica y el peso al nacimiento menor de 1500 gramos, se asociaron con una mayor incidencia de hemorragia intraperiventricular. (7). En relación con nuestro estudio los neonatos que desarrollaron hemorragia intraperiventricular presentaron peso menor de 1500 gramos, la vía de resolución del embarazo fue mayor vía abdominal 5 contra 3 vía vaginal, estos últimos fueron los que desarrollaron hemorragia intraperiventricular grado III y todos ellos tenían presentación cefálica, de acuerdo al antes mencionado se encuentra con similitud en sus resultados, no todos los parámetros usados por ellos se estudiaron en nuestros neonatos, como son la medición de pH de cordón, uso de surfactante y en la mayoría de ellos se utilizaron agentes tocolíticos pero no fueron tomados en cuenta en este estudio solo mencionar que en aquellos casos que estaba con indicación de su uso, el mayor número de pacientes se les administró orciprenalina vía intravenosa y posterior a la disminución de la contractilidad uterina vía oral, sin la presencia de efectos secundarios relevantes.

De nuestros neonatos, las 3 muertes fetales secundarias a la presencia de hemorragia intraperiventricular se presentaron en las primeras 24 horas de nacimiento, es conocido que las primeras horas de nacimiento son más críticas y con mayor posibilidad de presentar dicha patología, para posteriormente disminuir la incidencia y en algunos casos se ha llegado a demostrar que existe una mayor posibilidad nuevamente de presentarla en los días 8 a 10 del nacimiento, pero no explican este motivo, sólo lo consideran en números escasos, e incluso proponen que como la incidencia mayor se presenta en las primeras horas de vida neonatal mencionan que el origen de la hemorragia puede ser congénito o virtualmente congénito, esto de acuerdo a un estudio publicado en el American Journal of Epidemiology en 1993, pero no hay más estudios que lo apoyen en sus resultados. (8).

Es muy importante el desarrollo neurológico que tienen estos neonatos principalmente en sus primeros años de la vida, un estudio publicado en *Pediatrics* en 1996, estudia el neurodesarrollo de niños en sus primeros 3 años de vida, los cuales presentaron hemorragia intraperiventricular leve y moderada y cuyas madres se les aplicó fenobarbital en periodo antenatal, todos los niños fueron evaluados a los 3,6,12,24 y 36 meses de edad, en cada visita se revisaron parámetros de crecimiento, examinación neurológica y física detallada, incluyendo evaluación de audiología, oftalmología con examen clínico de movimientos extraoculares, evaluación de estrabismo, fundoscopia y la presencia de nistagmo, tomando un grupo control sin patología asociada, los resultados obtenidos realmente fueron muy positivos ya que solo en 2 neonatos de 44 en total que habían presentado hemorragia intraperiventricular se les diagnosticó déficit neurológico, y concluyen que no existe significancia estadística en ambos grupos y confirman que la terapia antenatal con fenobarbital no se asocia con efectos adversos; (9) desafortunadamente en nuestro estudio no hay seguimiento tan estrecho de estos neonatos ya que influyen diversos factores tanto de tipo social, económico, educacional que hace que muchas de las madres no acudan a consultas pediátricas con regularidad.

CONCLUSIÓN

La hemorragia intraperiventricular es considerada una de las patologías más frecuentes de daño cerebral perinatal agudo, que se presenta con una incidencia muy marcada en los productos prematuros y con bajo peso al nacer, principalmente en el primer día de nacimiento, existen además varios factores los cuales contribuyen a su presentación donde se incluye la realización de maniobras de reanimación lo cual puede en un porcentaje importante condicionar la presencia de la hemorragia, además otros como son la vía de resolución del embarazo, la presentación fetal, la presencia o no de trabajo de parto, etcétera.

Se han estudiado en especial el uso de fármacos en especial el uso de Fenobarbital y la Vitamina K en periodo antenatal, en mujeres que presentan amenaza de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas, alguna otra patología materna asociada que implique la interrupción del embarazo antes del término lo que lleva a nacimientos de productos prematuros, los cuales son usados en diversos rangos de edad gestacional donde se incluyen hasta productos de 24 semanas y en general hasta las 34 semanas de gestación, aquí en nuestro estudio en particular se uso de las 28 a 34 semanas de gestación, en realizada los resultados obtenidos en productos menores de 28 semanas que nacen en nuestro hospital presentan resultados desfavorables en general, por lo que se decide su uso en productos mayores con una mayor probabilidad de sobrevivir, el mecanismo de acción del Fenobarbital consisten en disminuir las alteraciones de la presión arterial media y los incrementos bruscos en la presión arterial, además disminuye los aumentos de flujo sanguíneo cerebral durante los ascensos bruscos y rápidos de la presión arterial, sin afectar la autorregulación cerebral, lo que lleva a un aumento en la resistencia vascular, dentro de los efectos adversos más importantes es que ocasiona un defecto en la coagulación en especial de los factores vitamina K dependientes, de aquí deriva su uso antenatal en terapia conjunta del Fenobarbital con la Vitamina K, esta última se ha considerado su uso en periodo antenatal para corregir la coagulación fetal o neonatal, ya que aumenta la actividad de los factores dependientes de esta vitamina y previene las enfermedades hemorrágicas del recién nacido, de manera rutinaria en el servicio pediatría se usa en el periodo postnatal, pero se requiere mínimo de 4 a 6 horas posterior a su administración para llevar a cabo su función, por eso la importancia de administrarla de manera antenatal, además de que la mayor incidencia de hemorragia intraperiventricular se presenta en las primeras horas de nacimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De los resultados obtenidos en nuestro estudio, de los 104 neonatos nacidos vivos, a un total del 75% recibieron en periodo antenatal fenobarbital y el 82% el uso de vitamina K, de ellos el 13% de los neonatos desarrollaron hemorragia intraventricular, un total de 8 neonatos, 3 de ellos no se les aplicó ninguno de ambos fármacos y en especial fueron los que desarrollaron hemorragia intraperiventricular grado III, ellos murieron y su diagnóstico se llevo a cabo mediante la autopsia, los 5 niños restantes presentaron una evolución clínica satisfactoria, además de que presentaron hemorragia intraperiventricular diagnosticada por ultrasonografía transfontanelar anterior grado I y II, y su pronósticos en la literatura y en nuestro estudio son favorables y todos ellos recibieron tratamiento antenatal con fenobarbital 2 dosis de 330 mg y 2 días de uso de vitamina K.

A la gran mayoría de los productos se les administro en periodo antenatal el uso de esteroides en especial dexametasona, hay diversos estudios donde de manera conjunta con el fenobarbital tratan de relacionar y en especial conocer la efectividad de los esteroides en la prevención de la hemorragia intraperiventricular, pero no existen datos concluyentes que confirmen su relación, su uso en esta etapa es con relación a la madurez pulmonar fetal la cuál ya esta bien demostrado su eficacia.

De forma integral de los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que el uso de terapia antenatal en periodo de 28 a las 34 semanas de gestación se concluye de acuerdo a la literatura mundial, el uso del Fenobarbital y Vitamina K reduce la incidencia y la severidad de hemorragia intraperiventricular en productos prematuros, por lo que se indica su uso en aquellas pacientes con factores de riesgo para presentar partos prematuros.

Importante mencionar que la mayor frecuencia de patología neonatal en nuestro estudio es la patología respiratoria con presencia de síndrome de dificultad respiratoria, le continua sepsis neonatal y posterior hemorragia prematuros.intraperiventricular a comparación de otros estudios donde está última esta considerada la principal patología.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXOS

EDAD GESTACIONAL POR FECHA DE ULTIMA MENSTRUACIÓN Y POR ULTRASONOGRAFIA.

EG. FUM	No.	EG. USO	No.
		26	5
		27	2
28	13	28	8
29	4	29	7
30	17	30	16
31	16	31	12
32	11	32	20
33	23	33	9
34	16	34	11
TOTAL	100		90

CUADRO I

EDAD MATERNA.

EDAD MATERNA (Años)	No.	%
15 - 20	32	32
21 - 25	27	27
26 - 30	28	28
31 - 35	8	8
36 - 40	4	4
41 - 45	1	1
TOTAL	100	100

CUADRO II

DURACION DEL TRATAMIENTO CON VITAMINA K.

DURACION	No. DE PACIENTES.
2	24
3	16
4	12
5	6
6	8
7	2
8	2
9	4
10	4
12	2
14	2
15	4

TOTAL

86

CUADRO III

PATOLOGÍA MATERNA CONCOMITANTE

PATOLOGIA	No.
CERVICOVAGINITIS	17
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	15
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA ASOCIADA AL EMBARAZO	11
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO	8
INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS	5
PLACENTA PREVIA	3
PAROTIDITIS	1
HEPATITIS VIRAL	1
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	1
ECLAMPSIA	1
POLIHIDRAMNIOS	1
SX. NEFROTICO	1
PO APENDISECTOMIA	1
HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRONICA	1
TOTAL	67

CUADRO IV

INDICACIÓN DE CESAREA.

INDICACION	No.	%
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA ASOCIADA AL EEMBARAZO	15	21.4
CESAREA ITERATIVA	8	11.4
PRESENTACIÓN PÉLVICA	8	11.4
OLIGOHIDRAMNIOS	8	11.4
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	7	10
CERVIX DESFAVORABLE	6	8.5
FALTA DE PROGRESIÓN DE TRABAJO DE PARTO	5	7.1
GEMELAR	4	5.7
PLACENTA PREVIA	3	4.2
SITUACIÓN TRANSVERSA	1	1.4
DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA NORMOINSERTA	1	1.4
ECLAMPSIA	1	1.4
PRUEBA DE TRABAJO DE PARTO FALLIDA	1	1.4
SX. DISMORFICO	1	1.4
CARDIOPATIA FETAL	1	1.4
TOTAL	70	100

CUADRO V

PESO AL NACIMIENTO

PESO	No.
MENOS DE 1000 G.	4
1001 - 1500 G.	15
1501 - 2000 G.	44
2001 - 2500 G.	37
2501 - 3000 G.	4
TOTAL	104

CUADRO VI

EDAD GESTACIONAL POR CAPURRO SOMATICO.

CAPURRO	NO.	%
26	1	.96
28	1	.96
29	2	1.9
30	7	6.7
31	5	4.8
32	15	14.4
33	25	24
34	15	14.4
35	16	15.3
36	7	6.7
37	6	5.7
38	2	1.9
39	2	1.9
TOTAL	104	100

CUADRO VII

DIAGNOSTICO FETAL.

PATOLOGÍA	No.
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	36
SEPSIS NEONATAL	21
HEMORRAGIA INTRAPERIVENTRICULAR	8
HIPERBILIRRUBINEMIA	7
HIPOGLUCEMIA	3
NEUMOTORAX	1
SANO	28
TOTAL	104

CUADRO VIII

CAUSAS DE MUERTE FETAL

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PATOLOGIA	No.
SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA	17
SEPSIS NEONATAL	10
HEMORRAGIA INTRAPERIVENTRICULAR	3
NEUMOTORAX	1
TOTAL	31

CUADRO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Antepartum Vitamin K and Phenobarbital for Preventing Intraventricular Hemorrhage in the Premature Newborn: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. James A. Thorp. *Obstet Gynecol* 1994;83:70-6.
2. The Effect of Combined Antenatal Vitamin K and Phenobarbital Therapy on Umbilical Blood Coagulation Studies in Infants Less Than 34 Weeks Gestacion. James A. Thorp. *Obstet Gynecol* 1995;86:982-9
3. Twenty-seven years of experience with oral vitamin K1 therapy in neonatos. Frank I. Clark. *J. Pediart* 1995;127:301-4.
4. Maternal administration of Vitamin K Does Not Improve the Coagulation Profile of Preterm Infants. Nayda J. Kazzi. *Pediatrics* 1989;84:1045-1050.
5. The effects of antenatal Phenobarbital therapy on neonatal intracranial hemorrhage in preterm infants. Seetha Shankaran. *N. Engl J Med* 1997;337:466-71.
6. Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. Seetha Shankaran. *The Journal of Pediatrics*;100:3469-475.
7. Risk factors for early intraventricular hemorrhage in low birth weight infants. Laura R. Ment *J:Pediart* 1992; 121:776-83.
8. Antenatal Phenobarbital for the prevention of periventricular and intraventricular hemorrhage: A double-blind randomized, placebo-controlled, multihospital trial. Joseph W. Kaempf. *J. Pediart* 1990;117:933-8.

9. Incidence and Timing of Germinal Matrix/Intraventricular Hemorrhage in Low Birth Weight Infants. Nigel Paneth. American Journal of Epidemiology 1993;137:1167-76
10. Antenatal Phenobarbital for the prevention of neonatal intracerebral hemorrhage. Seetha Shankaran. Am J Obstet Gynecol 1986;154:53-7.
11. Antenatal Phenobarbital Therapy and Neonatal Outcome I: Effects on intracranial Hemorrhage. Seetha Shankaran. Pediatrics May 1996;97:5.644-48
12. Antenatal Phenobarbital Therapy and Neonatal Outcome II: Neurodevelopmental Outcome at 36 Months. Seetha Shankaran. Pediatrics 1996;97:649-652.
13. Placental Transfer of Vitamin K1 in Preterm Pregnancy. Nadya J. Kazzi. Obstet Gynecol 1990;75:334.
14. Perinatología. Luis Cabero I Roura. Tomo II. Salvat 1989.
15. Pediatría. Meneghelli. Vol.I. 3ª. Edición. 1987.
16. Clínicas de Norteamérica. Ginecología y Obstetricia. 1987.
17. Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and Infants. Arvoy A. Fanaroff. 6a. edition. 1997.
18. Neonatology, Duany. 3a. Edition.
19. Diagnosis of Intraventricular Hemorrhage in the Newborn. Value of Sonography via the Posterior Fontanell. Nigel Anderson. ARJ 1994;163:893-896

20. Manual de diagnóstico por ultrasonido. OMS. Ginebra 1996.
21. Fetal and Neonatal Pathology. Jean W. Keeling, Springer, Verlag 1987.
22. Development Pharmacology and Pharmacokinetics. Linda L. Wright 1994.
23. Preterm infants behavioral and Heart rate responses to antenatal Phenobarbital
Res Nurs Health 1992;22 (6) p461-70.
24. Manual de farmacología en el embarazo. R.L. Berkowits. 2ª. Edición. Salvat.
25. Phenobarbital prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular
hemorrhage (Cochrane Review). Crowther CA.