

11237

119
24



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS
DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL**

**CIUDAD DE MEXICO
Servicios **DDF**
Médicos**

**DIRECCION DE ENSEANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEANZA MEDICA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN :
PEDIATRIA MEDICA**

**" BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON
ASFIXIA NEONATAL "**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

**DRA. LAURA LOPEZ VARGAS
PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

DIRECTOR DE TESIS :

DRA. EDITH ALVA MONCAYO

1991

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	44
BIBLIOGRAFIA	45

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

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La medicina perinatal tiene un carácter multidisciplinario en el que se ven involucradas la Pediatría y la Ginecología, con el interés compartido de lograr el nacimiento del ser humano en un contexto de salud, en el que debe ser preservada la vida y la función ad integrum de la madre y de su hijo por lo que es importante la preocupación del equipo perinatal para evitar el daño que puede recibir el homínido antes, durante e inmediatamente después del nacimiento: La Asfixia.

La asfixia perinatal se refiere a un daño acompañado por una disminución en la entrega de oxígeno al cerebro fetal, cuando la asfixia es seguida -- por un comportamiento neonatal anormal, constituye un síndrome descrito -- como Encefalopatía hipóxico-isquémica (22,28).

Las consecuencias de la falta total o parcial de oxígeno en el tejido -- cerebral han sido motivo de múltiples investigaciones, tratando de corregir la falla en la perfusión tisular de oxígeno y la magnitud del daño en las células (11,6).

La asfixia resulta de una alteración en el intercambio gaseoso respiratorio y un acúmulo excesivo de iones hidrógeno. Las condiciones que facilitan la presentación de asfixia son de origen fetal, neonatal y de la placenta materna. Durante el período de privación de oxígeno una serie de mecanismos protectores intentan redistribuir el flujo sanguíneo disponible a los órganos vitales más importantes. Por lo tanto el flujo sanguíneo -- del cerebro, corazón y glándulas adrenales del feto y recién nacido está preservado pero a raíz de la reducción del flujo en riñones, pulmones, -- tracto digestivo, bazo, hígado, piel y sistema musculoesquelético.

Esto se acompaña por un incremento en el trabajo del corazón, disminu---

ción en el consumo de oxígeno e incremento en la producción de ácido láctico como una consecuencia del metabolismo anaeróbico.

La disminución del flujo sanguíneo para varios órganos, forma las bases fisiopatológicas de las complicaciones sistémicas dadas por la asfixia neonatal. Generalmente esto precede los problemas neurológicos y cardiacos porque al preservar sus funciones vitales, también se acompaña de cambios bioquímicos adicionales que incluyen acidosis metabólica y respiratoria, incrementando la producción de ácidos grasos libres, glicerol, movilización de glucógeno hepático, hiperkalemia, aminoaciduria, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, hipocalcemia, hiperamonemia y posible hiperuricemia.

La duración prolongada o severa del episodio de asfixia condiciona disminución del aporte de oxígeno al cerebro. Generalmente esto es una combinación de hipoxemia e hipotensión sistémica lo cual conduce al desarrollo de encefalopatía hipoxico-isquémica. El patrón específico de daño cerebral aparece al modificarse el flujo sanguíneo cerebral y explica, en parte, -- varios eventos neuropatológicos. Los cambios bioquímicos iniciados dentro del cerebro pueden ser severos, conduciendo a déficits funcionales y estructurales. Inicialmente hay un incremento en la afluencia de glucosa dentro del cerebro y un aumento en la glicolisis y glucogenolisis. Conforme el evento de asfixia sea más prolongado, las reservas de energía pueden depletarse lo cual eventualmente conduce a una reducción en la glucosa cerebral total y alta energía de fosfatos, un incremento en la producción de ácido láctico y acidosis del sistema nervioso central. Un número de eventos simultáneos puede participar para mediar el daño cerebral sobre el nivel celular. Igualmente, previo a la depleción de las reservas de energía cerebrales la despolarización neuronal y rápido traslado iónico puede pro

ducir cambios en la función del cerebro tan pronto como el umbral de la lesión avanza. Los cambios en las concentraciones intracelulares de calcio y sodio y las concentraciones extracelulares de potasio son eventos tempranos que están relacionados con la despolarización neuronal. Así -- pues, posteriormente ocurre la depleción de energía. Esto puede suceder más rápidamente en la fase de isquemia severa, período crítico de daño celular y/o muerte. La depleción de la energía, crea inestabilidad por interferir con el mantenimiento de gradientes iónicos y prevenir la utilidad del calcio mitocondrial lo cual más tarde acelera el trastorno de fosfatos de alta energía. La protuberancia glial puede lesionarse por un -- aumento del potasio extracelular.

Los procesos metabólicos de las neuronas pueden dañarse por la entrada anormal de calcio. Los ácidos grasos libres pueden acumularse como resultado del trastorno de fosfolípidos. Con la presencia de una pequeña cantidad de oxígeno pueden formarse radicales libres asociados con la peroxidación de lípidos y la formación de leucotrienos, prostaglandinas y -- -- tromboxanos lo cual agrava la función celular posteriormente.

Otros disturbios mayores que siguen a la lesión hipóxico-isquémica es -- la liberación de neurotransmisores. Modelos animales se ha demostrado un incremento en la liberación de catecolaminas y glutamato que posiblemente conduzcan al desarrollo de convulsiones (37,10,6,3,21,26).

En el evento post-asfíctico inmediato la función neuronal puede ser --- transitoriamente anormal. Algunas neuronas se recuperan después de un -- tiempo de malfuncional otras pueden no sobrevivir pero son descontinuadas previo a la muerte celular (37). La patogenesis de las convulsiones -- puede relacionarse en parte a estos circuitos disfuncionales. Las descar

gas electricas anormales pueden ser propagadas por incremento en la liberación de transmisores excitatorios (o reducción en transmisores inhibitorios). Las convulsiones por sí mismas pueden crear una perpetuación cíclica de las mismas por incremento en la despolarización, depleción de la energía y liberación de neurotransmisores y por modulación alterada en el flujo sanguíneo cerebral regional de áreas no convulsivas a otras convulsivas, adicionándose daño que puede resultar por el adema cerebral, otro factor es la falta de regulación (auto) del flujo sanguíneo cerebral (3).

La encefalopatía hipóxico isquémica es un problema clínico frecuente, - la lesión hipóxico-isquémica antecede el gran número de déficit neurológico no progresivo secundario a eventos perinatales, dichos déficits incluyen: retraso mental, espasticidad, coreoatetosis, ataxia y crisis convulsivas. Perlman encuentra en una población de 35 niños con asfixia neonatal que el 31% tiene afección del sistema nervioso central, traducido por encefalopatía hipóxico isquémica incluyendo convulsiones (33). Low y -- Cols, estudian un grupo de 76 neonatos con asfixia y realiza seguimiento de su evolución neurológica encontrando que el 27% tiene gran repercusión tanto motora como cognitiva y que es proporcional al grado de asfixia con el resultado de las lesiones neurológicas, siendo las primeras manifestaciones de tipo convulsivo, como parte de una encefalopatía documentandolo en la base de observación por cambios en la conducta, el tono muscular, -- apnea recurrente y por supuesto las convulsiones (25). El seguimiento a un año en los casos moderados de asfixia, reporta déficits menores en un 27% y déficits mayores en un 14%, incluso llegando a la parálisis cere--- bral.

Ergander ha encontrado un alto rango de desventajas subsecuentes y ---

muerte en niños con convulsiones secundarias a asfixia en el período neonatal (10). El Apgar es una medida altamente confiable para evaluar el resultado en la evolución posterior de niños con asfixia, es uno de los parámetros usados para detectar el riesgo de secuelas posteriores, su calificación al primer minuto nos orienta respecto a el manejo inmediato del neonato, la morbilidad del mismo. Al minuto 5 básicamente refiere la mortalidad del recién nacido (30). El daño neurológico secundario a lesión hipóxico isquémica, puede ocurrir no sólo durante la lesión asfíctica sino que puede progresar por períodos variables de tiempo después del evento. Se piensa que el daño tardío ocurre secundario a desórdenes del metabolismo y flujo sanguíneo cerebral, ocasionando lesión de tejidos más lejanos y edema cerebral (16). Experimentalmente en animales, algunos estudios indican que el desarrollo de hipoxia cerebral durante 1 a 2 horas después de 16 minutos de isquemia global a presión de perfusión normal se continúa -- tal vez persistiendo por debajo de 6 horas después del daño. Esto indica que para tener máximos efectos cualquier terapia potencialmente efectiva -- debería ser iniciada en las primeras dos horas (Goldberg) (17).

Bleyaert y Cols, encontraron experimentalmente que la lesión cerebral durante el período post-isquémico es secundario a alteraciones en el metabolismo cerebral y ocurren como un resultado del daño inicial. Los déficits neurológicos dependerán del evento más tardío. En consecuencia la prevención de este proceso puede mitigar el desarrollo de encefalopatía hipóxico isquémica y daño.

Se ha sugerido que la terapia barbitúrica podría disminuir este daño secundario por decremento de las alteraciones metabólicas que ocurren después de la asfixia. Esta terapia también puede disminuir el daño cerebral

que ocurre después del arresto circulatorio por reducción del metabolismo cerebral, por prevenir la destrucción de las membranas celulares, por activar radicales libres, disminución intra y extracelular de agua, prevenir convulsiones y disminuir la presión intracraneana. En conclusión la protección cerebral con barbitúricos ha sido demostrada en lesiones cerebrales tales como isquemia focal, isquemia global, hipoxia y edema cerebral (7,17,38).

Las crisis convulsivas 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. Las convulsiones neonatales tienen un valor como indicadores de mortalidad subsecuente y de morbilidad en los sobrevivientes (5,12). 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, y menos frecuentemente las anomalías enbríológicas o la supresión farmacológica. El tipo de convulsiones difiere de las presentadas en otras edades y corresponden a los siguientes tipos: a) sutiles; b) tónicas; c) clónicas multifocales; d) clónicas focales y e) mioclónicas. Las que se presentan con mayor frecuencia son las sutiles y las tónicas, - las cuales junto con las mioclónicas constituyen las de mayor gravedad (18,19). Algunos neonatos sólo manifiestan apnea como único dato de actividad convulsiva (5,14).

La incidencia de convulsiones neonatales posteriores a asfixia perinatal severa se reporta por ser tan elevada como del 50 a 68.4%. El fenobarbital ha sido considerado como el tratamiento de elección para las convulsiones postasfícticas. Lockman y Cois, determinaron que la concentración san

guínea terapéutica mínima es de 16.9 mcg/ml (34), podría ser registrada -- con la administración parenteral de 16 a 23 mg/kg de fenobarbital. Sin -- embargo Gal y Cols, refieren que con esa concentración algunos neonatos -- siguen convulsionando y que es necesario alcanzar concentraciones sangui-- neas de 30 mcg para control de dichas convulsiones. Lo cual sugiere un in-- cremento en el aporte inicial de altas dosis de fenobarbital tales como -- 30 mg/kg (15),34.35).

Las convulsiones postasfíxia en neonatos de término son a menudo severas y refractarias al tratamiento. El incremento en las demandas del metabo-- lismo cerebral creadas por estas convulsiones puede contribuir para lesio-- nes cerebrales tardías. Los efectos bioquímicos de las convulsiones neona-- tales incluyen depleción del ATP, incremento en la glicolisis, una reduc-- ción de contenido citoplásmico y aumento en la producción de lactato.

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 período crítico del desarrollo del sistema ner-- vioso central en el neonato (16). La morbilidad y mortalidad de las crisi-- sis convulsivas ha disminuido en la actualidad gracias a mejores cuidados en la madre gestante y del producto cuando nace, sin embargo las estadísti-- cas difieren ya que se menciona mortalidad del 15 al 20% y otras mencionan el 34.8%.

Se han realizado estudios, en uno prospectivo de 54 000 recién nacidos, se encontró una incidencia de crisis convulsivas de 0.51% (277 recién na-- cidos) de los cuales 96 (34.8%) fallecieron durante el período perinatal; de los 181 sobrevivientes el 70% fue normal; 25 (13%) tuvieron parálisis cerebral; 31 (19%) presentaron retardo mental; 33 (20%) presentaron epilep-- sia; el 13% de los sobrevivientes tuvo una combinación de las secuelas se--

ñaladas (45,46).

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

Por otro lado tenemos que la mayoría de las lesiones hipóxico-isquémicas asociadas con asfixia perinatal son: necrosis neuronal selectiva, es tado marmóreo, del ganglio basal y tálamo, lesión cerebral parasagital y leucomalacia paraventricular. Aunque no estrictamente una lesión hipóxico-isquémica, la hemorragia intra y periventricular es también una compli cación común de asfixia perinatal que debiera ser adicionada a la lista. Lo trascendente es reconocer el tipo de presión en la perfusión cerebral, ya que una hipotensión puede guiar a una lesión cerebral isquémica a -- nivel parasagital y luego leucomalacia periventricular (Volpe) (41,42). La relación de calificación de Apgar bajó al minuto y a los 5 minutos se asocian con episodios de convulsiones neonatales y apneas que más tarde se relacionan a parálisis cerebral asociado con retardo mental profundo. Brown describe un 0.6% de la población neonatal que cursa con alteracio-- nes obstétricas o neonatales indicativas de asfixia y signos neurológicos serios. La calificación de Apgar de 0 a 3 a los 10 minutos alcanza un - 10% de posibilidad para parálisis cerebral en neonatos que sobreviven -- (30).

Otros estudios realizados comparativos en neonatos sanos y neonatos con asfixia para analizar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y alta -- resistencia cerebro vascular en niños sanos en las primeras 8 horas y que tiende a estabilizarse en las primeras 24 horas de vida extrauterina, - -

comparado con neonatos asfixiados se encontró una significativa elevación en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral. Esto sugiere una baja resistencia cerebrovascular en el período postasfíctico y que aún persiste -- hasta los 4 días de vida extrauterina, lo cual se puede explicar porque -- disminuye la resistencia arteriolar cerebral, permitiendo el desarrollo de edema, induciendo aumento de la presión intracraneana, esto en las 24 a 72 horas posterior al evento de asfixia. Esto se traduce en el neonato -- con alteraciones neurológicas, destacando las crisis convulsivas (3). Lo anterior se ha controlado con estudios de gabinete del tipo Doppler y -- exhibe una reducción del tamaño ventricular es un signo temprano de edema cerebral, concluyendo que constituye un método no invasivo para la detec-- ción temprana y seguimiento de secuelas en asfixia perinatal severa (26, - 27).

Todos los pacientes que presenten asfixia neonatal deben recibir un tra^u tamiento efectivo y oportuno. Se ha evaluado la utilización de dexametasona e infusiones de Manitol al 20% para reducir la presión intracraneana en neonatos con asfixia neonatal severa, midiendo continuamente la presión intracraneana en neonatos con una catéter subrracnóideo percutáneo, encontrando caída total de la presión intracraneana con Manitol al 20% que con el uso de dexametasona, esto en las primeras 4 horas. Concluyendo que no existe apoyo para usar dexametasona de rutina (23).

Se ha preconizado el uso de naloxona en niños con asfixia y Apgar por -- debajo de 3 a los 5 minutos, sin embargo, Chernick en un estudio de 108 -- neonatos, con Apgar al minutos de 0 a 3, recibieron naloxona a 0.4 mg/kg sin encontrar efectos benéficos en la resucitación de neonatos asfixiados (9).

Existen múltiples tratamientos, sin embargo el idóneo debe ir encaminado a detectar y corregir las alteraciones metabólicas, hemos analizado -- que existe incidencia elevada de Crisis convulsivas, mismas que redundan en afección neurológica, llegando en un buen porcentaje a la parálisis ce rebral. Los niños de término con asfixia perinatal comprobada y eviden-- cia de encefalopatía hipóxico isquémica, tienen mayor incidencia de exhibir secuelas en su neurodesarrollo que los niños pretérmino con peso me-- nor de 1,500 gramos al nacer. Se estudiaron 42 neonatos pretérmino con asfixia y alto riesgo de desarrollo de secuelas neurológicas, entre las__ importantes la hemorragia intraventricular, concluyendo que 48% desarro-- llaron hemorragia (intraventricular) cerebral y fue de grado menor en - - aquellos donde se utilizó fenobarbital, analizando la utilidad de este -- para disminuir las secuelas. La conclusión no ampara la efectividad del fenobarbital en prematuros, pero se reconoce que contribuye a disminuir - la intensidad y progresión de la lesión (Bedard, 2), (8).

El tratamiento anticonvulsivo es necesario, aún cuando no es posible -- detectar la etiología. El fenobarbital ha sido la droga recomendada por diferentes autores (13,14,15,35,36,38), es el barbitúrico preferido espe-- cialmente por su capacidad para reducir accesos convulsivos, principalmen te en un encéfalo que ha perdido su capacidad de autorregular sus requeri mientos de energía después de la asfixia. También, los barbitúricos, - - pueden influir positivamente en una reducción de la secreción de catecola minas, radicales libres tóxicos, edema cerebral y actividad metabólica ge neral. Los mecanismos neuroprotectores de los barbitúricos son: disminu ción del metabolismo cerebral, disminución del flujo sanguíneo cerebral, disminución intra y extracelular de edema, disminución de la presión in-- tracraneana, efecto anticonvulsivante, efecto sedante, normalización de -

la presión sanguínea arterial principalmente (37).

El fenobarbital entró en la terapéutica anticonvulsiva desde 1912, cuando su mecanismo de acción no era bien conocido. Existen evidencias de que las convulsiones representan un desequilibrio entre influencias excitatorias e inhibitorias. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio y el ácido gamma-amino butírico es un neurotransmisor inhibitorio, por lo que la acción anticonvulsiva del fenobarbital es relacionada con disminución de la neurotransmisión excitatoria mediada por el glutamato y aumentando la neurotransmisión inhibitoria en sinapsis que utilizan el ácido gamma-amino butírico (24,47). El fenobarbital se absorbe completamente después de la (absorción) administración oral o parenteral, las concentraciones máximas plasmáticas en neonatos se alcanzan a las 4-6 horas (4). Aunque se refiere que es más rápida por vía intramuscular que por la vía oral.

El volumen de distribución del fenobarbital en recién nacidos varía de 0.71 a 0.97 l/kg, sin haber modificaciones por la edad gestacional, peso o edad posnatal (13,24,34). Se necesitan 20 a 60 minutos para su distribución en el cerebro por la poca solubilidad del producto en lípidos. La vida media del fenobarbital se modifica con la edad. El 50 a 60% del fenobarbital se une a proteínas plasmáticas y un 25% es excretado por vía renal en forma libre es metabolizado en el hígado para producir por lo menos 6 compuestos a través de conjugación glucoronido o sulfato, siendo el principal metabolico el p-hidroxifenobarbital, el cual es excretado por la orina (4).

Estudios previos han sugerido que una carga de dosis que exceda a los 20 mg/kg/dosis de impregnación, podría ser necesaria para controlar las --

convulsiones neonatales. Muchos investigadores han determinado que el aparente volumen de distribución del fenobarbital en la población es de --- 1.0 L/Kg. Donn, en su estudio refiere que dosis de 30 mg/kg podrían registrar concentraciones séricas de 30 mcg/ml y podrían tener efectos insignificantes sobre la función cardiorrespiratoria aún en neonatos con asfixia severa. Y encuentra que hay tolerancia segura a dosis de 30 mg/kg administrados IV en un período de 15 minutos, sin encontrar efectos adversos en corazón, respiración o presión sanguínea con la administración. La dosis de mantenimiento a 5 mg/kg/día puede ser excesiva en el neonato, incrementando los niveles séricos de fenobarbital durante la primera semana de terapia (35,37).

Las convulsiones que siguen a la lesión cerebral por hipoxia e isquemia ocurren 6 a 12 horas después en la mayoría de los casos y requieren inicio de tratamiento para evitar respuesta refractaria o adición de otro anticonvulsivante. Donn demuestra en la población de neonatos a término que cursaron con asfixia neonatal determinaron por Apgar de 5 o menos al minuto o cinco minutos, recibieron profilácticamente fenobarbital a dosis de 20-30 mg/kg/dosis y mantenimiento de 3 mg/kg/día, ninguno desarrollo actividad convulsiva (37).

Diversos estudios se han efectuado para relacionar las concentraciones séricas y el efecto anticonvulsivo, los cuales sugieren una concentración plasmática mínima de 10 mcgr/ml, para control de las crisis en niños y adultos. En neonatos de término, se han señalado varias concentraciones mínimas como son: 12 mcg/ml, 16.9 mcg/ml. Gal, encuentra que en el 12% de sus pacientes requieren concentraciones de 30 mcg/ml, para control de las convulsiones y en forma general son aceptadas concentraciones plasmáticas

cas terapéuticas entre 10 y 30 mcg/ml (14,15,32,43,44, 37).

Las crisis convulsivas neonatales generalmente responden bien a la terapia anticonvulsiva, pero la exposición de la droga, durante los primeros meses de vida, puede influir deprimiendo el crecimiento y desarrollo. La terapia anticonvulsiva por tiempo prolongado no es bien conocida, aunque el tratamiento puede discontinuarse poco después del control de las crisis convulsivas (14).

Las crisis convulsivas neonatales ocurren en 0.8% de la población neonatal general, el uso de fenobarbital puede llevarse a concentraciones hasta de 40 mcg/ml, antes de que sea agregado otro anticonvulsivo, con la posibilidad de encontrar letargia con éstas últimas concentraciones.

El fenobarbital sigue siendo el fármaco de primera línea para el control agudo de convulsiones especialmente en neonatos, y el control es éstas depende de la rapidez con que se alcancen las concentraciones terapéuticas. Se ha estipulado dosis de carga para alcanzar dichos niveles, en dosis de 15 a 20 mg/kg y el paciente queda sin peligro y dentro de límites terapéuticos (5,24). La dosis de mantenimiento una vez alcanzado las concentraciones terapéuticas con dosis de carga, ha sido estudiada por diversos autores, Fisher (13), señala que para mantener concentraciones de 20 a 25 mcg/ml se necesitan dosis de 3.1 a 3.8 mg/kg/día. Lockman (24), recomienda dosis de 3 a 5 mg/kg/día. Volpe (41,42), dosis de 6 a 8 mg/kg/día. 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 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. La vida media, según Ouvrier (48), del fenobarbital es de 104 horas, para antes de las dos primeras semanas y de 45 horas para después. Para ajustar la dosis de mantenimiento Fisher propone la siguiente fórmula:

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

esto en un estudio farmacocinético para determinar la dosis de mantenimiento y sostener una concentración determinada. Donde DM es la dosis de mantenimiento, DCT la depuración corporal total (esta es calculada de $6.4 \pm 2.3 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{día}$) y C_p la concentración plasmática deseada, estableciendo así la dosis de mantenimiento antes señalada.

La toxicidad del fenobarbital está relacionada con los niveles plásmaticos iguales o mayores de 40 mcg/ml, y está representada por alteraciones en la conciencia que va desde la sedación hasta el coma de diversos grados, puede utilizarse la escala de Glasgow modificada para una medición más exacta. Además de las alteraciones del SNC con frecuencia se observan depresión respiratoria y circulatoria, irritabilidad o hiperactividad, nistagmus, alteraciones del tono muscular, tanto los efectos central como periférico de los barbitúricos conducen a una acidosis mixta e hipoxia. Entre los datos físicos tradicionales; estasis, miosis, falta de reflejo pupilar a la luz y corneal, parálisis vertical como fijación de la mirada, posturas flexoras y extensoras y control anormal de la temperatura. La hipotermia observada en la intoxicación barbitúrica temprana de ordinario es seguida por hipertemia durante las etapas tardías (4).

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. Las concentraciones en plasma son las más usadas, sin embargo, para efectuarse en LCR y saliva, estas últimas representan la fracción libre la cual corresponde a la fracción ultrafiltrable de la droga. Respecto al tiempo de mantenimiento de la droga existen controversias, pero se ha señalado que puede suspenderse en el egreso del recién nacido.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron en cuenta todos los recién nacidos obtenidos en el Hospital - General "DR. GREGORIO SALAS FLORES" de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, en el lapso de junio, julio y agosto de 1990, todos portadores de asfixia moderada no recuperada y - - asfixia grave de acuerdo a la Valoración Apgar.

Todos los recién nacidos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- a) Recién nacidos de término, con peso mayor a 2 400 grs
- b) Asfixia neonatal moderada no recuperada y asfixia grave
- c) Sufrimiento fetal crónico con asfixia
- d) Productos de alto riesgo
- e) Presentación anómala
- f) Cesárea anterior
- g) Pérdida fetal anterior
- h) Trabajo de parto mayor de 24 horas
- i) Vida extrauterina de 72 horas o menor

No se incluyeron en el presente estudio: recién nacidos de pretérmino - con o sin asfixia, malformaciones congénitas, patologías metabólicas endocrinas, dificultad respiratoria moderada o severa por aspiración de líquido amniótico meconial, sépticemia en las primeras 48 horas de vida extrauterina corroborada.

Asimismo, se eliminaron a todos aquellos pacientes que por cualquier - - causa no se les aplicara adecuadamente el tratamiento o lo abandonaran injustificadamente.

Todos los recién nacidos que reunieron las características referidas, se

les aplicó fenobarbital a dosis de 20 mg de impregnación y de 3-5 mg/kg/día de mantenimiento en las primeras horas de vida extrauterina.

Los pacientes fueron evaluados cada 8 horas, posterior a la medicación, con la Valoración de Sarnat (Cuadro I), para ubicar el estadio de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica, asimismo, valoración neurológica con Escala de Glasgow modificada (Cuadro II), se determinaron los niveles séricos de fenobarbital a cada recién nacido, en la cuarta dosis de aplicación. (Prueba de Emit. Normales 15-30 mcg para control de crisis convulsivas) y 40-60 mcg para control de encefalopatía hipóxico-isquémicas).

A todos los pacientes se les efectuó estudio electroencefalográfico en los primeros 6 meses de vida (Técnica 10/20 internacional con EEG, derivaciones de 8 canales y montaje parasagital y transversal en sueño fisiológico). Posteriormente recibieron valoración neuromuscular, mensual, en los primero cinco meses de vida, de acuerdo a la prueba de Milani-Compartmenti (Cuadro III), al detectarse alguna alteración, fueron canalizados a estimulación temprana.

ESTADIOS CLINICOS EN LA ENCEFALOPATIA NEONATAL POSTANOXICA

EN R.N. DE TERMINO

	ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III
1) NIVEL DE CONCIENCIA	Hiperactivo	Letargo/obnubilaciones	Estupor
2) CONTROL NEUROMUSCULAR			
Tono	Normal	Leve hipotonía	Flacidez
Respuesta refleja	Hiperactiva	Hiperreactiva	Disminuída ausente
Postura	Ligera flexión distal	Hipertonía distal	Decerebración
Mioclonías Segmentaria	Presente	Presente	Ausente
3) REFLEJOS PRIMARIOS			
Succ	Débil	Débil/ausente	Ausente
Moro	Vigoroso	Débil	Ausente
Oculovestibular	Normal	Hiperreactivo	Débil/ausente
Tónico del cuello	Normal	Vigoroso	Ausente
4) FUNCION AUTOMATICA			
Pupilas	SIMPATICA Midriáticas	PARASIMPATICA Miosis	DEPRESION DE AMBOS Variable; frec pobre respuesta ó anisocoria
Frecuencia cardiaca	Taquicardia	Bradicardia	Variable
Secreción bronquial	Escasa	Profusa	Variable
Peristalsis	Normal/dism.	Incrementado/diarrea	Variable
5) CRISIS CONVULSIVAS	Ninguno	Comun: Focal o multifo cal	Poco común (excluyendo descerebración).
6) E.E.G.	Normal	Bajo volt; Delta y Theta comúnmente Posterior; períodos isoelectríficos Convulsión: 1-11/2Hz	Períodos de isopotencial Posterior; isoelectrico
7) DURACION	Menor de 24 horas	2-14 días	Hasta semanas

VALORACION DE SARNAT

CUADRO I

ESCALA DE COMA DE GLASGOW MODIFICADA

OJOS	ABIERTOS	ESPONTANEAMENTE	4
		AL ESTIMULO	3
		AL DOLOR	2
		SIN RESPUESTA	1
RESPUESTA MOTORA OPTIMA	AL ESTIMULO	RESPUESTA	6
	AL ESTIMULO DOLOROSO	LOCALIZA EL DOLOR	5
		FLEXION	4
		FLEXION ANORMAL (rigidez decort_ cación)	3
		EXTENSION (rigidez descere_ bración)	2
		SIN RESPUESTA	1
RESPUESTA VERBAL		RUIDOS GUTURALES	5
		PARPADEA AL TOCARLE LAS PESTAÑAS	4
		LLANTO ESPONTANEO	3
		LLANTO AL ESTIMULO	2
		SIN RESPUESTA	1

La cifra más baja será 3 y la más alta 15.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 33 pacientes, 14 (42.4%) fueron del sexo femenino y 19 (57.6%) del sexo masculino. (No se utilizó grupo control por tratarse de un estudio descriptivo). (Gráfica 1).

Se efectuó un análisis de sus antecedentes perinatales encontrando que la edad materna predominio de los 26 a los 30 años (39.4%), siguiendo de 15 a 20 años (27.3%), posteriormente de 21 a 25 años (21.2%) todas dentro del grupo de edad fértil sin riesgo. (Gráfica 2). La mayor parte de los pacientes correspondían a la Gesta I (42.4%). (Gráfica 3). Respecto al control prenatal 27 pacientes (81.8%) acudió sin control prenatal, mientras que 6 (18.2%) había recibido 2 o 3 consultas previas en el último trimestre del embarazo. (Gráfica 4).

Dentro de la valoración obstétrica en el Hospital General "Dr. Gregorio Salas Flores" se consideró que en 5 (15.2%) eran portadoras de sufrimiento fetal en los productos, y 26 (84.8%) cursaban embarazos aparentemente normales. (Gráfica 5). Se considero también el tipo de parto por el que habían sido obtenidos, de los cuales 12 (36.4%) fueron eutócicos, 9 (27.3%) distócicos, 8 (24.2%) cesárea, 4 (12.1%) fortuitos $\chi^2 = 2.29$ p menor .05. (Gráfica 7).

También destacaron las características del cordón umbilical: 17 (51.5%) fueron normales; 12 (36.4%) circular; 2 (6.1%) con prolapso y 2 (6.1%) -- otros. (Gráfica 6).

Una vez determinadas las características previas, se procedió a la Valoración de Apgar para ubicar el tipo de asfixia, encontrándose que hubo 29 (87.9%) pacientes con asfixia moderada no recuperada y 4 (12.1%) con asfixia severa no recuperada. (Gráfica 8).

22 de los pacientes ameritaron hospitalización. A todos los pacientes se les inició terapia con fenobarbital a impregnación de 20-15 mg/kg/dosis y de sosten 5-3 mg/kg/día, efectuando revisión neurológica con tabla de -- Sarnat y valoración con Escala de Glasgow. A todos los recién nacidos se les tomaron niveles séricos de fenobarbital en la 4ta dosis de aplicación y en la primera semana de vida. La estancia hospitalaria de ellos fluctuó entre 3 días a un máximo de 10 días en la Hospital de Nacimiento o derivados a Hospital Pediátrico de la DGSMDDF. Durante su estancia hospitalaria se efectuó revisión diaria y a su egreso se citaron quincenal o mensualmente.

Se elaboró un análisis, durante las revisiones neurológicas, respecto al grado de asfixia y las secuelas neurológicas, encontrando que los neonatos que cursaron con asfixia moderada no recuperada 16 (48.5%) presentaban secuelas y 13 (39.4%) sin secuelas; los que presentaron asfixia severa 4 (12.1%) tenían secuelas y 0 sin secuelas. Las secuelas consistieron en -- hipotonicidad, disminución en la respuesta a los reflejos primarios principalmente. $\chi^2 = 2.91$ p menor .10 . (Gráfica 9).

Por clínica de acuerdo a la Tabla de Milani-Comparetti, 6 (9.1%) pacientes se detectó desarrollo neuromuscular retrasado en 1 ó 2 meses, 27 (40.9%) clínicamente normales y por E.E.G. 18 (27.3%) anormales y 6 (22.7%) normales $\chi^2 = 9.42$ p menor .001 . (Gráfica 10). Para la impregnación se utilizó 20-15 mg/kg/dosis, se analizó posteriormente si existía alguna relación con el peso de los pacientes, los cuales oscilaban entre - 2.5 Kg, 3 Kg y 3.5 Kg; encontrando $\chi^2 = 5.27$ p mayor .01 . Se consideró también si las dosis utilizadas fueron factor coadyuvante en las secuelas neurológicas detectando $\chi^2 = 0.4174$ p menor .05. (Gráfica 11 y 12). Las

dosis de impregnación y secuelas detectadas por EEG mostraron $\chi^2 = .0026$ p menor .95 . (Gráfica 13).

Se determinó la región cerebral del daño, por EEG, encontrando en daño cortical: 4 fronto central derecha (FCD); 6 parieto-occipital derecha -- (POD); 2 temporo parietal derecho (TPD); 1 centro parietal derecho (CPD); y 2 centro parietal izquierdo (CTI), subcortical: 2 fronto central derecho (FCD) y 1 difuso. (Gráfica 14).

Todos los recién nacidos cursaron con Encefalopatía Hipóxico Isquémica (EHI) Grado I o II, únicamente, y se efectuó una correlación para determinar posteriormente el tipo de estimulación que ameritaron para normalizar su desarrollo neuromuscular. Los pacientes con EHI Grado I; 17 requirieron estimulación materno afectiva y 6 estimulación temprana y rehabilitación en Centro de Estimulación Temprana México-España, ahí a 2 pacientes del sexo femenino se les detectó luxación congénita de cadera izquierda, iniciando tratamiento. Los recién nacidos con EHI Grado II, 2 continuaron con estimulación materno afectiva y 8 con estimulación temprana y --rehabilitación, detectando 1 con parálisis de Erb, 1 con parálisis facial, ambos obtenidos de partos distócicos. $\chi^2 = 8.34$ p menor .001 . (Gráfica 15). De los 8 pacientes que convulsionaron, sólo uno se detecto con secuelas neurológicas al 4to mes desarrollo, y 5 que nunca convulsionaron también presentaban alteraciones en su desarrollo neuromuscular. Lo anterior, en relación a que no se determinaron las alteraciones de convulsión neurológica por la presencia de crisis convulsivas. $\chi^2 = 2.9$ p menor .05. (Gráfica 16).

Del total de la población estudiada 25 pacientes recibieron tratamiento en forma temprana en las primeras dos horas de nacimiento y 8 de los neo-

atos se inició el tratamiento posterior a las 24 horas y menos de 48 horas de vida, estos últimos presentaron crisis convulsivas sutiles $\chi^2 = 27.5$ p mayor .001 . (Gráfica 17).

Respecto a la dosificación del fenobital se determinó, de acuerdo a la impregnación con 20 y 15 mg/kg/dosis, los niveles terapéuticos alcanzados. Los que recibieron impregnación de 20 mg, 15 pacientes alcanzaron niveles terapéuticos y 5 pacientes niveles subterapéuticos menores a 15 mcg/ml, la impregnación con 15 mg/kg/dosis 10 pacientes alcanzaron niveles terapéuticos arriba de 15 mcg/ml, y 3 pacientes niveles subterapéuticos. $\chi^2 = 6.8$ p mayor .001 . (Gráfica 18).

Se tabuló además la relación entre el peso y el perímetro cefálico con los siguientes resultados \bar{x} PC = 34.05; \bar{x} Peso = 3157 gramos, con una Desviación Estandar (DE) para el PC de \pm 1.63 cms. DE PESO = \pm 456 grs. con un coeficiente de Relación de Pearson = 0.44%, lo cual nos traduce que el 44% de la población estudiada tuvo un PC adecuado para el peso. La relación Peso/Talla; \bar{x} talla = 50.6 cms., \bar{x} peso = 3,157 grs.; DE Talla = 2.4, DE Peso \pm 456 grs., coeficiente de Pearson 73%.

Por último se graficó el perímetro cefálico en centímetros, para considerar el incremento mensual de todos los pacientes, los primeros 5 meses de vida, separando por sexos y encontrando un incremento mensual de 2 cms. \pm 1 cm por mes, acorde con las tablas porcentilares para niños mexicanos quedando en la percentila 25. (Gráfica 19).

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NINOS CON ASFIXIA NEONATAL NUMERO Y PORCIENTO DE CASOS POR SEXO

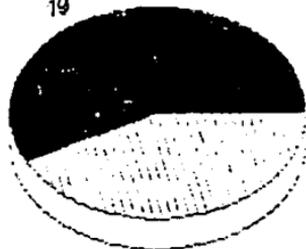
GRAFICA 1

MASCULINO
57.6%



FEMENINO
42.4%

MASCULINO
19

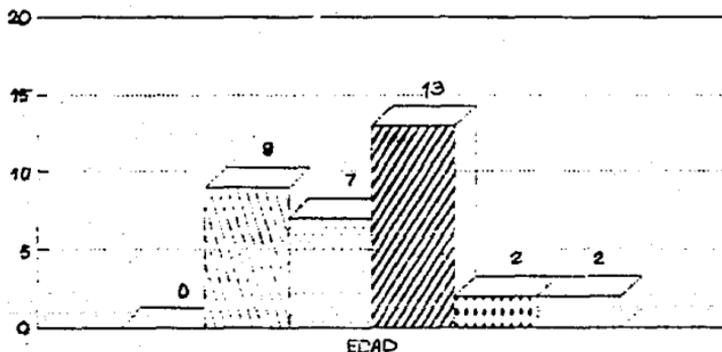
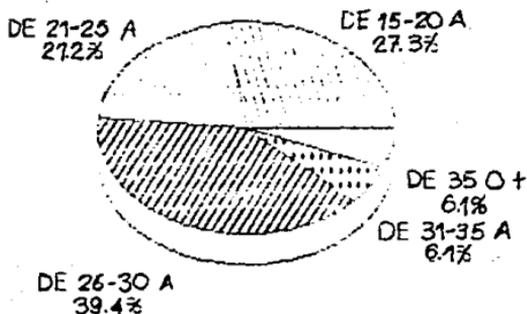


FEMENINO
14

ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GENERAL GREGORIO SALAS DE
LA DGSIMDDF ENTRE MAY, 90, A FINE, DE 91

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NINOS CON ASFIXIA NEONATAL EDAD MATERNA

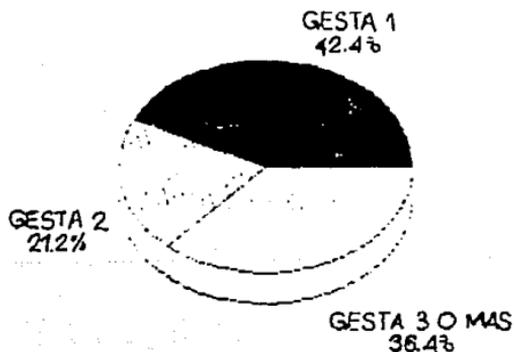
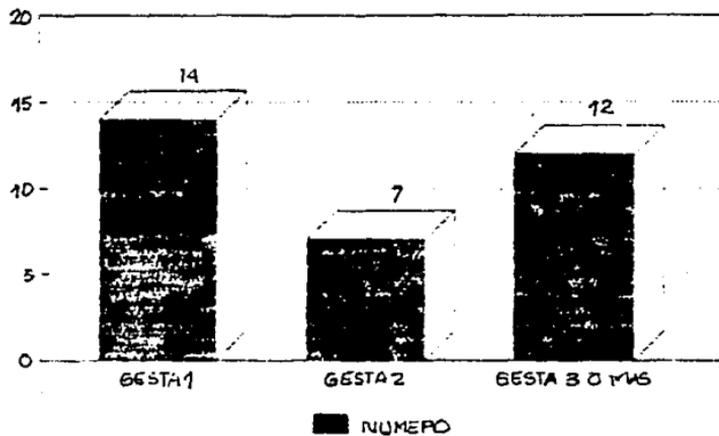
GRAFICA 2



■ MENOS DE 1 ▨ 15-20 A ▩ 21-25 A ▤ 26-30 A
 ▧ 31-35 A ▪ 35 O+

ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECEN NACIDOS
 EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
 LA DGSMDP ENTRE MAR. 80 A ENI. DEL 81

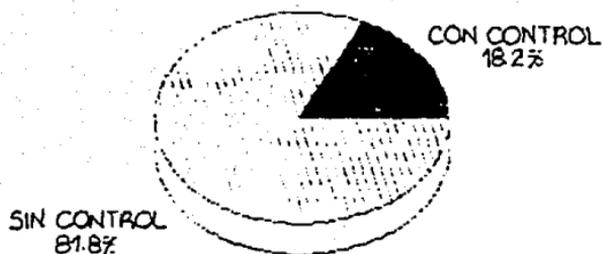
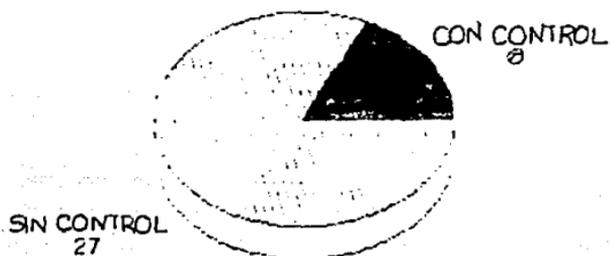
BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL GESTA MATERNA, NUMERO Y PORCIENTO



ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DGS. MOF. ENTRE MAY 80 A ENE DEL 81

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL CONTROL PRENATAL NUMERO Y PORCIENTO

GRAFICA 4

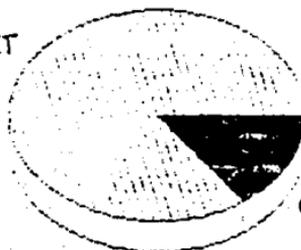


ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECENACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DGSMDP ENTRE MAY. DEL 80 Y EN ENE. 81

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NINOS CON ASFIXIA NEONATAL SUFRIMIENTO FETAL

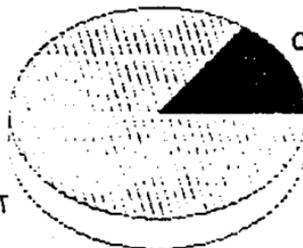
GRAFICA 5

SIN SUFRIMIENTO FETAL
26



CON SUFRIMIENTO FETAL
5

SIN SUFRIMIENTO FETAL
84,8%

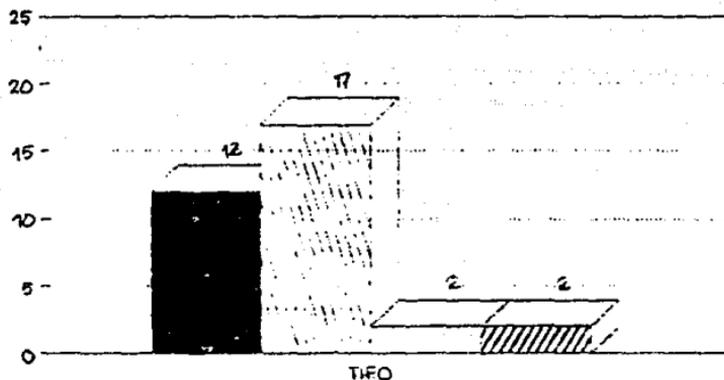
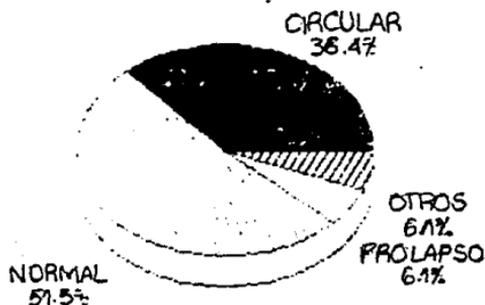


CON SUFRIMIENTO FETAL
12,5%

ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EN HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DGS'00F ENTRE LOS AÑOS DE 80 A 87

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL TIPOS DE CORDON UMBILICAL

GRAFICA 6

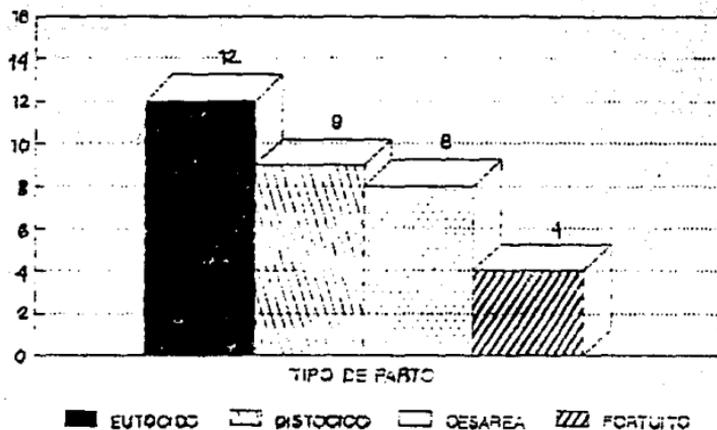
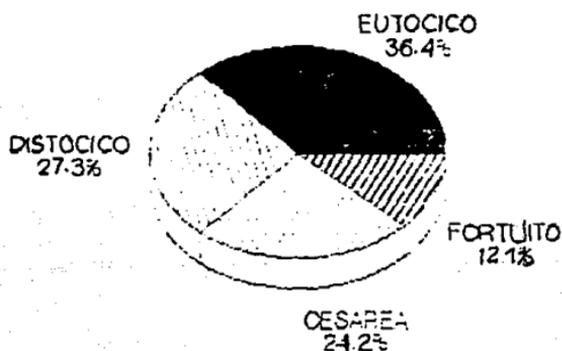


■ CIRCULAR □ NORMAL ▨ PROLAPSO ▩ OTROS

ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DGSMDDF ENTRE MAY 80 A ENE DEL 91

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL TIPO DE PARTO.

GRAFICA 7



ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EN HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DGSMDDF ENTRE MAY. DE 80 A ENE. 81

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL TIPOS DE ASFIXIA

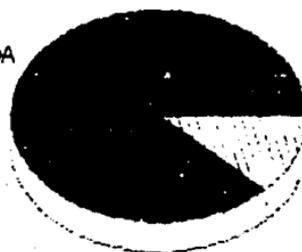
GRAFICA B

ASFIXIA MODERADA
57.9%



ASFIXIA SEVERA
12.1%

ASFIXIA MODERADA
29

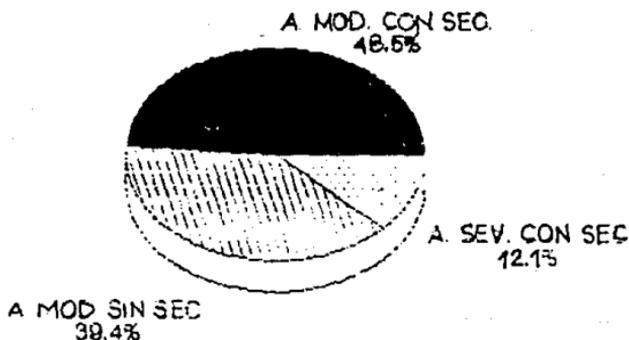
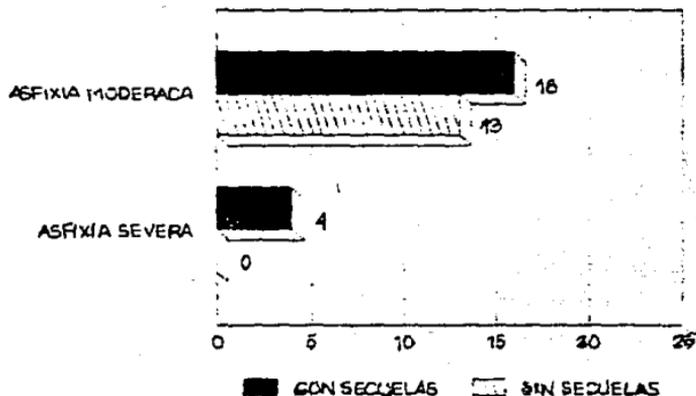


ASFIXIA SEVERA
4

ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECEN NAIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DGS' DDF ENTRE MAY. 90 A ENE 91.

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL SECUELAS NEUROLÓGICAS

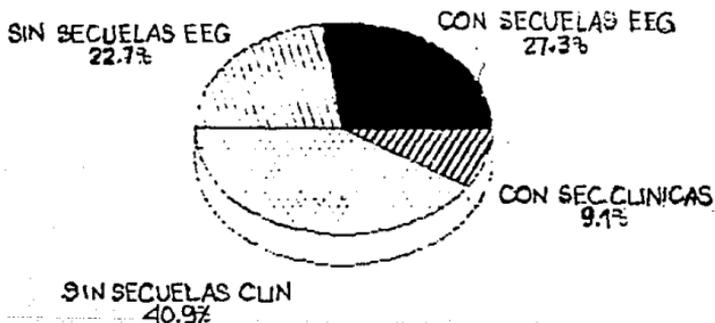
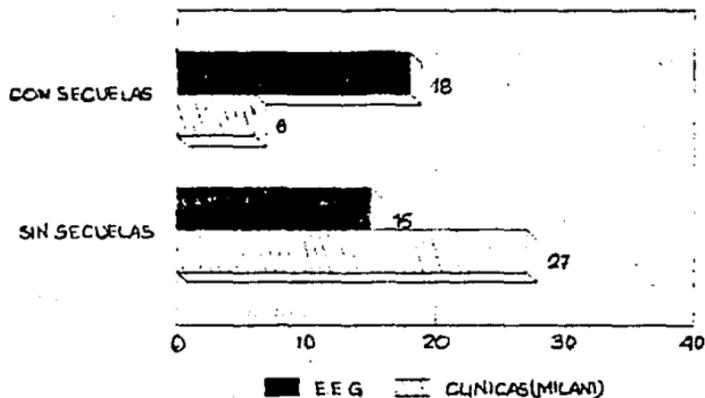
GRAFICA 8



ESTUDIO REALIZADO EN LOS REGISTROS MORTALES
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DISTRICCIÓN ENTRE LOS AÑOS DE 60 - EN EL DE 61

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL SECUELAS POR CLINICA Y E.E.G.

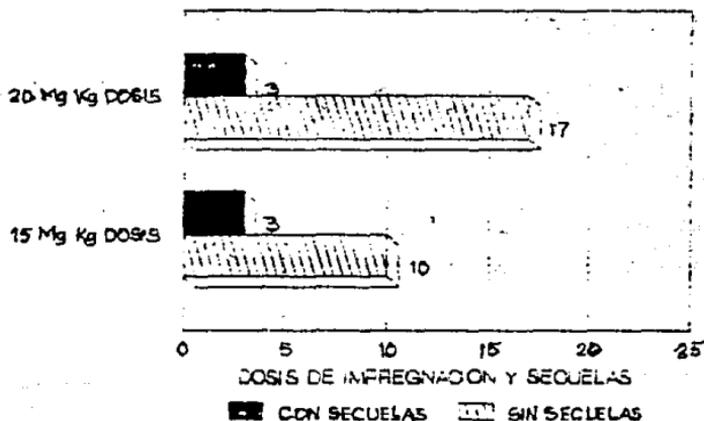
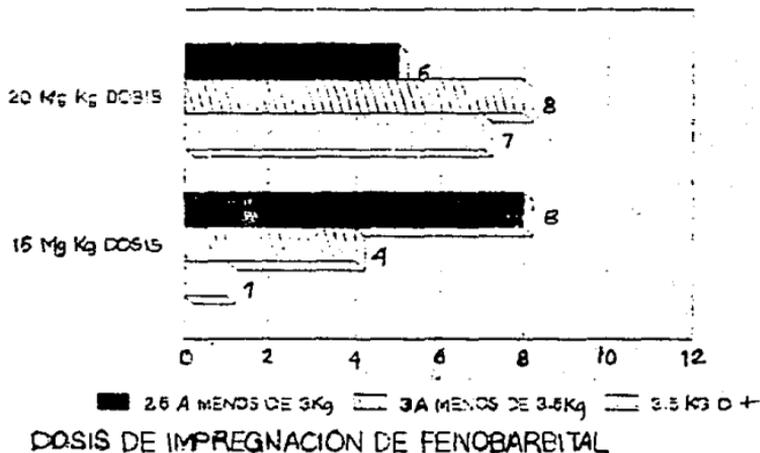
GRAFICA 10



ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA OSSUNDO ENTRE MARZO Y ENERO

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL

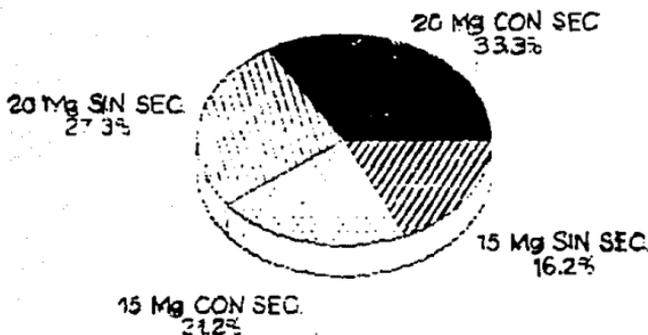
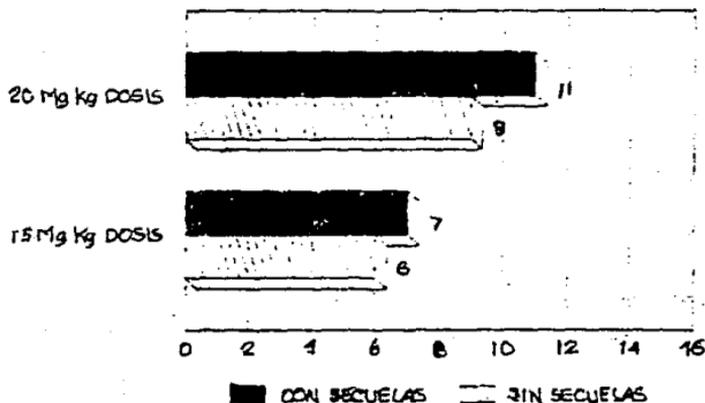
GRAFICA 12



ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECEN NACIDOS EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE LA DGSMDP ENTRE MAY. 90 A ENE. 91

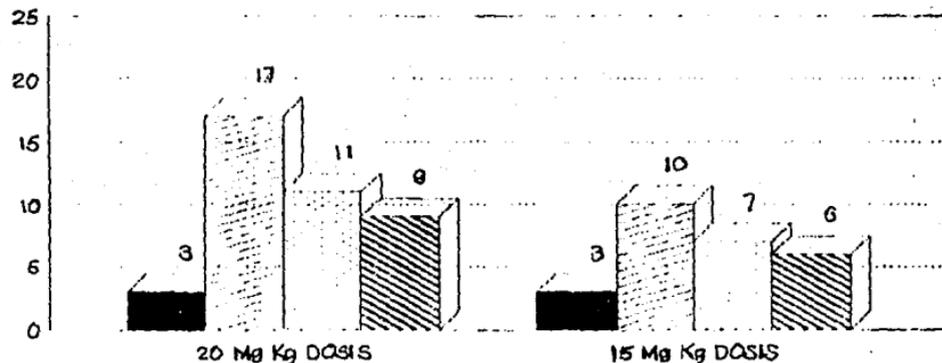
BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL DOSIS DE IMPREGNACION Y SECUELAS EEG.

GRAFICA 13



ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA OSMOD. ENTRE MAR 90 A EN E 91

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL DOSIS DE IMPREGNACION Y SEQUELAS

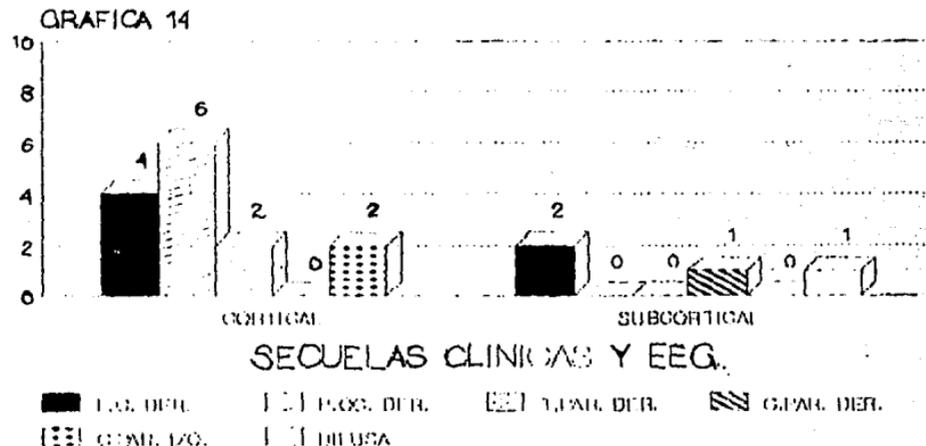


SEQUELAS CLINICAS Y EEG.

C. SEC CLIN
 S. SEC CLIN
 C. SEC EEG
 S. SEC EEG

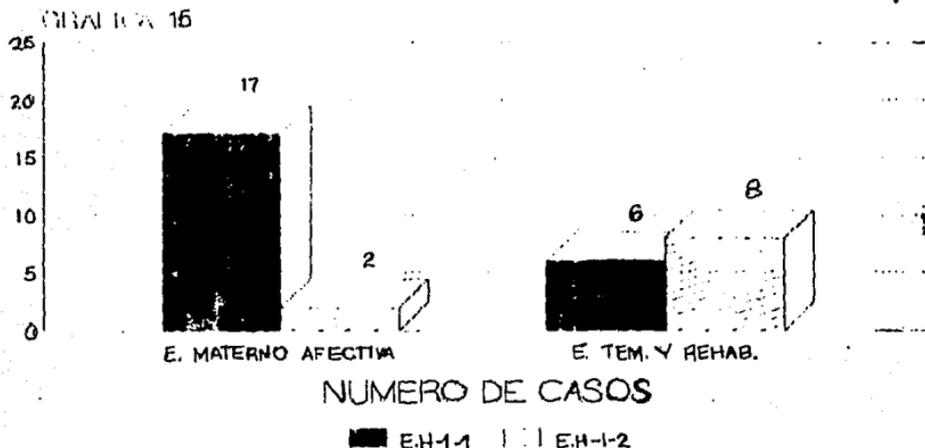
ESTUDIO DE ALZADO EN LOS BEBES NACIDOS
 EN EL HOSPITAL ORAL, CHICAGO SALAS DE
 LA DOCTORA ENTRE MAYO A FIN DE

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL REGION DEL DANO POR E.E.G.



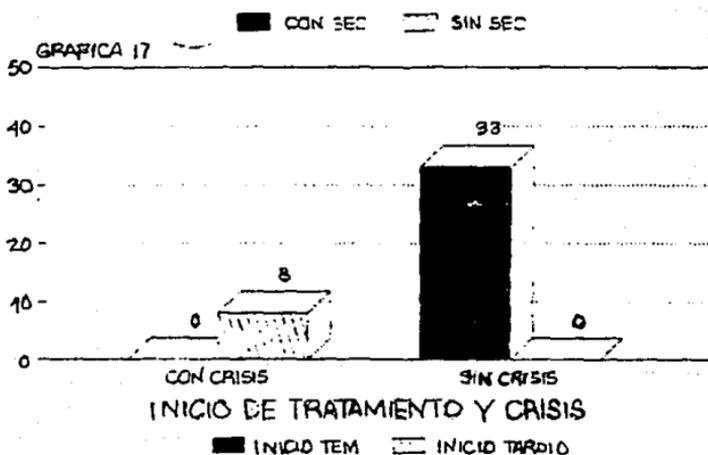
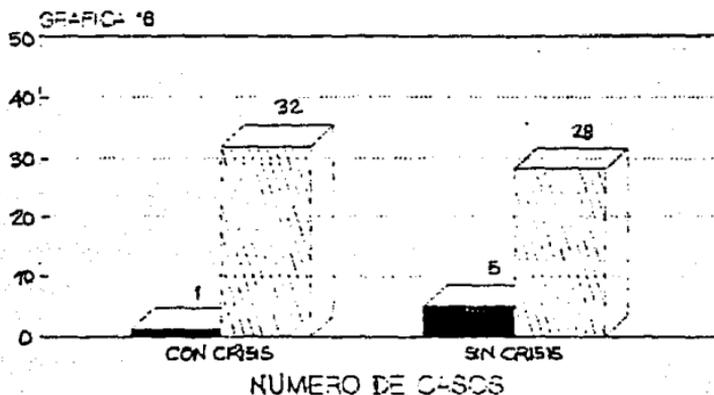
ESTUDIO REALIZADO EN LOS BEBES NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA UGSMODE ENTRE MAY 90 A ENE. 91

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL ESTIMULACION Y GRADO DE ENCEFALOPATIA



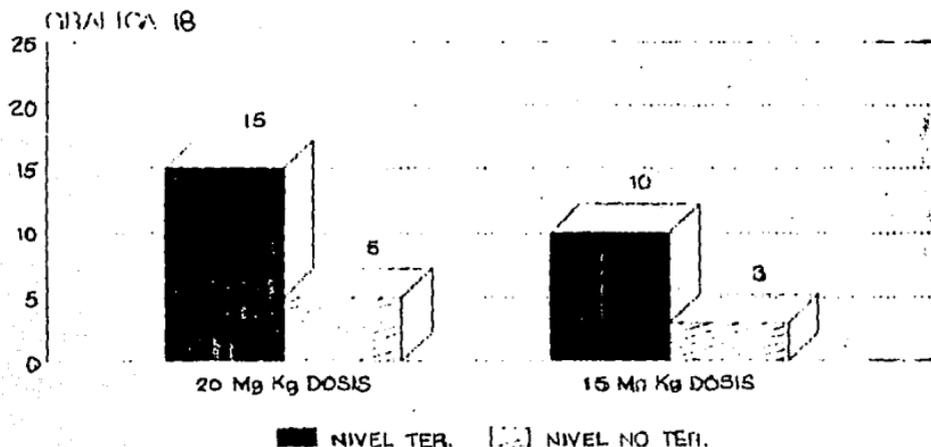
ESTUDIO REALIZADO EN LOS BEBEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GENERAL DEL GOBIERNO SALAS DE
LA DROSMIDI ENTRE MAY 90 A ENE. 91

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL CRISIS CONVULSIVAS Y SECUELAS.



ESTUDIO REALIZADO EN LOS RECIEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA OSA, DDF ENTRE MARZO 1980 - ENERO 81

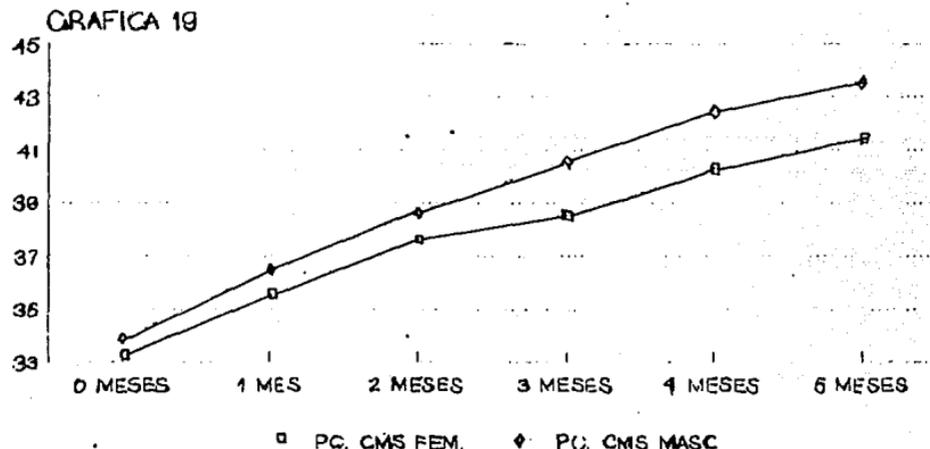
BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NIÑOS CON ASFIXIA NEONATAL DOSIS-IMPREGNACION Y NIVEL TERAPEUTICO



ESTUDIO REALIZADO EN LOS BEBEN NACIDOS
EN EL HOSPITAL GRAL. GREGORIO SALAS DE
LA DOMINA ENTRE MAY. 80 A ENL. 81

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

BENEFICIOS DEL FENOBARBITAL EN NINOS CON ASFIXIA NEONATAL PERIMETRO CEFALICO POR SEXO



ESTUDIO REALIZADO EN LOS BEBES NACIDOS
EN EL HOSPITAL GENERAL DEL COLEGIO SALAS DE
LA ESCUELA ENTRE MAY. 80 A ENL. 91

DISCUSION

El presente estudio demuestra la trascendencia de detectar alteraciones perinatales a través de un riguroso control prenatal, lo cual permite mejorar el pronóstico de los recién nacidos. El tipo de parto no constituye un factor determinante para el grado de asfixia, ya que la severidad de esta puede presentarse en cualquiera. Paradójicamente en la población estudiada la mayor incidencia de asfixia, predominó en los autócticos.

Pese a que se ha considerado el APGAR UNA VALORACION altamente confiable para el pronóstico de niños con asfixia, no encontramos significancia estadística en la incidencia de secuelas neuromusculares, con el grado de asfixia. El tipo de secuelas clínicas encontradas destacaron a los 2 y 3 meses de edad, manifestadas por : hipotonicidad, oposición anormal del pulgar, espasticidad de extremidades, tono cervical disminuido, falta de apoyo en 4 puntos, Galant y Landau disminuidos; y a los 5 meses falta de control del tronco, tono muscular de miembros pélvicos disminuidos, respuesta de enderezamiento disminuida, principalmente. No hubo incidencia de crisis convulsivas posteriores a la terapia con fenobarbital, lo cual nos traduce limitación de la hipoxia cerebral cualquier, debiendo recordar que sólo en 8 pacientes se presentaron crisis convulsivas sutiles, -- mismas que recibieron la terapia posterior a las 24 horas de su nacimiento, Goldberg indica que para obtener control de la hipoxia cerebral cualquier terapia debe utilizarse en las primeras 2 horas de vida (17). Se sabe que existe un incremento en el metabolismo cerebral posterior a un evento asfíctico y esto favorece las crisis convulsivas, lo cual contribuye a fomentar lesiones cerebrales tardías. En nuestra población estudiada se encontró que 18 pacientes eran portadores de daño cerebral de-

mostrado por EEG y el sitio más afectado fue cortical POD, entre otras. Esto nos apoya que el EEG es un estudio no invasivo con mayor confiabilidad para detectar daño postasfíctico, tributario de mantener con terapia anti--convulsiva, por ser un foco potencial de epilepsia. No encontramos rela--ción entre la dosis de fenobarbital ministrada y el tipo de secuelas neuro--lógicas, ya sea por clínica (Milani-Comparetti) o por EEG, pero sí es impor--tante destacar que suele ser insuficiente la dosis de impregnación utiliza--das habitualmente, Gol y Cols, sugieren impregnación de 30 mg/kg/dosis de - fenobarbital para alcanzar niveles terapéuticos, que disminuyen la posibili--dad de crisis convulsivas, en nuestra población sólo 15 pacientes alcanza--ron niveles terapéuticos con impregnación de 20 mg/kg/dosis, sin manifesta--ciones de toxicidad. Las crisis convulsivas neonatales son eventos patoló--gicos, determinando las de tipo sutil, como las más graves, consituyendo in--dicadore de morbi-mortalidad. Sin embargo, en el grupo de recién nacidos - estudiados sólo uno con crisis convulsivas presentó secuelas neurológicas lo cual no determina rigurosamente que las crisis convulsivas sean responsa--bles de las secuelas, y de que aquellos neonatos que no convulsionen - ---tendran mejor pronóstico.

La EHI condiciona cambios bioquímicos dentro de un cerebro, que pueden --ser severos, conduciendo a déficits funcionales y estructurales, el grado - de la misma nos informa clínicamente las necesidades de atención para el --neonato. En los recién nacidos estudiados, encontramos que el grado de EIH está relacionado estrictamente con el tipo de estimulación que será necesar--io para mejorar el desarrollo neuromuscular del niño.

Todos los pacientes que presenten asfixia neonatal, deben recibir trata--miento oportuno, precedido de una adecuada valoración por personal altamen--

te capacitado para evitar incidencia de crisis convulsivas y alteraciones en su desarrollo posterior de índole neurológico.

CONCLUSIONES

1. Todas las madres gestantes deben conocer la importancia de llevar un adecuado control prenatal, para asegurar la salud del binomio.
2. Todos los recién nacidos, con asfisia perinatal, deben ser valorados por personal adiestrado para recibir un manejo óptimo de reanimación así como farmacológico dentro de las primeras dos horas de vida extrauterina.
3. Este estudio abre las posibilidades para reconsiderar la dosis de --- impregnación del fenobarbital utilizadas actualmente, ya que estas no demostraron tener relación con la incidencia de secuelas neurológicas.
4. Todos los pacientes que sufren algún grado de asfisia perinatal principalmente moderada y grave, son tributarios de efectuarseles EEG, -- para determinar magnitud de daño cerebral e instaurar terapia de - -- acuerdo al sitio y extensión de lesión.
5. Las crisis convulsivas controladas oportunamente disminuyen los riesgos de secuelas neurológicas posteriores.
6. La dosis de fenobarbital debe ser proporcional al peso, con el fin de alcanzar niveles terapéuticos adecuados.
7. Todos los pacientes que cursen con EHI posterior a asfisia neonatal, debe hacerse hincapié a las madres para sensibilizarlas de la trascendencia de aplicar estimulación materno afectiva continua, en el caso de corresponder a Grado I, asesoradas por personal capacitado. Y en el caso de Grado II, efectuar estimulación temprana y rehabilitación para contribuir a mejorar su desarrollo neuromuscular apropiado a la edad, prioritariamente en los primeros seis meses de vida.
8. El inicio temprano de terapia con fenobarbital disminuye la incidencia de crisis convulsivas.
9. Es necesario llevar a cabo un seguimiento neurológico formal y por lo menos cada mes, en todos los pacientes con asfisia para detectar alteraciones clínicas en su desarrollo neuromuscular.
10. No podemos determinar la magnitud de secuelas neurológicas a largo -- plazo, por ser limitado el lapso de revisión en nuestra población.
11. El tratamiento con fenobarbital debe continuarse, valorado por neurologo, de acuerdo a los resultados obtenidos por revisión clínica continua y EEG, para disminuir el riesgo de epilepsia.

BIBLIOGRAFIA

1. Babcock DS, Ball W, Jr. Postasphyxial encephalopathy in full-term infants: Ultrasound diagnosis. *Pediatric Radiology* 1983; 148: 417-423.
2. Bedard MP, Seetha S, Slovis TL, Pantoja A, Bimleshwar D, Poland RL. Effect of prophylactic hemorrhage in high-risk infants. *Pediatrics* 1984; 73: 435-439.
3. Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 461-467.
4. Bertino JS, Feed M. Intoxicación con hipnóticos sedantes barbitúricos y no barbitúricos en niños. *Clin Ped Nor Am Neonatos II* 1986; 3: 731-750.
5. Boer H, Gal P. Neonatal seizures: a survey o current practice. *Clin Pediatrics* 1982; 21: 453-457.
6. Brann AW, Jr. Encefalopatía isquémica hipóxica (asfíxia). *Clin Ped Nor Am. Neonatos II* 1986; 3: 461-475.
7. Camfield C, Chaplin S, Bayle A. et al. Side effects of phenobarbital in toddlers; behavioral and cognitive aspects. *J Pediatrics* 1979; 95: 361-365.
8. Chemtob S, Laudingnon N, aranda JV. Drug therapy in hipoxic-ischemic cerebral insults and intraventricular hemorrhage of the newborn. *Clin In Perinatology* 1987; 14: 817-842.
9. Chernick V, Manfreda J, De Booy V, Davi M, Rigatto H, Seshia M. Clinical trial of naloxone in birth asphyxia. *The Journal of Pediatrics* 1988; 113: 519-525.
10. Ergander U, Eriksson M, Zetterstrom R. Severe Neonatal asphyxia *Acta Pediatr Scand* 1983; 72: 321-325.
11. Fenichel GM. Hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn. *Arch Neurol* 1983; 40: 261-266
12. Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics* 1988; 82: 240-249.
13. Fisher J, Lockman L, Zaske D. et al. Phenobarbital maintenance dose requirements in treating neonatal seizures. *Neurology (Ny)* 1981; 31: 1042-1044.
14. Gal P, Boer H. Early discontinuation of anticonvulsivants after neonatal seizures: A preliminary report. *South Med J* 1982; 75: 298-300.

15. Gal P, Toback J, Boer H. et al. Efficacy of phenobarbital monotherapy in treatment of seizures in newborn, relationship to blood levels. *Neurology (Ny)* 1982; 32: 1401-1404.
16. González H, Lima G, Posadas G, Huesca C, González L, Sobrino M. Aspectos epidemiológicos de la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Boi Med Hosp Infant Mex* 1985; 42: 541-546.
17. Goldberg RN, Moscoso P, Bauer CR. et al. Use of barbiturate therapy in severe perinatal asphyxia: A randomized controlled trial. *The Journal of Pediatrics* 1986; 109: 851-856.
18. Krishnamoorthy KS, Shannon DC, DeLong GR, Todres ID, Davis KR. Neurologic sequelae in the survivors of neonatal intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1979; 64: 233-237.
19. Koenigsberger R. Abnormal neonatal movements intracranial hemorrhage, asphyxia. *Neonatal Neurology (Pediatrics annals)* 1983; 12: 798-804..
20. Kuban KC, Leviton A, Krishnamoorthy KS, Brown ER. et al. Neonatal intracranial hemorrhage phenobarbital. *Pediatrics* 1986; 77: 443-450.
21. Kumar A, Gupta A, Malhotra VK, Agarwal PS, Thirupuram S, Bhassin JS. Cord blood triglyceride and free fatty acid levels in normal and asphyxiated newborns-an indicator of peripartum stress. *Indian Pediatrics* 1988; 25: 857-859.
22. Leech RW, Ellsworth CA. Anoxic-ischemic encephalopathy in the human neonatal period. *Arch Neurology.* 1977; 34: 109-113.
23. Levene MI, Evans DH. Medical management of raised intracranial pressure after severe birth asphyxia. *Archives of Disease in Childhood* 1985; 60: 12-16.
24. Lockman L, Kriel R, Zaske D, et al. Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures. *Neurology* 1979; 29: 1445-1449.
25. Low JA, Galbraith RS, Darwin W. et al. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158: 356-361.
26. Low JA, Robertson DM, Simpson LL. Temporal relationships of neuropathologic conditions caused by perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160: 608-614.
27. Mochalova LD, Khodov DA, Zhukova TP. Cerebral circulation control in healthy full-term neonates. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1983; 311: 20-22.
28. Mulligan JC, Painter MJ, O'Donoghue PA, MacDonald HM, Allen AC, Taylor PM. Neonatal asphyxia. II. Neonatal mortality and long-term sequelae. *The Journal of Pediatrics* 1980; 96: 903-907.

29. Neil N, Charlene R. Factors affecting a outcome in hipoxic ischemic encephalopathy in term infants. *Am J Dis Child* 1983; 137: 21-25.
30. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar Scores as predictor of chronic neurology disability. *Pediatrics* 1981; 68: 36-44.
31. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs as predictor of cerebral palsy. *Pediatrics* 1979; 64: 225-232.
32. Papile J. The management of hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatric Annals* 1988; 17: 524-527.
33. Perlman JM, Tack ED, Martin T, Shackelford G, Amon E. Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *AJDC* 1989; 43: 617-620.
34. Pitlick W, Painter M, Pippenger C. Phenobarbital pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 346-350.
35. Donn Steven, Grasela TH, Pharm D, Goldstein G. Safety of a higher loading dose of phenobarbital in the term newborn. *Pediatrics* 1985; 75: 1061-1064.
36. Donn SM, Roloff DW, Goldstein GW. Prevention of intraventricular haemorrhage in preterm infants by phenobarbitone. *The Lancet* 1981. August 1: 215-217.
37. Donn SM, Naglie RA. Prevention of post-asphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy. *Indian J Pediatr* 1986; 53: 573-586.
38. Ruth V, Virkola K, Paetau R, Raivio K. Early high-dose phenobarbital treatment for prevention of hypoxic-ischemic brain damage in very low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* 1988; 112: 81-86.
39. Thiringer K. Cord plasma hypoxanthine as a measure of foetal asphyxia. *Acta Pardiatr Scand* 1983; 72: 231-237.
40. Usher RH, Boyd ME, McLean FH, Kramer M. Assessment of fetal risk in postdate pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 259-264.
41. Volpe JJ, Perlman JM, Hill A, McMenamin JB. *Pediatrics* 1982; 70: 147-152.
42. Volpe JJ. Cerebral blood flow in the newborn infant: Relation to hypoxic-ischemic brain injury and periventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1979; 94: 170-173.
43. Valencia G. Uso de anticonvulsivantes en el recién nacido. *Criterios Pediatricos* 1985; 1: 47.
44. Whitelaw A, Placzek M, Dubowitz L, Levene M. Phenobarbitone for prevention of periventricular haemorrhage in very low birth-weight infants. *1983 Lancet* 19: 1168-1170.

45. Holden K. Mellitus D. Freeman J. Neonatal Seizures I. correlation of prenatal and perinatal events with outcomes. *Pediatrics* 70: 177-185, 1982.
46. Mellitus D. Holden K. Freeman J. Neonatal Seizures II. A multivariate analysis of factors associated with outcome. *Pediatrics* 1982; 70: 177-185.
47. Johnstone M. Singer H. Brain neurotransmitters and neuromodulators in pediatrics. *Pediatrics* 1982; 70: 57-68.
48. Ouvrier R. Goldsmith R. Phenobarbitone dosage for neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1982; 57: 653-657.