



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
DIVISION DE PEDIATRIA

"RELACION ENTRE DOSIS DE MANTENIMIENTO DE-
FENO BARBITAL Y NIVELES SERICOS ENCONTRADOS
EN RECIEN NACIDOS CON CRISIS CONVULSIVAS".

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA

DR. ELIAS AHUMADA RAMIREZ

ASESOR DE ESTE TRABAJO ;
DRA. MARCELA MARIA RAMIREZ CAMPOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1	OBJETIVOS
2	ANTECEDENTES CIENTIFICOS
10	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
11	HIPOTESIS
13	MATERIALES Y METODOS
16	RESULTADOS
32	DISCUSION
40	CONCLUSIONES
41	BIBLIOGRAFIA

OBJETIVOS:

- 1.- Determinar concentraciones séricas de fenobarbital obtenidas con diferentes dosis de mantenimiento en neonatos con crisis convulsivas.
- 2.- Determinar si los niveles plasmáticos de fenobarbital se modifican con la edad extrauterina y/o tiempo de administración.
- 3.- Relacionar las condiciones neurológicas del recién nacido con los niveles plasmáticos de fenobarbital.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La encefalopatía hipoxico-isquémica es un problema clínico frecuente, la lesión hipoxico-isquémica antecede el gran número de déficit neurológico no progresivo secundario a eventos perinatales (1). Los efectos de la hipoxia y la isquemia son difíciles de separar clínicamente y ambos factores contribuyen a la encefalopatía en el neonato(2).

Los déficits neurológicos usualmente ocurren en combinación e incluyen: retraso mental, espasticidad, coreoatetosis, ataxia y crisis convulsivas.- Malamud (3) encuentra que en el 80% de las parálisis cerebrales infantiles la causa fue encefalopatía hipoxico-isquémica. Las secuelas de la encefalopatía hipoxico-isquémica son afectadas por diversos factores, principalmente por el estado de la encefalopatía(2) y la presencia de convulsiones controladas(4).

Las convulsiones neonatales, son uno de los eventos patológicos más frecuentes durante las dos primeras semanas de vida extrauterina y la mayoría de las veces ocurre los dos primeros días(5).- Las convulsiones neonatales tienen valor como indicadores de mortalidad subsecuente y de morbilidad en los sobrevivientes(6,7).

La incidencia de las crisis convulsivas varía según diferentes autores y las cifras oscilan desde

0.15% a 0.8% (6-10) para la población neonatal general, 20% para neonatos con peso menor de 2500gr(27) y de 20% para los neonatos en unidades de cuidados intensivos (8-11).

La etiología de las crisis convulsivas neonatales es variada y se reconocen como las más frecuentes las siguientes: hipoxia neonatal, hemorragia intracraneal, infección, hipoglicemia, hipocalcemia(4, 6-8) y menos frecuentes las anomalías embriológicas o la supresión farmacológica. El tipo de convulsiones difiere de las presentadas en otras edades y corresponden a los siguientes tipos: a) sútiles, b) tónicas, c) clónicas multifocales, d) clónicas focales y e) mioclonicas(5,11,12). Las que se presentan con mayor frecuencia son las sútiles y las tónicas las cuales junto con las mioclonicas constituyen las de mayor gravedad. Algunos neonatos solo manifiestan apnea como unico dato de actividad convulsiva(2,9,11,12).

Evidencias experimentales, sugieren que la actividad convulsiva per-se resulta en lesión cerebral que trae implicaciones a corto y largo plazo cuando se presentan en el periodo crítico del desarrollo del sistema nervioso central en el neonato (10). La mortalidad y morbilidad de las crisis convulsivas ha disminuido en la actualidad gracias a mejores cuidados en la madre gestante y del pro-

ducto cuando nace, sin embargo las estadísticas publicadas difieren, ya que se menciona mortalidad del 15 al 20% (9) y otras mencionan de 34.8% (5-7).

Donde hay uniformidad es respecto a las secuelas en los sobrevivientes cuya incidencia es del 30 al 40% para los mismos autores.

En un estudio prospectivo de 54000 recién nacidos, se encontró una incidencia de crisis convulsivas de 0.51% (277 recién nacidos) de los cuales - 96 (34.8%) fallecieron durante el periodo perinatal; y de los 181 sobrevivientes el 70% fue normal; - 25 (13%) tuvieron parálisis cerebral; 31 (19%) presentaron retardo mental; 33 (20%) presentaron epilepsia; el 13% de los sobrevivientes tuvo una combinación de las secuelas antes señaladas (6,7).

El pronóstico de las crisis convulsivas neonatales está relacionado con los siguientes factores: la etiología, la valoración de Apgar a los 5 minutos, la necesidad de reanimación al nacimiento, el tipo de convulsiones, así como la duración y la frecuencia de éstas. (4-9)

El tratamiento de las convulsiones es preconizado a detectar y corregir alteraciones metabólicas (12,13). Por lo que cuando no es posible detectar la etiología el tratamiento anticonvulsivo es necesario. El fenobarbital ha sido la droga recomendada por diferentes autores (8-10,12-15). El principio

básico estriba en elegir la droga que tenga mayo - res probabilidades de ser eficaz y prescribirla en dosis que logren una concentración sanguínea sufi - ciente para controlar las crisis sin producir toxicidad.(5)

El fenobarbital entro en la terapéutica anti - convulsiva desde 1912 (5,15,18,19) y su mecanismo de acción aún no es bien conocido. Existen evidencias de que las convulsiones representan un des - equilibrio entre influencias excitatorias e inhibi - torias, el glutamato es un neurotransmisor excitato - rio y el ácido gamma-amino butírico es un neuro - transmisor inhibitorio, por lo que la acción anti - convulsiva del fenobarbital es relacionada con dis - minución de la neurotransmisión excitatoria mediada por el glutamato y aumentando la neurotransmisión - inhibitoria en sinapsis que utilizan el ácido gamma amino butírico (5,17-19). El fenobarbital se absor - be completamente después de la administración = oral ó parenteral, las concentraciones máximas plas - máticas en neonatos se alcanzan a las 4-6 hrs(13). Aunque se refiere que es más rápida por vía intra - muscular que por la vía oral .

El volúmen de distribución del fenobarbital - en recién nacidos varia de 0.71 a 0.97 l/kg, sin ha - ber modificaciones por la edad gestacional, peso o edad posnatal (10,12-14,16). Se necesitan 20-60 -

minutos para su distribución en el cerebro por la poca solubilidad del producto en los lípidos. La vida-media del fenobarbital se modifica con la edad (10,-12-16). El 50 al 60% del fenobarbital se une a pro-teínas plasmáticas y un 25% es excretado por vía renal en forma libre (5,18,19). El fenobarbital es metabolizado en el hígado para producir por lo menos seis compuestos a través de conjugación a glucoronído ó sulfato, siendo el principal metabolito el p-hidroxifenobarbital (5,18,19), el cual es excretado por la orina, el resto de compuestos aún no son bien determinados.

Diversos estudios se han efectuado para relacionar las concentraciones sericas y el efecto anticonvulsivo, los cuales sugieren una concentración plasmática mínima de 10 mcgr/ml, para control de las crisis en niños y adultos(19), en neonatos se han señalado varias concentraciones mínimas como son: 12 mcg/ml (13), 16.9 mcg/ml (16), Gal (11) encuentra que en el 12% de sus pacientes requieren concentraciones de 30 mcg/ml para control de sus convulsiones, y en forma general son aceptadas concentraciones plasmáticas terapéuticas entre 10 y 30 mcg/ml(11,12,16,18, -19) aunque pueden llevarse concentraciones hasta de 40 mcg/ml antes de que sea agregado otro anticonvulsivo, con la posibilidad de encontrar letargia con estas últimas concentraciones.

El fenobarbital sigue siendo la droga de primera línea para el control agudo de convulsiones especialmente en neonatos y el control de éstas depende de la rapidez con que se alcancen las concentraciones terapéuticas. Se han estipulado dosis de carga para alcanzar dichos niveles, se pueden usar dosis de 15 a 20 mg/kg y el paciente queda sin peligro y dentro de límites terapéuticos (5,8,11,15,16).

La dosis de mantenimiento una vez alcanzado las concentraciones terapéuticas con dosis de carga, ha sido estudiada por diversos autores, Fisher(14) señala que para mantener concentraciones de 20 a 25 mcg/ml se necesitan dosis de 3.1 a 3.8 mg/kg/día, Lockman (16) recomienda dosis de 3 a 5 mg/kg/día, Ouvrier(15) de 6 mg/kg/día, Volpe(27) dosis de 6-8 mg/kg/día y en los textos de Avery (1) 8 a 10 mg/kg/día, y Shaffer (28) de 10 a 12 mg/kg/día. Painter(10) encuentra que con dosis de 2.5 a 4 mg/kg/día se alcanzan niveles en límites terapéuticos bajos y que con dosis de 5 mg/kg/día se alcanzan niveles peligrosos durante la primera semana de tratamiento, cuando se utilizan dosis de 8 a 10 mg/kg/día se obtienen niveles por arriba de 70 mcg/ml, que caen en la toxicidad.

Las concentraciones alcanzadas en la primera semana están relacionadas con la acumulación de la droga y que desciende con la edad, como efecto de la -

de la maduración microsomal hepática.

Diversos autores consideran que la vida media del fenobarbital desciende conforme la edad gestacional avanza, aunque también puede relacionarse con la enfermedad primaria (10,13). La vida media del fenobarbital varia respecto al autor que se consulte (10,12-16), mencionamos como media la de Ouvrier(15)-quien señala de 104 hrs. para antes de las dos primeras semanas y de 45 hrs para después. Jalling (13) hace notar que la diferencia en la tasa de eliminación de la droga en el recién nacido hace la imposibilidad para sostener regímenes de mantenimiento por lo que Fisher (14) en un estudio farmacocinetico utiliza la siguiente formula:

$$DM = DCT \times 24 \times 10^{-3} \times C_p$$

para determinar la dosis de mantenimiento y sostener una concentración de terminada. Donde DM es la dosis de mantenimiento, DCT la depuración corporal total (ésta es calculada de 6.4 ± 2.3 mlx Kg x día) y C_p la concentración plasmática deseada, estableciendo así la dosis de mantenimiento antes señalada.

La toxicidad del fenobarbital esta relacionada con los niveles plasmáticos iguales ó mayores de 40-mcg/ml y ésta representada por alteraciones de la consciencia, que va desde la sedación hasta el coma de diversos grados, puede haber irritabilidad o hiperactividad, nistagmus, ataxia y alteraciones del

tono muscular (5,11,18,19), también se refiere la presencia de hipoprotobinemia. En un estudio prospectivo (20) se encontró afectación de la comprensión y la memoria a largo plazo.

La dificultad para establecer una dosis de mantenimiento en el neonato debido a su farmacocinética hace que el paciente tratado con fenobarbital se controle con determinaciones plasmáticas, para mantenerlos en límites terapéuticos sin riesgo de toxicidad. En la actualidad se pueden determinar concentraciones de fenobarbital en diferentes especímenes corporales, la más usada es en plasma pero pueden hacerse determinaciones en líquido cefalorraquídeo y en saliva (21,22) estas últimas representan la fracción libre la cual corresponde a la fracción ultrafiltrable de la droga.

Respecto al tiempo de mantenimiento de la droga este no ha sido determinado y hay quien propone que la droga sea suspendida antes de que el recién nacido sea egresado del hospital (23). Por último el fenobarbital tiene otras acciones como: reducción de la tasa metabólica de oxígeno a nivel cerebral, previene el edema cerebral con reducción de la presión intracraneal por un efecto estabilizador de la membrana, relacionado con la inhibición de la peroxidación de los lípidos (24-26) y dichos efectos están en relación a concentraciones séricas mayores para-

las señaladas en crisis convulsivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las crisis convulsivas y la encefalopatía hipoxico-isquémica son condiciones patológicas frecuentes en la etapa del recién nacido. El pronóstico es grave con una mortalidad del 40% y en los sobrevivientes las secuelas se presentan también en aproximadamente el 40% (parálisis cerebral infantil, retraso mental, epilepsia, etc). La identificación temprana de estos eventos, la instalación de un manejo temprano en forma agresiva y prolongada, reduce la severidad de las secuelas con un mejor pronóstico para la vida y la función. Diversos planes de tratamiento se han propuesto y coinciden que el fenobarbital es el medicamento de elección para controlar las crisis convulsivas y disminuir los efectos de la hipoxia siempre y cuando se mantengan concentraciones séricas entre 10 y 30 mcg/ml. Las dosis recomendadas para mantener estos niveles tienen un rango muy variable (3 a 12 mg/kg/día) lo cual hace que el uso indistinto de estas dosis, puedan ser insuficientes para lograr niveles séricos terapéuticos o suficientes para producir toxicidad en el neonato repercutiendo sobre el bienestar neurológico independientemente del daño preestablecido.

HIPOTESIS 1.

Las dosis de mantenimiento de fenobarbital generalmente aceptadas son variables (3 a 12mg/kg/día)- la elección de dosis máximas favorecen niveles tóxicos, cuando se utilizan dosis mínimas pueden ser insuficientes para un efecto terapéutico por lo que se necesita limitar dicha dosis a un rango más estrecho o efectuar determinaciones séricas seriadas para modificar la dosis y mantener un nivel terapéutico adecuado.

HIPOTESIS 1a.

Las dosis recomendadas de fenobarbital a pesar de su rango variable mantienen niveles séricos terapéuticos sin riesgo de toxicidad o de ser insuficientes para un efecto terapéutico no siendo necesario modificar la dosis una vez alcanzados niveles séricos adecuados.

HIPOTESIS 2.

Los niveles séricos de fenobarbital mayores de 10mcg/ml y menor de 30 mcg/ml se correlacionan con el control de las crisis convulsivas y bienestar neurológico, independientemente del daño establecido y debe favorecer menor severidad o riesgo de secuelas.

HIPOTESIS 2b.

El mantenimiento de niveles séricos en rango terapéutico mayor de 10 mcg/ml y menor de 30 mcg/-

ml, no se correlaciona con el control y pronóstico -
de las crisis convulsivas, ni modifica la severidad-
o riesgo de secuelas.

MATERIALES Y METODOS.

Se estudiaron 30 pacientes con crisis convulsivas que ingresaron al servicio de Neonatología del Hospital General del Centro Médico la Raza, en un período de marzo a diciembre de 1984, de los cuales 4 fallecieron, los 26 restantes se distribuyeron al azar en tres grupos.

El grupo 1 fue formado por 8 pacientes con crisis convulsivas, que necesitaron de tratamiento anti convulsivante de mantenimiento, todos los pacientes recibieron una dosis de carga para control de sus crisis convulsivas, una vez alcanzado niveles séricos de fenobarbital de $25 \text{ mcg/ml} \pm 5 \text{ mcg}$. habiéndose determinado en dos ocasiones para corroboración se administro una dosis de mantenimiento de 3 mgxKg x Día en dos dosis, se efectuó seguimiento clínico y de laboratorio cada 7 días durante su etapa de recién nacido, cuando de acuerdo a su ganancia de peso se ajustaba la dosis de fenobarbital correspondiente, previamente se tomaba la muestra para la determinación de fenobarbital sérica.

El grupo 2 incluyo 9 recién nacidos con crisis convulsivas, a los cuales tambien antes de incluirse en el estudio recibio dosis de carga de fenobarbital para control de sus crisis convulsivas y cuando su niveles sericos fueron de $25 \pm 5 \text{ mcg/ml}$ del mé

dicamento, se les administro una dosis de manteni -
miento de 4.5 mg/kg/día en dos dosis, efectuandose -
el mismo seguimiento cada 7 días.

El grupo 3 se formo con 9 recién nacidos con -
crisis convulsivas, también fueron sometidos a dosis
de carga para control de sus crisis convulsivas, -
una vez logrado esto, y que alcanzaron niveles sé-
ricos de fenobarbital de 25 ± 5 mcg/ml, se les admi-
nistro una dosis de mantenimiento de 6 mgr/Kg/día
en dos dosis y se efectuo el mismo seguimiento que -
en los grupos previos.

Todos los pacientes que se estudiaron se des-
carto inicialmente etiología metabólica de sus cri-
sis convulsivas.

Se incluyeron en el análisis datos sobre edad -
gestacional, valoración de Apgar y peso al nacimien-
to, condición clínica y diagnóstico, edad y peso -
posnatal; El seguimiento clínico fue a base de explo-
ración neurológica del recién nacido tomando linea-
mientos clínicos importantes que valoran tono pasi-
vo, tono activo, y reflejos y al control o no de -
convulsiones.

A todos los pacientes se les efectuaron de ruti-
na pruebas de funcionamiento hepático y renal antes-
de iniciar el estudio.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que

tuvieron persistencia de las crisis convulsivas y a las que se les agrego otro anticonvulsivo, o en quien hubo evidencia de daño renal o hepático.

Se determinaron niveles séricos de fenobarbital cada 7 días por inmunoanálisis enzimático homogéneo (EMIT) y se aplico para análisis estadístico la t de Student para muestras pareadas.

RESULTADOS.

El cuadro 1 muestra el análisis clínico de los pacientes del grupo I, el cual estuvo compuesto por 8 recién nacidos de los cuales 5 fueron del sexo femenino y 3 del sexo masculino, la edad a la que se inició el medicamento fue con un rango de 1 a 4 días con una media de 1.8 ± 1.3 días (D.E.). El peso al momento de iniciar el estudio tuvo un rango de 1.050 a 5.300 kg, con una media de 2.82 ± 1.3 kg (D.E.). El 25% presentó un Apgar a los 5 minutos de 3, el 50% fue menor o igual a 6, y el 25% menor o igual a 8 la media fue de 5 ± 3 (D.E.). Todos los pacientes presentaron crisis convulsivas antes de iniciar el seguimiento.

Cuando el estudio fue iniciado todos los pacientes tuvieron niveles séricos dentro de límites terapéuticos requeridos con una media de 25.8 ± 5.1 mcg/ml (D.E.). El cuadro 2 muestra la dosis administrada, los niveles séricos iniciales y el seguimiento durante 4 semanas y podemos señalar una disminución significativa de los niveles séricos del medicamento iniciales y los subsiguientes hasta terminar el estudio (Grafica 1), los cuales quedaron por debajo de límites terapéuticos, y así también cuando se compararon entre si las diferentes semanas hubo significancia estadística, excepto para cuando se -

comparo las muestras de la cuarta y quinta semana-
teniendo una $p < 0.1$.

No hubo recurrencia de crisis convulsivas duran-
te el estudio y se detecto retraso psicomotor en el-
25% de los pacientes (tabla 1).

El cuadro 3 corresponde al análisis del grupo II
el cual estuvo formado por 9 recién nacidos de los-
cuales 5 fueron del sexo masculino y 4 del sexo feme-
nino. La edad de inicio del estudio tuvo un rango de
1 a 18 días con una media de 7.8 ± 7.3 días (D.E.).
El peso vario de 1.5 a 4 kg. con una media de $2.48 \pm$
 0.76 kg. (D.E.). El Apgar presentado en este grupo -
fue menor de 3 en el 33% de los pacientes, igual a -
6 en el 33% y menor o igual a 8 en los restantes,-
con una media de 5.6 ± 2.6 puntos(D.E.).

Todos los pacientes al momento de iniciar el es-
tudio tuvieron niveles séricos terapéuticos requeri-
dos (cuadro 4) con una media de 26.9 ± 2.6 mcg/ml -
(D.E.), en el seguimiento los niveles de control fue-
ron disminuyendo en forma paulatina y aunque en -
la ultima semana los niveles séricos aún se mantuvie-
ron en limites terapéuticos, hubo diferencias conside-
rable en relación a los niveles presentados inicial-
mente con una $p < 0.01$, misma significancia cuando-
se comparo el nivel inicial con las otras semanas y
estas cuando se compararon entre si también hubo sig

nificancia, excepto cuando se compararon la tercera - cuarta y quinta muestras (Gráfica 2).

Durante el seguimiento se detecto alteraciones neurológicas en 3 pacientes, todos presentaron crisis convulsivas después de haber terminado el estudio, uno de ellos presento además retraso psicomotor siendo las secuelas en un 33% del grupo hasta el momento (Tabla 1).

En el cuadro 5 se consigna el análisis del grupo III, este se formo por 9 recién nacidos de los cuales 5 fueron del sexo masculino y 4 del sexo femenino. La edad tuvo un rango de 1 a 8 días con una media de 3.8 ± 2.8 días (D.E.). El peso vario de 1.65 a 3.65 kg. con una media de 2.59 ± 0.69 kg (D.E.). La valoración de Apgar fue con una media de 6 ± 1.8 puntos (D.E.). El motivo de prescripción de fenobarbital fue crisis convulsivas en todos los pacientes, las cuales no se clasificaron.

Al momento de iniciar el estudio todos los pacientes tuvieron niveles séricos de fenobarbital dentro de límites terapéuticos requeridos con una media de 25.7 ± 3.1 mcg/ml (D.E.) Cuadro 6.

En el seguimiento los niveles séricos fueron disminuyendo hasta quedar por debajo de niveles terapéuticos (Grafica 3). Cuando se comparo el nivel inicial con los niveles subsiguientes hubo diferen-

cia significativa, así mismo cuando se compararon entre sí los niveles semanales, excepto las semanas 4 y 5 (ver Gráfica 3).

No hubo recurrencia de crisis convulsivas durante el estudio y se detectó posteriormente retraso psicomotor en dos pacientes de este grupo que significa 22%. (Tabla 1)

La tabla 2 muestra la causa desencadenante de las crisis convulsivas. La más frecuente fue la asfixia perinatal en el 61.5%, seguida de hemorragia intracraneal subependimaria 7.6%, meningoencefalitis en 7.6%, desconocida 7.6%, etc.

Se presentaron 4 defunciones que no se incluyeron en el análisis por no haber terminado el estudio, su análisis clínico se presenta en el cuadro 7, ningún paciente fue sometido a estudio anatómopatológico por lo que la causa real de muerte se desconoce, sin embargo dos de las defunciones cursaron con infección del sistema nervioso central y las otras dos con hipoxia neonatal importante y además con inmadurez orgánica generalizada.

n	edad gestacional semanas	edad inicio trat. días	Apgar 5 min	Sexo	Peso kg.	Diagnóstico
1	35	2	8	F	1.94	E.H.I C.C.
2	40	4	4	M	3.20	E.H.I C.C.
3	38	1	7	M	2.35	E.H.I C.C.
4	40	4	4	F	5.30	E.H.I C.C.
5	40	1	3	F	3.30	H.I.C C.C.
6	38	1	5	F	3.00	C.C.
7	33	1	3	M	1.92	E.H.I C.C.
8	30	1	6	F	1.62	E.H.I C.C.

Cuadro 1. Análisis clínico Grupo I

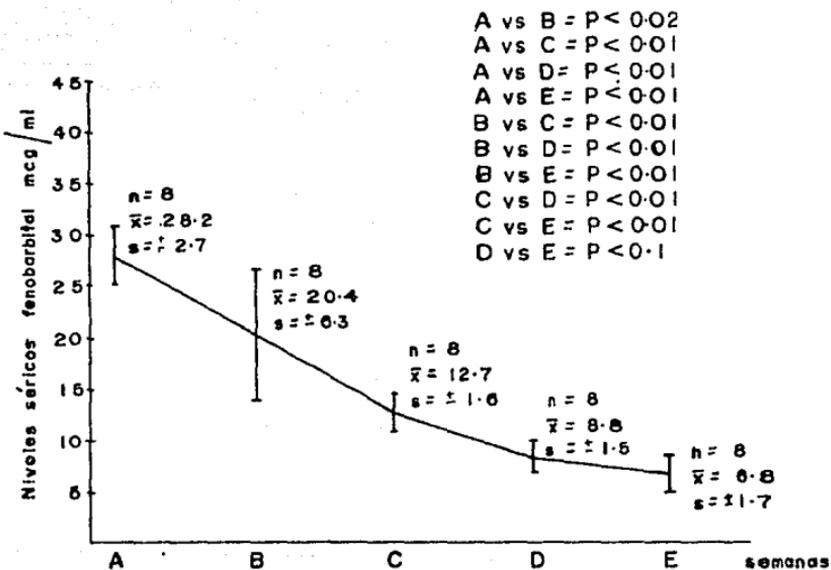
E.H.I. encefalopatía hipoxico-isquémica.

C.C. Crisis convulsivas.

H.I.C. Hemorragia intracraneal

n	Dosis Sostén mg/kg/d	Niveles Séricos mcg/ml.					Evolución
		Basal	1ra. Ser.	2da. Sem.	3ra. Sem.	4ta. Sem.	
1	3	26	25.5	12.5	7	7	normal
2	3	32.5	13	11.9	10.2	8	Secuelas
3	3	28	14.9	9.6	9.2	3	normal
4	3	23.8	18.8	14.8	10.5	5.7	normal
5	3	26.5	14.2	12	9	7.7	Secuelas
6	3	29.9	28	13.5	8.9	8	normal
7	3	29.6	28.8	13.9	6.3	7	normal
8	3	30	20	14	10	8	normal
Media		28.2	20.4	12.7	8.8	6.8	
D.E. \pm		2.7	6.3	1.6	1.5	1.7	

Cuadro 2. Niveles séricos de fenobarbital de control en los pacientes del grupo I.



Grafica 1. Seguimiento semanal niveles séricos grupo I

A = inicial B = 1ra semana C = 2da semana

D = 3ra semana E = 4ta semana

GRUPO	N	CRISIS CONVULSIVAS	RETRASO PSICOMOTOR	AMBAS	%
I	8		2		25
II	9		3		33
III	9	2		1	33
TOTAL	26	2	5	1	30.7

Tabla 1. Tipo de secuelas en los pacientes estudiados. Porcentaje por grupos y porcentaje total.

n	edad gestacional semanas	edad Inicio trat. días	Apgar 5 min	Sexo	Peso kg	Diagnóstico
1	32	5	6	M	1.5	H.I.C C.C.
2	32	6	8	F	1.67	C.C.
3	40	15	1	M	2.8	E.H.I C.C.
4	34	1	3	M	2	E.H.I C.C.
5	40	2	7	F	4	C.C.
6	40	2	8	M	2.75	C.C.
7	36	19	6	F	2.15	M.E. C.C.
8	40	3	2	F	2.5	E.H.I C.C.
9	40	18	4	M	2.95	M.E. C.C.

Cuadro 3. Análisis Clínico Grupo II

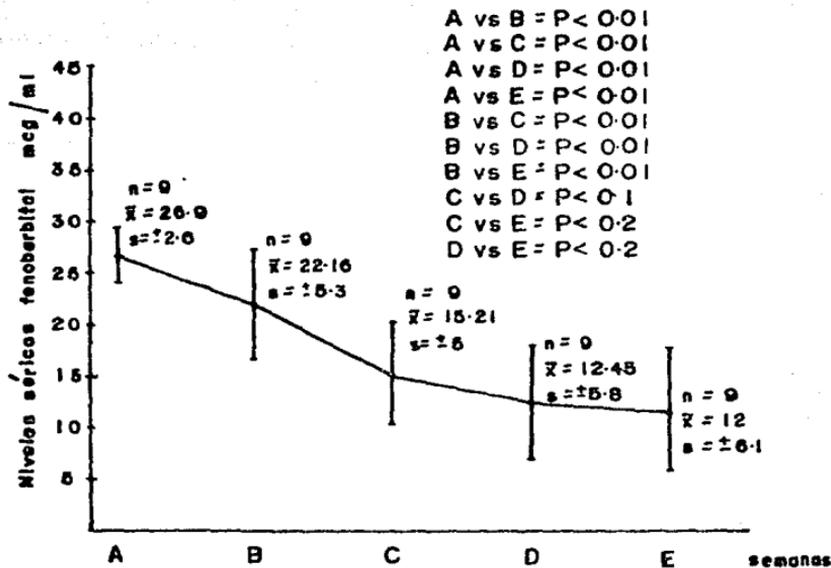
E.H.I. encefalopatía hipoxico-isquémica.

C.C. Crisis convulsivas.

M.E. Meningoencefalitis.

n	Dosis Sostér. mg/kg/d	Niveles Séricos mcg/ml					Evolución
		Basal	1ra. Sem.	2da. Sem.	3ra. Sem.	4ta. Sem.	
1	4.5	22.7	17.4	11	10	12.4	normal
2	4.5	24	22	17	11.9	11	normal
3	4.5	25.7	21.5	25.5	25.5	25	Secuelas, C.C.
4	4.5	30.4	29.1	18.3	12.7	12	normal
5	4.5	28	24.6	14.9	9.0	5.8	normal
6	4.5	28	14.4	10	8	8.4	normal
7	4.5	26.2	17.6	10.3	18	18	C.C.
8	4.5	30.5	26.4	18	9.2	9	C.C.
9	4.5	27	26.5	11.9	7.8	6	normal
Media		26.9	22.1	15.2	12.4	12	
D.E. [±]		2.6	5.3	5	5.8	6.1	
C.C. Crisis convulsivas.							

Cuadro 4. Niveles séricos de fenobarbital de control - en los pacientes del grupo II.



Grafica 2. Seguimiento semanal niveles séricos grupo II

A = Inicial B = 1ra semana C = 2da semana
 D = 3ra semana E = 4ta semana

n	edad gestacional semanas	edad inicio trat. días	Apgar 5 min	Sexo	Peso kg.	Diagnóstico
1	40	2	8	F	3.65	E.H.I C.C.
2	32	1	4	F	1.65	E.H.I C.C.
3	36	2	6	M	1.82	Edema Cere.
4	40	2	7	M	3.32	C.C.
5	40	7	4	M	2.39	C.C. Sepsis
6	40	5	4	F	2.75	E.H.I C.C.
7	40	7	8	M	3.28	C.C. I.Med.
8	34	8	8	M	2.27	C.C.
9	34	1	5	F	2.20	E.H.I C.C.

Cuadro 5. Análisis Clínico del grupo III

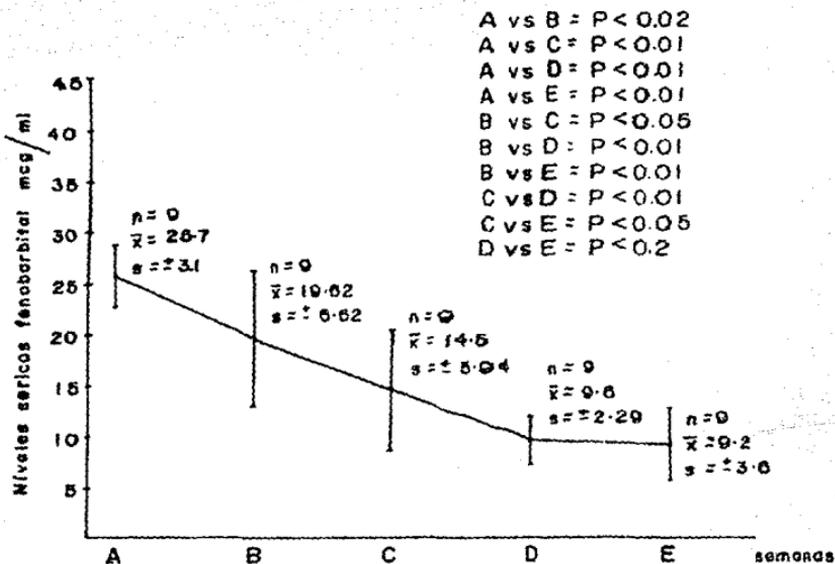
E.H.I. encefalopatía hipoxico-isquémica

C.C. crisis convulsivas.

I. Med. intoxicación medicamentosa.

n	Dosis Sostén mg/kg/d	Niveles Séricos mcg/ml					Evolución
		Basal	1ra sem.	2da sem.	3ra sem.	4ta sem.	
1	6	28.6	30.2	15.2	12.6	18.2	Secuelas
2	6	23.5	22	9.6	5.6	5	Normal.
3	6	29	12	11	8.0	6	Normal.
4	6	26.2	12.8	12	8.8	10	Normal.
5	6	26	25	20	12.0	9	Normal.
6	6	21	14.6	14.4	11.5	8	Normal.
7	6	26	18.5	16.4	7.8	8	Normal.
8	6	21.7	14.8	8.2	9.5	9	Secuelas
9	6	29.4	26.7	24.4	10.8	8	Normal.
Media		25.7	19.6	14.5	9.6	9.2	
D.E. ⁺		3.1	6.6	5.9	2.2	3.6	

Cuadro 6. Niveles séricos de fenobarbital de control en los pacientes del grupo III.



Grafica 3. Seguimiento semanal niveles séricos grupo III

A = inicial B = 1ra semana C = 2da semana
 D = 3rd semana E = 4ta semana

C A U S A	No.	PORCENTAJE
ASFIXIA	16	61.5%
HEMORRAGIA INTRACRANEAL	2	7.6
MENINGOENCEFALITIS	2	7.6
INTOXICACION MEDICAMENTOSA	1	3.8
SEPSIS	1	3.8
ISOINMUNIZACION A Rh	1	3.8
TOXOPLASMOSIS	1	3.8
DESCONOCIDA	2	7.6
TOTAL	26	100.0
Tabla 2. Etiología de las crisis convulsivas en el estudio.		

n	edad gestacional semanas.	edad inicio trat. días	Apgar 5 min.	Sexo	Peso Kg	Diagnóstico final.
1	32	2	5	M	1.05	E.H.I C.C.
2	32	3	5	M	1.07	H.I.C. C.C.
3	40	13	?	M	3.65	M.E. C.C.
4	38	2	?	F	2.30	M.E. C.C.
E.H.I. encefalopatía hipoxico-isquémica C.C. crisis convulsivas H.I.C. hemorragia intracraneal M.E. meningoencefalitis.						

Cuadro 7. Análisis clínico de los pacientes que fallecieron, los pacientes 1 y 2 recibieron dosis sostenida de 3 mgr/kg/día, los dos restantes de 4.5 mg/kg/día.

DISCUSION.

Las crisis convulsivas son eventos patológicos frecuentes en la etapa de recién nacido, como ha sido señalado en la literatura (1,2). En nuestro estudio nos limitamos únicamente al estudio de pacientes con este problema por lo que no podemos inferir sobre la incidencia real en nuestro hospital.

Como se ha reportado por otros autores(1,6-8), en nuestro estudio la hipoxia neonatal es un factor importante en la fisiopatología de las crisis convulsivas ya que encontramos 13 pacientes (50% con valoración de Apgar menor de 5 y solo 6 pacientes(23%) tuvieron valoración de Apgar de 8. En el 61% de estos pacientes el diagnóstico de ingreso fue el de Encefalopatía hipoxico-isquémica y crisis convulsivas, en otros dos se corroboró hemorragia intracraneal, meningoencefalitis en 2, datos que también están de acuerdo a los reportes previos sobre la etiología de las crisis convulsivas-neonatales.

En cuanto al tipo de crisis convulsivas, en los pacientes estudiados no fueron especificadas, por lo que no podemos hacer una correlación entre el tipo de crisis y la severidad de las mismas co-

mo ha sido reportado en la literatura(8,9,11,12).

En este estudio encontramos una mortalidad del 13.3% cifra que ésta también en relación con reportes previos (9). En las defunciones ocurridas aunque no se efectuó autopsia, pensamos que la inmadurez y el bajo peso al nacimiento fueron factores determinantes en la evolución de estos pacientes, así como el proceso infeccioso en los dos pacientes restantes.

El porcentaje total de secuelas encontradas fue de 30.7%, secuelas que se detectaron dentro de los 3 meses posteriores al estudio y de ninguna manera representa fidedignamente una cifra final, ya que el seguimiento deberá planearse a largo plazo para tener una idea real de las secuelas y la severidad de las mismas ya que como ha sido señalado por Malazud (3) el 80% de los niños con parálisis cerebral infantil tienen antecedente de hipoxia neonatal como factor causal.

En cuanto al seguimiento de los niveles séricos del anticonvulsivo en el grupo I encontramos que a partir de la primera semana existe un descenso significativo ($p < 0.02$) en relación a los niveles iniciales con un descenso de 1.1 mcg/ml/día pero manteniéndose en niveles terapéuticos, correspondiendo a un 30% del nivel inicial. En la segun

da semana los niveles continuaron descendiendo y con mayor significancia ($p < 0.01$) correspondiendo a más del 50% del nivel sérico inicial, con una caída de 1.1 mcg/ml/día manteniéndose aún dentro de niveles terapéuticos bajos. Para la tercera semana el nivel encontrado está ya por debajo de límites terapéuticos con una pérdida del 70% del nivel inicial y un ritmo de descenso de 0.55 mcg/ml/día. En la última semana los niveles representan meros del 25% del nivel inicial y un ritmo de descenso diario de 0.28 mcg/ml/día, estando por debajo de límites terapéuticos a pesar de una dosis de mantenimiento.

En el grupo II se presenta el mismo fenómeno ya que a partir de la primera semana hay descenso de los niveles en forma significativa ($p < 0.01$) correspondiendo a un 82% del nivel inicial con una caída de 0.67 mcg/ml/día que corresponde a un 40% menos que en la primera semana del grupo I. Para la segunda semana los niveles corresponden a un 56% del nivel inicial, aún dentro de rango terapéutico teniendo un descenso diario de 0.99 mcg/ml/día lo que corresponde a un 10% menos al encontrado en la segunda semana del grupo I. En la tercera semana el descenso ha sido mayor y los niveles corresponden al 46% de los niveles iniciales con

una caída de 0.39 mcg/ml/día, lo cual es menor en un 40% al descenso observado en los pacientes del grupo I. En la cuarta semana existe poca variación respecto a la previa ya que estos niveles representan el 44% del nivel inicial con una caída de 0.06 mcg/ml/día y que es menor en 78% a la ci-fra obtenida en el grupo I. Al final del estudio los niveles séricos eran superiores a 10mcg/ml ni-vel mínimo recomendado como anticonvulsivo.

En el grupo III se repite el fenómeno, hay descenso desde la primera semana en forma significativa (p 0.02) los niveles representan el 76% de los iniciales con una caída de 0.86 mcg/ml/día siendo ésta mayor en un 27% a la observada en el grupo II y menor en un 22% cuando se compara con la caída en el grupo I. Los niveles encontrados en la segunda-semana corresponden a un 56% de los iniciales, teniendo una caída de 0.73 mcg/ml/día, la cual es menor en un 27% a la encontrada en el grupo II y también menor en un 34% a la encontrada en el grupo I. En la tercera semana los niveles están ya por debajo de límites terapéuticos y representan el 37% de los niveles iniciales siendo la caída-de 0.7 mcg/ml/día la cual es mayor en un 79% a la observada en la misma semana del grupo II y mayor en un 27% a la observada en el grupo I.

En la cuarta semana los niveles corresponden a un 35% de los niveles iniciales con una caída de 0.05 mcg/ml/día siendo esta menor en un 5% comparada a la del grupo II y también menor en 83% a la encontrada en la cuarta semana del grupo I.

Si revisamos la tabla 3 podemos observar que el descenso diario en las concentraciones es mayor en las primeras semanas en comparación con las semanas finales en todos los grupos, lo cual puede explicarse por la posibilidad de que a mayor concentración del medicamento hay mayor inducción enzimática en el recién nacido que resulta en depuración más rápida, sin influir la edad posnatal como ha sido señalado por Painter y Jalling (10,13).

Aunque si analizamos grupo por grupo observamos que la mayor depuración es en el grupo I el cual tenía la menor dosis de mantenimiento y se contraponen a lo antes señalado más sin embargo esto tampoco apoya lo señalado por los mismos autores ya que la edad promedio en el grupo I fue de 1.8 ± 1.3 días, edad menor a la de los otros dos grupos, por lo que no se descarta la posibilidad propuesta.

En el grupo II los niveles séricos del medicamento al final del estudio estuvieron dentro de límites terapéuticos debido a que la muestra por

ser pequeña fue afectada por los pacientes 3 y 7- que tuvieron resultados de laboratorio muy superiores a los reportados en los otros pacientes del mismo grupo originando incremento en la media y ampliación en la desviación estandar, siendo también suficiente para que la curva semaral fuera mayor a la del grupo III que recibió dosis más altas.

Durante el estudio no hubo recurrencia de crisis convulsivas a pesar de niveles séricos no terapéuticos sin embargo estos niveles si pueden influir en el desarrollo de secuelas en nuestros pacientes como ha sido señalado por Sveningsen(25) quien encuentra que cuando los niveles séricos de fenobarbital se mantienen por arriba de 10 mcg/ml hay disminución en el tipo y severidad de las secuelas.

En este estudio las secuelas alcanzaron 30.7% cifra semejante a la reportada en la literatura y que no se vio modificada por el uso de fenobarbital probablemente por que no se mantuvieron los niveles señalados y aunque no hubo modificaciones en las secuelas no podemos adoptar la conducta de Gal y Boer (23) de suspender el anticonvulsivo antes de que el recién nacido sea egresado del hospital, ya que les falta el seguimiento a largo plazo en su reporte, y en nues-

tro estudio hubo tres pacientes que presentaron crisis convulsivas dentro de los seis meses - posteriores al estudio y consideramos que para - suspender el anticonvulsivo debe seguirse el mis- mo criterio que para otras edades pediátricas.

De lo anterior deducimos que hay la necesi- dad de un nuevo estudio con dosis mayores de fenó - barbital haciendo un seguimiento a largo plazo, - aunque si observamos las gráficas 1, 2, y 3, re conocemos en los tres grupos que tienden a que dar por debajo de niveles terapéuticos a partir - de la segunda semana por lo que también podemos pensar en un incremento a partir de ésta sema- na para mantener niveles adecuados.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRUPO	1ra mcg/ml día	2da Mcg/ml día	3ra mcg/ml día	4ta mcg/ml día
I	1.1	1.1	0.55	0.28
II	0.67	0.99	0.39	0.06
III	0.86	0.73	0.7	0.05

Tabla 3. Depuración diaria de feno -
barbital durante las semanas de es-
tudio en los tres grupos.

CONCLUSIONES.

1.- Las dosis de fenobarbital de 3, 4.5, y 6 - mg/kg/día no son suficientes para mantener niveles séricos aceptados como terapéuticos a partir de la segunda semana de tratamiento.

2.- Es necesario efectuar determinaciones séricas seriadas de fenobarbital en los pacientes con crisis convulsivas para individualizar la dosis de mantenimiento durante la etapa pediátrica.

3.- La hipoxia neonatal continua siendo factor importante en el desarrollo de crisis convulsivas por lo que es necesario una mejor vigilancia en el servicio de gineco-obstetricia sobre el control prenatal y la atención del parto.

4.- La mortalidad y las secuelas neurológicas en los pacientes recién nacidos con crisis convulsivas evidencian la necesidad de una vigilancia estrecha y un tratamiento enérgico para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

5.- El objetivo al tratar recién nacidos con convulsiones además de controlar éstas también debe ser evitarle secuelas neurológicas.

6.- Existe la necesidad de seguir estudiando la cinética del fenobarbital en el recién nacido.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Avery G. Pathophysiology and management of the newborn 1975 Lippinco H. Company Chap 32.
- 2.- Sarnat H.B. Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 33: 696-705 1976.
- 3.- Malamud N. Itabashi H. Castor J. Messinger H. - and etiologic and diagnostic study of cerebral palsy. J. Pediatrics 65: 270-293, 1964.
- 4.- Neil N. Charlene R. Factors affecting a outcome in hipoxic ischemic encephalopathy in term in fants. Am J Dis Child 137: 21-25, 1983.
- 5.- Johnston M. Freeman J. Adelantos Farmacológico - cos logrados en el control de las convulsiones - Clin Ped N Am 1: 177-183, 1981.
- 6.- Holden K. Mellits D. Freeman J. Neonatal Seizu res I. correlation of prenatal and perinatal - events with outcomes. Pediatrics 70: 165-176 - 1982.
- 7.- Mellits D. Holden K. Freeman J. Neonatal Seizu res II. A multivariate analysis of factors -- associated with outcome. Pediatrics 70: 177- - 185, 1982.

- 8.- Boer H. Gal P. Neonatal Seizures: A survey o -
current practice. Clin Pediatrics 21: 453-457,
1982
- 9.- Eriksson M. Zetterstrom R. Neonatal convulsions
incidence and causes in the Stockholm area. Ac-
Paediatric Scand 68: 807-811, 1979.
- 10- Painter M. Pippenger CH. MacDonald H. Pitlick W
Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in -
neonates with seizures J. Pediatrics 92: 315- -
319, 1978.
- 11- Gal P. Toback J. Boer H. et al. Efficacy of phe
nobarbital monotherapy in treatment of seizures
in newborn, relationship to blood levels. Neuro
-logy (Ny) 32: 1401-1404, 1982.
- 12- Pitlick W. Painter M. Pippenger C. Phenobarbi-
tal pharmacokinetics in neonates. Clin Pharma -
col Ther. 23: 346-350 1978.
- 13- Jalling B. Plasma concentrations of phenobarbi-
tal in the treatment of seizures in newborn-
Ao Paediatric Scand 64: 514-524, 1975.
- 14- Fischer J. Lockman L. Zaske D. et al. Phenobar-
bital maintenance dose requirements in treating
neonatal seizures. Neurology (Ny) 31: 1042-1044
1981.

- 15- Ouvrier R. Goldsmith R. Phenobarbitone dosage -
for neonatal convulsions. Arch Dis Child 57: -
653-657, 1982.
- 16- Lockman L. Kriel R. Zaske D. et al. Phenobarbi-
tial dosage for control of neonatal seizures. -
Neurology 29: 1445-1449, 1979.
- 17- Johnstone M. Singer H. Brain neurotransmitters
and neuromodulators in pediatrics. Pediatrics
70: 57-68, 1982.
- 18- Goodman Gilman A. Goodman L.S. Gilman A. The -
pharmacological basis therapeutics Sixt ed. New
York, Mac Millan publishing Co 1980 354-365.
- 19- Glaser G. Woodbury D. Penry J. Antiepileptics -
drugs mechanisms of action. New York, Raven -
Press 1980. 473-562.
- 20- Camfield C. Chaplin S. Bayle A. et al. Side -
effects of phenobarbital in toddlers; behavio
ral and cognitive aspects. J. Pediatrics 95:361
-365, 1979.
- 21- Vadja F. Williams F. Davidson S. et al. Human -
Brain cerebro-spinal fluid and plasma concen -
trations of diphenylhydantoin and phenobarbital
Glin Pharmacol Ther. 15: 597-603, 1974.
- 22- Horning M. Brown I. Nowlin J. et al. Use of sa-

- live in therapeutic drug monitoring. Clin Chem-
23: 157-164, 1977.
- 23- Gal P. Boer H. Early discontinuation of anti -
convulsivants after neonatal seizures: A preli
mary report. South Med J. 75:298-300, 1982.
- 24- Smith D. Rehnronh S. Siesjo B. Inhibitory-
effects of diferent barbiturates on lipid per
oxidation in brain tissue in vitro: ccompari-
son with the effects of promethazine and chloproma
zine Anesthesiology 53 : 186-194, 1980.
- 25- Svenningsen N. Blennow G. etal. Brain orienta-
ted intensive care treatment in severe neonatal
asphyxia. Arch Dis Child 57 : 176-183 1982.
- 26- Shiu G. Nemoto E. Nemmer J. Dose of thiopental-
phenobarbital and phenytoin for maximal thera-
peutic effects in cerebral ischemic anoxia. Crit
Care Med 11: 452-459 1983.
- 27- Volpe J. Neonatal seizures. Clin Perinatology
4:43 1977.
- 28- Shaffer A. Avery M. Nemmer J. Markowits M. Disea
ses of New born. Sounder Co. Philadelphia Pa.-
1974. 919-920.