

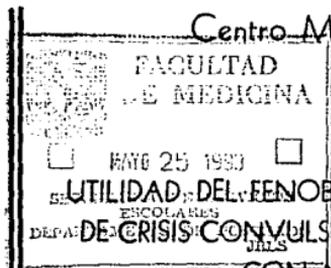
11237

98
25°



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI



UTILIDAD DEL FENOBARBITAL COMO PROFILACTICO
DE CRISIS CONVULSIVAS EN LOS RECIEN NACIDOS
CON ASFIXIA PERINATAL.

T E S I S

Para obtener el título de la especialidad en
PEDIATRIA MEDICA
p r e s e n t a
DRA. CLAUDIA MAYA RAMIREZ



Asesor: DR. AGUSTIN MERCADO ARELLANO

México, D. F.

Febrero 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAGINA
OBJETIVOS	1
ANTECEDENTES	2 a 5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
JUSTIFICACION	7
HIPOTESIS	8
SUJETOS, MATERIAL Y METODOS	9
CRITERIOS (DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	10
GRUPOS DE ESTUDIO	11
MEDIDAS DE SOSTEN	12
TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
DEFINICION DE LAS VARIABLES	14
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	15
ASPECTOS ETICOS	16
RECURSOS (HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS)	17
RESULTADOS	18
DISCUSION	19 a 20
CONCLUSIONES	21
RESUMEN	22
BIBLIOGRAFIA	23 a 25
TABLA No. 1	26
TABLA No. 2	27
TABLA No. 3	28
TABLA No. 4	29
GRAFICA No. 1	30
GRAFICA No. 2	31
GRAFICA No. 3	32
ANEXO I	33
ANEXO II	34

OBJETIVOS

ESTABLECER SI EL FENOBARBITAL TIENE EFECTO PROFILACTICO SOBRE LAS CRISIS CONVULSIVAS EN EL RECIEN NACIDO CON ASFIXIA PERINATAL MODERADA A GRAVE EN LA ETAPA AGUDA.

DETERMINAR SI EXISTEN DIFERENCIAS ENTRE EL EFECTO PROFILACTICO DEL FENOBARBITAL EN DOSIS UNICA DE CARGA Y EN DOSIS DE CARGA Y MANTENIMIENTO

ANTECEDENTES

La frecuencia de crisis convulsivas neonatales varía de acuerdo a la población en estudio, de tal manera que se han informado en 0.2 a 0.8% de la población general, y hasta en un 20% en las unidades de cuidado intensivo neonatal.

Se ha descrito el efecto deletéreo que ejercen estas crisis convulsivas sobre el cerebro inmaduro y la necesidad de un tratamiento rápido y eficaz paralelo con un protocolo de estudio para determinar la etología. (1), (2).

Las crisis convulsivas en la etapa del recién nacido tienen como origen principal la encefalopatía hipóxico isquémica secundaria a asfixia perinatal . (1).

La incidencia aproximada de convulsiones en los niños asfixiados es del orden del 46%, y hasta el 68% en asfixia grave. (3) .

Las convulsiones representan la señal más característica de la enfermedad neurológica durante el período neonatal. En esta etapa de la vida la actividad convulsiva se define clínicamente como una alteración paroxística de la función neurológica que puede o no estar asociada a la presencia de anomalías electroencefalográficas. De acuerdo al estudio realizado por Mizrahi y Cois, las convulsiones secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica se deben a un proceso difuso cerebral, y no necesariamente se asocian a alteraciones electroencefalográficas. Cuando el electroencefalograma muestra anomalías pueden ser consideradas como epileptógenas. De aquí que los episodios convulsivos pueden ser registrados por observación clínica. (4) (5)

De acuerdo a Volpe,(6) las crisis convulsivas se dividen en 4 tipos:

- a) Sutiles, b) Clónicas, c) Tónicas y d) Mioclónicas.
- a) Las sutiles, que se presentan en el recién nacido predominantemente de pretérmino, se expresan como apertura y/o movimiento de ojos, movimientos de "boxeo" o de "remeo" y apnea.
- b) Las clónicas generalmente son rítmicas y lentas (3 sacudidas por segundo.) pudiendo ser focales o multifocales.
- c) Las tónicas consisten en mantener una posición asimétrica de una extremidad en relación al tronco. Las generalizadas son extensiones tónicas de extremidades (mimetizando las posturas de decorticación).
- d) Por último las mioclónicas de mayor rapidez con predilección de los músculos flexores.

Los mecanismos potenciales de lesión cerebral debidos a la presencia de convulsiones incluyen las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral, del metabolismo energético y de la homeostasis de los aminoácidos excitotóxicos. (7) además de la adversidad que ocasionan a nivel de la oxigenación, de la circulación y la posibilidad de dejar lesión cerebral permanente por aumento de la tensión arterial en presencia de disfunción en la autorregulación cerebrovascular y hemorragia en zonas previamente infartadas, así como disminución del líquido cefalo-raquídeo incluso en presencia de normogluceamia. (8)

De ahí la importancia de solucionar e iniciar en forma oportuna un anticonvulsivante; los de elección son en el momento actual los barbitúricos. (1), (5).

El ácido barbitúrico fué sintetizado hace poco más de 100 años, desde entonces derivados de éste han sido empleados para sedación, anestesia, control de episodios convulsivos, así como para disminuir la presión intracraneana en estados postanóxicos con relativo éxito. (9), (10). Los barbitúricos son lípidos solubles con una distribución relativamente uniforme en el cerebro, y de los cuales el 65% al 86% se unen a proteínas. Se le han atribuido numerosos efectos benéficos como son el actuar como estabilizador de membrana de las células nerviosas, (9) alterar la glucólisis mediante la inhibición de la fosfofructuocinasa, disminución de la producción de lactato, y disminución del metabolismo basal, así mismo se ha demostrado disminución del flujo sanguíneo cerebral durante la hipertensión endocraneana durante las convulsiones, (10), (11) sin embargo, éstos efectos solo se han determinado de manera experimental en modelos animales. Así mismo se dice que los barbitúricos y la conducción de los impulsos inhiben la despolarización inducida por el flujo de calcio a través de las terminaciones presinápticas, y juegan algún papel protector del cerebro ante radicales libres. (7), (10), (13), (14).

Dentro del grupo de barbitúricos se ha estudiado al fenobarbital en recién nacidos prematuros y de término concluyendo que la administración secuencial de fenobarbital controla los episodios convulsivos en el 77% de los casos. (5).

Este efecto depende de la dosis y se observa cuando alcanza una meseta a una concentración sérica de 40mcg/ml. Este fármaco tiene una vida media de 148 horas, y ésta puede estar modificada en los niños con asfixia perinatal, por daño renal y hepático, sin embargo la dosis de carga es bien tolerada (20-30 mg X X X dosis) administrada cuidadosamente. (5), (6).

Las dosis subsecuentes (3 mg X K X día) mantienen concentraciones séricas terapéuticas adecuadas. Dosis mayores a 5 mg X k X día pueden ser excesivas por acumulación. (1), (3).

Utilizando dosis elevadas de fenobarbital se han observado algunos efectos tóxicos como son hipotensión arterial, depresión respiratoria, parálisis vesical. (5), (11), (13). Sin embargo esto se ha atribuido al efecto del solvente (Propilenglicol) al administrarse en forma rápida, ya que al utilizarse lentamente con una velocidad de infusión de 1 mg / k/ minuto, dicho efecto no se presenta. (3), (6).

La asfixia neonatal se evalúa convencionalmente con el método de Apgar y se considera a esta como moderada cuando la calificación se encuentra entre 4 y 6 puntos y grave cuando el Apgar es de 0 a 3 puntos (13). Sin embargo es más aceptado utilizarse como criterio de asfixia la puntuación de Apgar menor de 5. (14), (15).

En algunas circunstancias un bebé asfixiado no nace necesariamente deprimido, aún con historia que sugiera sufrimiento fetal. (17), (18). Para identificar esta situación se recomienda efectuar el estudio de gases arteriales de cordón umbilical, aceptando que un pH menor de 7.20 y una PaCO₂ mayor de 50 mmHg apoyan la condición de asfixia neonatal. (19).

El daño que la asfixia neonatal ocasiona a diversos aparatos y sistemas está bien reconocido (19), algunas veces este es permanente. Es preocupación de los clínicos particularmente el efecto nocivo sobre el encéfalo y es por esto que se han hecho intentos para evitar el daño neurológico utilizando tiopental en el recién nacido con asfixia perinatal grave sin encontrar ningún efecto benéfico y por el contrario se presentaron efectos colaterales como hipotensión arterial y depresión respiratoria. (20).

En fecha reciente (13) fue utilizado el fenobarbital en prematuros en dosis altas en forma temprana con la finalidad de prevenir el daño cerebral poshipóxico. En este estudio no hubo diferencia significativa en relación a los que no se les administró .

Svenningsen y cols. (21) administraron fenobarbital a 16 recién nacidos asfixiados antes de la presentación de crisis convulsivas observando que la tasa global de respuesta a la monoterapia anticonvulsiva utilizando fenobarbital es muy semejante al 70% .

Sin embargo en el estudio de Svenningsen se utilizaron otras medidas terapéuticas como son el uso de esteroides y de diurético por lo que el diseño de éste estudio no permite concluir respecto al posible efecto preventivo del fenobarbital.

En fecha mas reciente Donn y cols. (3) demostraron que la utilización del fenobarbital a dosis elevadas en neonatos de término con asfixia perinatal en sus primeras horas de nacido es segura y no altera la función cardiovascular de manera significativa, los autores de este trabajo sugieren hacer un estudio controlado para demostrar su utilidad como profiláctico de crisis convulsivas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Diferentes autores han estimado la frecuencia de convulsiones en los recién nacidos asfixiados, considerándose de 50% a un 68% aproximadamente; las convulsiones secundarias a asfixia perinatal son frecuentemente de difícil control y éstas han sido objeto de preocupación del clínico que asiste a éste tipo de pacientes, lo que hace necesario conocer si el fenobarbital, fármaco de elección en las convulsiones neonatales, tiene efecto profiláctico en la etapa aguda como se ha observado en algunos estudios previos y si su efecto varía al administrarse a dosis única de carga o al agregarse a la carga dosis de mantenimiento.

JUSTIFICACION

En nuestras unidades médicas de atención de partos la asfixia perinatal con todas sus consecuencias a diferentes aparatos y sistemas y primordialmente al sistema nervioso central ocurren en aproximadamente en el 11% del total de recién nacidos vivos. Esto trae consigo la necesidad de erogar grandes cantidades de dinero para la atención de estos pacientes ya que un buen número de ellos cursaran con secuelas neurológicas que requerirán la intervención de otros servicios de especialidad por tiempos indefinidos (Medicina Física, Pediatría, Neurología, etc.) y es posible que la intervención oportuna disminuya considerablemente estas secuelas. El presente estudio pretende identificar la utilidad preventiva del fenobarbital para evitar episodios de convulsiones en el neonato asfixiado y con esto posiblemente reducir el daño neurológico permanente que se estima ocurre entre un 20 a 45 % de los individuos que sufrieron asfixia perinatal.

En una encuesta que fue aplicada a personal médico de 72 centros de enseñanza neonatal en la Unión Americana, el 20% de ellos utilizan fenobarbital en sus rutinas de manejo en neonatos asfixiados de manera profiláctica el resto (80%) solo lo utiliza ante la presencia clínica de algún evento convulsivo. (22).

OTROS ASPECTOS IMPORTANTES A SEÑALAR SON:

- a) Existe controversia en cuanto al uso o no del fenobarbital y el tipo de esquema más adecuado posterior a la asfixia perinatal y previo a la aparición del episodio convulsivo.
- b) Está descrito que las convulsiones pueden agravar el daño cerebral ocasionado por la hipoxia-isquemia.
- c) A la fecha no existen trabajos concluyentes en este aspecto.

Por éstas razones decidimos el diseño del presente trabajo en un intento por disminuir el daño permanente que la asfixia provoca en el cerebro mediante la administración de un medicamento fácil de adquirir, costeable, con farmacocinética bien estudiada en ésta etapa de la vida, del cual pueda identificarse en un momento dado alguna manifestación tóxica, y que pueda ser eliminado con relativa facilidad. (1), (3), (21).

HIPOTESIS

HO.- EL USO DE FENOBARBITAL A DOSIS DE CARGA NO INFLUYE EN LA PRESENTACION DE CRISIS CONVULSIVAS EN RECIÉN NACIDOS CON HIPOXIA PERINATAL DE MODERADA A GRAVE.

HI.- EL FENOBARBITAL A DOSIS UNICA DE CARGA PREVIENE LA PRESENTACION DE CRISIS CONVULSIVAS EN LOS RECIÉN NACIDOS CON HIPOXIA PERINATAL DE MODERADA A GRAVE DURANTE LA FASE AGUDA.

HI(2).- EL FENOBARBITAL CON UNA DOSIS DE CARGA Y MANTENIMIENTO PREVIENE LA PRESENTACION DE CRISIS CONVULSIVAS EN EL RN CON HIPOXIA DE MODERADA A GRAVE CON MAYOR EFECTIVIDAD QUE CON DOSIS DE CARGA EXCLUSIVAMENTE.

SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

Características del lugar donde se realizó el estudio:

Hospital General de Zona No. 47

"Vicente Guerrero"

Nivel de Atención II nivel

Area de influencia: Iztapalapa, D.F. México.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.-Recién nacidos de 37/42 semanas de gestación
- 2.-Que nacieron en la unidad.
- 3.-Que presentaron uno o más de los siguientes criterios de asfixia.
 - a) Apgar al minuto y/o 5 minutos igual o menor a 5.
 - b) Gases arteriales: de cordón umbilical con pH igual o menor a 7.20 y PCO2 igual o mayor a 50 mmHg.
 - c) Pacientes que por antecedentes de sufrimiento fetal agudo se sospecho de asfixia aún con Apgar adecuado y que presentaron alteraciones neurológicas sugestivas.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Recién nacidos con malformaciones congénitas.
- Recién nacidos que presentaron septicemia, meningitis, TORCH o kernicterus.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Aquellos que recibieron dosis inadecuadas del fármaco
- Recién nacidos que fallecieron antes de recibir el tratamiento completo.
- Aquellos pacientes que no se les asignó correctamente el grupo que les correspondía.
- Recién nacidos que fallecieron por otra causa durante el tratamiento

GRUPOS DE ESTUDIO

Se estudiaron todos los recién nacidos de término que ingresaron en la unidad de cuidados neonatales procedentes de la Unidad Tocoquirúrgica, de ambos sexos, con asfixia perinatal de moderada a grave de acuerdo a los requisitos enunciados en los criterios de inclusión.

Se dividieron de la siguiente forma:

Grupo A.- Recién nacidos de término con asfixia moderada a los que se les administró fenobarbital endovenoso a dosis de 20 mg. por K. dosis única a una velocidad de infusión de 15 minutos en las primeras 6 horas de vida.

Grupo B.- Se administró fenobarbital 1 dosis de impregnación de 20 mg. por K. de la misma manera que el primero, seguida a las 12 hrs. de una dosis de mantenimiento de 3 mgrs por K. por día cada 12 horas por 5 días.

Grupo C.- Sin fenobarbital.

Los pacientes fueron asignados a los grupos A, B, Y C de manera progresiva.

Los pacientes que llegaron a convulsionar independientemente del grupo al que pertenecieron fueron sometidos a la terapéutica anticonvulsiva específica del servicio.

SE LLEVARON A CABO LAS SIGUIENTE MEDIDAS DE SOSTEN EN TODOS LOS PACIENTES DE LOS 3 GRUPOS.

- Tiempo aproximado de vigilancia: 1 semana.

- Ayuno por 72 hrs., balance de líquidos estricto, control de temperatura corporal entre 36° y 36.5 ° C.

- Administración de endovenosa de soluciones para mantener adecuada perfusión, equilibrio ácido /base y mantenimiento de la tensión arterial media normal; se mantuvo glucemia, electrolitos séricos en rangos de normalidad y corrección en su caso.

- Cabeza central con elevación de 30°, en relación al resto del cuerpo para facilitar el retorno venoso.

- Monitoreo continuo de signos vitales del paciente que así lo requiera, oxigenación y/o de requerirse ventilación mecánica.

- Se llevó una hoja de recolección de datos (Anexo 1), registrando la presencia, número y hora de aparición de crisis convulsivas de cualquier tipo, así como los antecedentes y evolución neurológica.

- Se registraron los signos vitales de cada uno de los recién nacidos que se estudiaron cuando menos 3 veces al día . (frecuencia cardíaca, respiratoria y tensión arterial)

- Diariamente se evaluó la condición neurológica con los mismos parámetros que se registran en el Anexo 1 (depresión, estupor, reflejos, postura, tono muscular, estimulación simpática o parasimpática durante toda su hospitalización)

- _ A los pacientes de todos los grupos se les registró signos vitales, exploración física completa y evaluación de sus condiciones neurológicas previo a la maniobra terapéutica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número de pacientes requeridos para un:

Nivel Alfa : 0.05

Nivel Beta : 0.20

Valor Delta : 0.30

UTILIZANDO LA SIGUIENTE FORMULA: (23)

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_0(1-P_0)}}{P_1 - P_0} \right]^2$$

$$P_0 = .50$$

$$P_1 = .80$$

P = Proporción pesada de respuesta

$$Z_{\alpha} = 1.96 \quad Z_{\beta} = .84$$

Requiriéndose 40 individuos para cada grupo

DEFINICION DE LAS VARIABLES

TIPO DE VARIABLE OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	DEFINICION
<u>VARIABLE INDEPENDIENTE.</u>		
-Administración de Fenobarbital con dosis de carga y mantenimiento	Nominal	Administración de fenobarbital antes de las 6 horas de vida 20 mg X K dosis de impregnación 3 mg X K dosis mantenimiento
- Administración de Fenobarbital	Nominal	Administración de fenobarbital Antes de las 6 horas de vida a 20 mg X K dosis única
<u>VARIABLE DEPENDIENTE</u>		
-Aparición de crisis convulsivas	Nominal	Movimientos anormales
Variable de confusión		
-Crisis convulsivas de origen metabólico	Nominal	Aquellas que sean causadas por hipoglucemia, hiponatremia e hipocalcemia

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio fué llevado a cabo en el Hospital General de Zona No. 47 del Instituto Mexicano del Seguro Social que cuenta con un área de cuidados especiales neonatales con infraestructura adecuada para la resolución de la mayor parte de las patologías médicas del recién nacido.

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, para lo cual se utilizó la calificación de Apgar, o bien con antecedentes perinatales sugestivos de asfixia perinatal y que tuvieran manifestaciones de afectación neurológica. Los pacientes que reunieron estos requisitos fueron asignados de manera consecutiva a los grupos A, B o C. Los grupos A y B recibieron fenobarbital con los horarios y dosis previamente establecidas y acordadas por los autores y el personal médico de dicha unidad. Se diseñó un formato para la recolección de datos tales como edad materna, peso del producto al nacimiento, sexo, número de gestación, tipo de parto, complicaciones maternas y fetales, identificación de sufrimiento fetal agudo, presencia de líquido amniótico meconial, presencia de convulsiones, horario de presentación de las mismas, forma de administración del fenobarbital así como el perfil hematológico y bioquímico de cada uno de los pacientes (anexos 1 y 2).

Durante el tiempo que los pacientes estuvieron hospitalizados se vigiló entre otras cosas, la presencia o no de crisis convulsivas y se realizó el registro de las mismas.

Las medidas complementarias de manejo fueron básicamente las mismas para cada uno de los pacientes y estas consistieron en ayuno, soluciones endovenosas, facilitación del retorno venoso cerebral, ventilación mecánica en los casos que se consideró necesario y vigilancia de variaciones del comportamiento neurológico.

El diseño de este protocolo correspondió a un ensayo clínico controlado, abierto, longitudinal y con asignación a 3 grupos en forma consecutiva.

ANALISIS ESTADISTICO

Los grupos de pacientes A, B y C fueron a su vez subdivididos en asfixia moderada y grave. Las diferencias intergrupales fueron analizadas con la prueba Chi cuadrada, tomándose un valor de $p < 0.05$ como diferencia estadísticamente significativa.

ASPECTOS ETICOS

En vista de que el fármaco que motivó el presente estudio no ha sido demostrado ser útil para prevenir episodios convulsivos secundarios a asfixia prenatal, consideramos que al grupo al que no se le administró el fenobarbital no tuvo implicaciones éticas.

Por otro lado los 2 grupos de pacientes a quienes se les administró el fármaco, con las dosis que se utilizaron no ocasionan complicaciones a los pacientes, como ya ha sido demostrado. (1) (5) (13)

El procedimiento del estudio fue informado a los padres, solicitandoles su consentimiento por escrito para el ingreso del paciente al protocolo.

RECURSOS HUMANOS

Médico Tutor Adscrito al servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

Médico Jefe de Servicio Adscrito Hospital General de Zona No. 47

Médico Adscrito a la Unidad Neonatal Hospital General de Zona No. 47

Médico Epidemiólogo Clínico Centro Médico Nacional Siglo XXI

Médico Residente de Pediatría del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI .

RECURSOS FISICOS

Fueron utilizados implementos propios de la unidad neonatal del Hospital General de Zona No. 47

RECURSOS FINANCIEROS

No fueron necesarios, ya que el protocolo de investigación se concretó a utilizar los recursos existentes en dicha unidad neonatal.

RESULTADOS

De 67 pacientes que inicialmente fueron incluidos en el presente trabajo se eliminaron 10 por haberles asignado grupos erróneos o por administrarles dosis equivocadas de fenobarbital. También fueron eliminados 2 pacientes que fallecieron en las primeras horas de vida, quedando para el estudio un total de 55 pacientes.

La tabla número 1 muestra a los 55 recién nacidos que formaron los grupos de estudio distribuyéndose 19 en el grupo A: (34.5%), 11 en el grupo B (20%) y 25 en el grupo C (45.5%).

Como se señala en la Tabla número 2 los pacientes de los tres grupos fueron semejantes en cuanto a edad la materna, peso al nacer y sexo. ($p > 0.05$).

Las complicaciones materno fetales tales como sufrimiento fetal agudo y parto distócico, se presentaron de manera constante en los 3 grupos de pacientes con una ($p > 0.05$) (tabla número 3).

De los 55 pacientes estudiados, 10 convulsionaron (18%); 3 de ellos fueron del grupo A (33%), 1 del grupo B (10%) y 6 del grupo C (66%) ($p > 0.05$), sin embargo al hacer la comparación de los episodios convulsivos entre los recién nacidos con antecedente de asfixia moderada con los que sufrieron asfixia grave, si se observó diferencia estadísticamente significativa. ($p = 0.03$).

También fué observada una clara diferencia entre el número de pacientes del grupo C (grupo control) con asfixia grave que convulsionaron al ser comparado con los demás grupos ($p = 0.03$). Cabe señalar que no fueron observadas convulsiones en el grupo de pacientes con asfixia grave que recibieron fenobarbital a dosis de carga y mantenimiento (Tabla número 4)

DISCUSION

A diferencia de la tasa de convulsiones que se informa en la literatura (1) (4), en nuestro estudio, solamente observamos que el 18% de los pacientes presentaron algún episodio convulsivo. Esta situación la atribuímos a varias circunstancias; uno de ellos es la imposibilidad de conocer en dichos Informes si los pacientes fueron sometidos a alguna terapia anticonvulsionante. Otro aspecto es que, en el presente estudio, se utilizó fenobarbital a dosis anticonvulsionante en 54% del total de pacientes

La reducción de la tasa de convulsiones entre 20 y 50% en los pacientes de nuestro estudio con respecto a los valores porcentuales de referencia (1) (4) pudiera ser argumento a favor de un efecto benéfico del fenobarbital en un grupo seleccionado de recién nacidos asfixiados, como ya ha sido sugerido (3)

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, el grupo que posiblemente se benefició fué el de los pacientes que cursaron con asfixia grave y que recibieron fenobarbital a dosis de carga y mantenimiento que claramente se contrastaron con el otro grupo, también con asfixia grave, que sirvió como control como se muestra en la Tabla número 4; sufrieron convulsiones 45% de ellos, cifra muy semejante a la referida por otros autores.

Otros aspectos que consideramos útiles de comentar son los relacionados a los estudios farmacológicos de esta droga en particular los elaborados en la etapa neonatal (3) (5) que han permitido utilizar este fármaco en pacientes de ésta edad con buen margen de seguridad, con una adecuada predictibilidad de los niveles plasmáticos con dosis preestablecidas (20 mg/K) con las que se logran niveles terapéuticos a 10 minutos de su aplicación por vía endovenosa (1) (21), y si bien es recomendable medir las concentraciones séricas del fármaco, no es recurso disponible en general en la mayor parte de las unidades neonatales que enfrentan a diario el problema de la asfixia perinatal.

Han sido recomendadas algunas precauciones en el uso del fenobarbital como es la infusión endovenosa lenta (12), la identificación de anomalías de la función hepática y renal y el monitoreo de los niveles séricos en prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional con lo que es posible evitar o reducir la toxicidad a nivel cardiovascular y el retardo en su eliminación.

Indiscutiblemente el empleo de fenobarbital, impide la correcta evaluación del estado neurológico de los pacientes en quienes se utilizan dosis de carga como las del presente estudio, pero esto pasaría a segundo término si tomamos en cuenta que su utilización disminuirá la presencia de convulsiones y así mismo el daño neurológico.

Otro inconveniente que también ha sido discutido en los pacientes a quienes se administra fenobarbital, es el de la necesidad de prolongar la hospitalización para observación estrecha de ellos. Todos estos argumentos obligan a considerar el uso más racional de este medicamento. Tomando en cuenta los resultados de éste trabajo, el fenobarbital debe restringirse a los pacientes que claramente cursen con asfixia grave.

CONCLUSIONES

El análisis de los resultados de este trabajo permiten llegar a las siguientes conclusiones:

1.- La utilización de fenobarbital parece no influir en la presentación de convulsiones en el recién nacido a término con asfixia moderada.

2.- El esquema de tratamiento que mostró ser más efectivo es el de dosis de carga y mantenimiento.

3.- Los resultados de este trabajo apoyan que el fenobarbital es un recurso terapéutico útil para evitar episodios convulsivos en el recién nacido con asfixia perinatal grave administrado en las primeras horas de vida y de manera profiláctica.

Es conveniente, sin embargo, elaborar estudios adicionales más rigurosos en cuanto a la selección de los pacientes, llegar a cubrir un tamaño muestral y cumplir estrictamente con los requisitos de un ensayo clínico controlado.

También consideramos que puede ser de utilidad en un estudio ulterior la medición de niveles séricos de fenobarbital y el monitoreo electroencefalográfico.

RESUMEN

Con el propósito de evaluar dos esquemas de tratamiento con fenobarbital como profiláctico de crisis convulsivas en el recién nacido asfíxiado, fué realizado un estudio en la sala de Neonatología del Hospital General de Zona Número 47 del IMSS (Iztapalapa D.F.) del mes de julio de 1990 a mayo de 1991; mediante un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron 55 recién nacidos que cursaron con asfíxia perinatal moderada o grave.

Los pacientes fueron asignados de manera consecutiva a los grupos A, B y C. El grupo A correspondió a los pacientes a los cuales se les aplicó fenobarbital a 20 mg/kg, en dosis única endovenosa, en infusión de 15 minutos; al grupo B se le aplicó fenobarbital de la misma manera que al grupo A agregando un mantenimiento por cinco días a dosis de 3 mg/kg, por día, cada 12 horas; el grupo C correspondió al grupo control al cual no se le aplicó ningún medicamento.

Todos los pacientes fueron sometidos a las mismas maniobras de sostén así como a las mismas investigaciones de laboratorio (BhC, plaquetas, iones séricos, pruebas de funcionamiento hepático y renal, QS, DHL, CPK, etc.)

Resultando al final que el grupo A se conformó de 19 pacientes, el grupo B con 11, y el grupo C con 25. No encontrando diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto al peso de los productos, sexo, edades maternas, ni complicaciones obstétricas.

De los 55 recién nacidos estudiados, 38 (69%) cursaron con asfíxia moderada y 17 (31%) con asfíxia grave; de los 38 pacientes con asfíxia moderada, 4 convulsionaron (10.5%) y de los 17 con asfíxia grave 6 presentaron convulsiones (35%), con diferencia estadísticamente significativa ($P=0.03$). Al hacer comparaciones intergrupales con un mismo grado de asfíxia, no se observaron diferencias importantes ($P>0.05$), en cambio fue encontrada una clara diferencia en el número de pacientes que convulsionaron en el grupo control (C) con asfíxia grave; 6 de 11 (45%) comparandolos con los demás grupos ($p=0.03$).

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo podemos apoyar el hecho de que el empleo anticipatorio del fenobarbital posiblemente sea útil en el recién nacido que curse con asfíxia perinatal grave, sin embargo, en otros grados de asfíxia su utilidad queda aún muy cuestionada.

BIBLIOGRAFIA:

1.-Gaxiola M A., Aguilar A., Foriro G. y cols. NIVELES SERICOS DE FENOBARBITAL EN EL RECIÉN NACIDO CON EL USO DE DOSIS DIFERENTES CALCULADAS PARA OBTENER UN NIVEL PREDETERMINADO. Bol Med Hosp Infant Méx 1985; 8: 476-480.

2.-Scher M S, Painter M J. CONTROVERSIES CONCERNING NEONATAL SEIZURES. Pediatr Clin North Am 1989; 36: 281-310.

3.-Donn S, Grasela T, Goldstein G. SAFETY OF HIGHER LOADING DOSE OF PHENOBARBITAL IN THE TERM NEWBORN. Pediatrics 1985; 75: 1061-1064.

4.-Mizrahi E, Kellaway P. CHARACTERIZATION AND CLASIFICACION OF NEONATAL SEIZURES. Neurology 1987; 37: 1837-1844.

5.-Gilman J, Gal P, Duchowny M. TRATAMIENTO SECUENCIAL RAPIDO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES MEDIANTE FENOBARBITAL. Pediatrics 1989; 27:253-256.

6.-Volpe J. CONVULSIONES NEONATALES. CONCEPTOS ACTUALES Y CLASIFICACION REVISADA. Pediatrics 1989;28: 70-76.

7.-Vannucci R. CURRENT AND POTENTIALLY NEW MANAGEMENT STRATEGIES FOR PERINATAL HIPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY. Pediatrics 1990; 85: 961-967.

8.-Chemtob S, Landegnon N, Aranda J. FARMACOTERAPIA DEL DAÑO CEREBRAL HIPOXICO-ISQUEMICO Y DE LA HEMORRAGIA INTRAPERIVENTRICULAR EN EL NEONATO. Clin Perinat 1987; 14 : 853-880.

9.-Orlowski J. PEDIATRIC CEREBRAL RESUCITATION. Cleve Clin Q 1983; 50 : 317-321.

10.-Trauner. DA. BARBITURATE THERAPY IN ACUTE BRAIN INJURY J Pediatr 1986; 109: 742-746.

11.-Steen P. Michenfelder J. MECHANISMS OF BARBITURATE PROTECTION, Anesthesiology 1980; 53: 183-185.

12.-Glasgow A, Boeckx R, Miller M, et al. HYPEROSMOLALITY IN SMALL INFANTS DUE TO PROPYLENE GLYCOL. Pediatrics 1983; 72: 353-355.

13.-Ruth V, Virkola K, Pateau R, Raiviok O. EARLY HIGH-DOSE PHENOBARBITAL TREATMENT FOR PREVENTION OF HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN DAMAGE IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS. J Pediatr 1988; 112 : 81-86.

14.- Sarnat H, Sarnat M. NEONATAL ENCEPHALOTATHY FOLLOWING FETAL DISTRESS. Arch Neurol 1976; 33: 696-705.

15.- Finer N, Robertson C, Peters K, et al. FACTORS AFFETING OUTCOME IN HYPOXIC ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN TERM INFANTS. Am J Dis Child 1983; 137: 21-25.

16.- Del Toro J, Goddard-Finegold J. CEREBRO VASCULAR REGULATION AND NEONATAL BRAIN INJURY: Pediatr Neurol 1991; 7: 3-12.

17.-Fernández L, Flores E, Salinas V, et al. EL PUNTAJE DE APGAR COMO PREDICTOR DE SECUELAS NEUROLOGICAS. Bol Med Hosp Infant Méx 1989; 46: 554-558.

18.-Sykes G, Johnson P, Ahworth F, et al. DO APGAR SCORES INDICATE ASPHYXIA. Lancet 1982; 27: 494-496.

19.-Perlman J, Tack, Martin T, et al. ACUTE SISTEMIC ORGAN INJURY IN TERM INFANTS AFTER ASPHYXIA. AJDC 1989; 143: 817-820.

20.-Goldberg R , Moscoso P, Bauer C, et al. USE OF BARBITURATE THERAPY IN SEVERE PERINATAL ASPHYXIA: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. J Pediatr 1986; 109: 851-856.

21.-Svenningsen N, Blennow G, Lindroth M, et al. BRAIN ORIENTATED INTENSIVE CARE TREATMENT IN SEVERE NEONATAL ASPHYXIA. Arch Dis Child 1982; 57: 176-183.

22.-Donn S, Goldstein G, Schork A. ASPHYXIA NEONATORUM: A NATIONAL SURVEY OF MANAGEMENT PRACTICES. Pediatr Res 1986;20 : 461.

23.-Young M, Bresnitz E, Strom B. SAMPLE SIZE NOMOGRAMA FOR INTERPRETING NEGATIVE CLINICAL STUDIES. Ann Int Med 1983; 89: 248-251.

**NUMERO DE PACIENTES ESTUDIADOS Y PORCENTAJE DE
PACIENTES QUE CONVULSIONARON**

GRUPOS	NO. PACIENTES	%	NO. DE PACIENTES QUE CONVULSIONARON	%	
A) CON FENOBARBITAL	19	34.5%	3	15.7%	NS
B) CON FENOBARBITAL IMPREGNACION Y MANTENIMIENTO	11	20%	1	9%	NS
C) SIN FENOBARBITAL (GRUPO CONTROL)	25	45.4%	6	24%	NS
TOTAL	55	100%	10	18%	

TABLA NO. 1

CARACTERISTICAS MATERNO-FETALES PROMEDIO

		A) FENOBARBITAL DOSIS UNICA	CONVULSION	B) FENOBARBITAL I.M. Y MM	CONVULSION	C) GRUPO CONTROL	CONVULSION
EDAD MATERNA	< 20	3	0	1	0	6	3
	20-35	14	3	10	1	16	3
	> 35	2	0	0	0	3	0
PESO	< 2500	2				2	1
	2500-4000	16	3	11	1	18	5
	> 4000	1				5	
SEXO	FEMENINO	10	1	5	1	10	2
	MASCULINO	9	2	6	0	15	4
	TOTAL	19	3	11	1	25	6

TABLA NO. 2

**RELACION DE ANTECEDENTES PERINATALES Y
PRESENCIA DE CONVULSIONES POR ASFIXIA**

CARACTERISTICAS DE LA MADRE	GRUPOS ESTUDIADOS						
	A) FENOBARBITAL D.U.		B) FENOBARBITAL CAR_ GA Y MANTENIMIENTO		C) CONTROL SIN FENOBARBITAL		
	n	CONVULSIONES	n	CONVULSIONES	n	CONVULSIONES	
	19	3	11	1	25	6	
GESTA 1	9	2 (66.6%)	4	0	9	2 (33.3%)	NS
GESTA 2-4	8	1 (33.3%)	8	1 (100%)	14	3 (50%)	NS
GESTA >4	2	0	1	0	2	1 (16.6%)	NS
PARTO EUTOCICO	8	1 (33.3%)	2	0	10	2 (33.3%)	NS
DISTOCICO	11	2 (66.6%)	9	1 (100%)	15	4 (66.6%)	NS
COMPLICACIONES MATERNO/FETALES							
DCP	5	1(33.3%)	2	1 (100%)	7		
T. DE PARTO PROLONGADO	4		5		5	1 (16.6%)	NS
PROLAPSO DE CORDON	0		0		2	1 (16.6%)	NS
SFA	15	3 (100%)	7	1 (100%)	7	6 (100%)	NS
LAM	9	3 (100%)	6	1 (100%)	13	3 (50%)	NS

TABLA NO. 3

DCP = DESPROPORCION CEFALO-PELVICA
SFA = SUFIMIENTO FETAL AGUDO
LAM = LIQUIDO AMNIOICO MECONAL

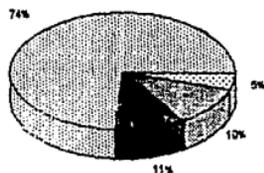
**RELACION ENTRE GRAVEDAD DE LA ASFIXIA PERINATAL Y
PRESENCIA DE CONVULSION**

GRADO DE ASFIXIA	A) FENOBARBITAL D. U.	CONVULSIONES (%)	B) FENOBARBITAL IM y M	CONVULSIONES (%)	C) GRUPO CONTROL SIN FENOB.	CONVULSIONES (%)	TOTAL	CONVULSIONES (%)
MODERADA	18	2 (12.5%)	8	1 (12%)	14	1 (7%)	38 (69%)	4 (10.5%)
GRAVE	3	1 (33%)	3	0 (0%)	P < 0.05	5 (45%)	17 (30.0%)	P < 0.05 6 (35.2%)
SUBTOTAL	19	3 (15.7%)	11	1 (9%)	25	6 (24%)	55	10 (18%)

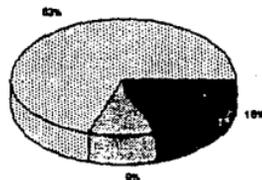
TABLA NO. 4

DU = DOSES UNICAS DE CARGA
IM y M = IMPREGNACION Y MANTENIMIENTO

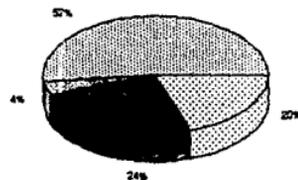
RELACION ENTRE LA GRAVEDAD DE LA ASFIXIA PERINATAL Y LA PRESENCIA DE CONVULSION



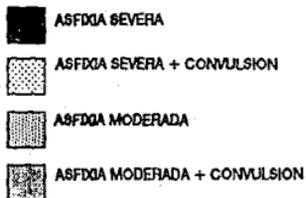
**A) FENOBARBITAL
DOSIS UNICA**



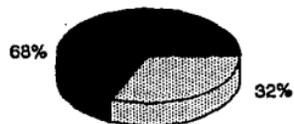
**B) FENOBARBITAL
IM y M**



**C) GRUPO CONTROL
SIN FENOBARBITAL**



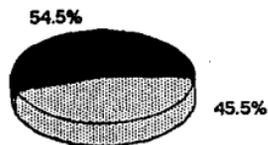
**RELACION ENTRE LA GRAVEDAD DE LA ASFIXIA
PERINATAL Y PRESENCIA DE CONVULSION**



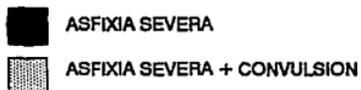
**A) FENOBARBITAL
DOSIS UNICA**



**B) FENOBARBITAL
IM y M**

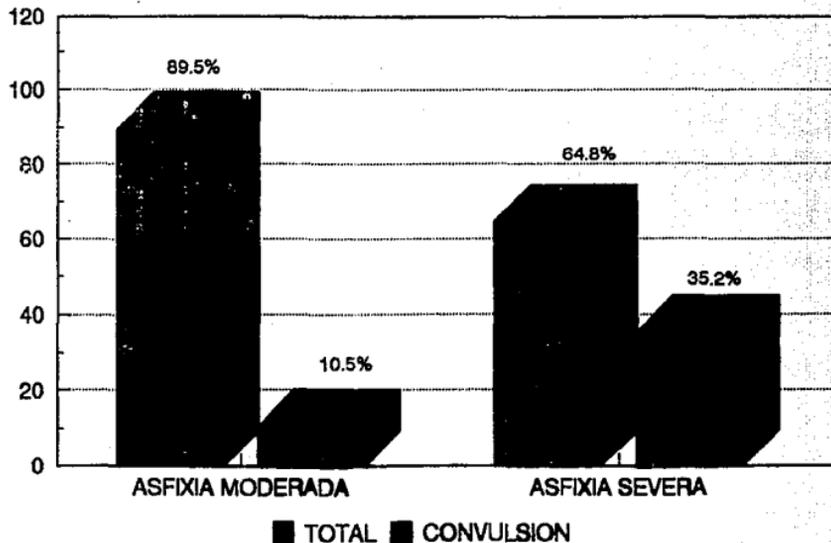


C) GRUPO CONTROL



GRAFICA No. 2

RELACION DE LA GRAVEDAD DE LA ASFIXIA PERINATAL Y LA PRESENCIA DE CONVULSION



GRAFICA No. 3

**ANEXO I
PROTOCOLO DE ASFIXIA NEONATAL**

NOMBRE			
NÚMERO DE REGISTRO			
FECHA DE NACIMIENTO			
LUGAR DE NACIMIENTO			
EDAD DE LA MADRE			
SEXO		FEMENINO ()	MASCULINO ()
TIEMPO DE VIDA		1 MINUTO ()	5 MINUTOS ()
TIEMPO DE VIDA		1 MINUTO ()	5 MINUTOS ()
ANTECEDENTES PERINATALES:			
EDAD DE LA MADRE:		ABORTOS:	
GESTA:		CESAREAS:	
PARA:		Y	
PATOLOGIA MATERNA DURANTE LA GESTACION: SI () NO ()			
ESPECIFIQUE:			
FRECUENCIA CARDIACA FETAL:			
MENOR DE 100 x ()		NORMAL ()	MAYOR DE 160 x ()
RUPTURA DE MEMBRANAS MAYOR DE 24 HRS. ()		AMNIOITIS ()	
PARTO: EUTOCICO ()		DISTOCICO ()	
A) DCP ()		B) DESPRENDIMIENTO DE PLACENTA ()	
C) PARTO PRECIPITADO ()		D) FORCEPS ()	
E) PROLAPSO DE CORDON ()		F) CIRCULAR DE CORDON ()	
G) TRABAJO DE PARTO PROLONGADO ()			
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS			
() ESTIMULACION SIMPATICA ()			
() ESTIMULACION PARASIMPATICA ()			
() HIPOTONIA () NORMAL		() HIPERTONIA	
() MOVIMIENTOS ANORMALES			
() LETARGIA			
() REFLEJOS OCUVESTIBULARES NORMALES			
() REFLEJOS OCUVESTIBULARES ANORMALES			
CONVULSIONES		NO ()	SI ()
TIPO I () TIPO II () TIPO III () TIPO IV ()			
EDAD DE APARICION		HRS.	
GRUPO ASIGNADO DE TRATAMIENTO:			
A ()		B ()	
C ()			
RAQUIMANOMETRIA			
1a. PUNCION _____ HRS.		_____ CMS H2O	
2a. PUNCION _____ HRS.		_____ CMS H2O	
3a. PUNCION _____ HRS.		_____ CMS H2O	

ANEXO II

NOMBRE				NO. DE AFILIACION
FECHA				
HA				
HB				
HTO				
CMHG				
LEUCOCITOS				
L				
M				
B				
B				
S				
B				
GLUCOSA				
UREA				
CREATIMINA				
Na				
K				
Cl				
Ca				
PLAQUETAS				
GRUPO				
Rb				
VSO				
AL				
GL				
A/G				
TGO				
TGP				
FA				
CPK				
BD				
BI				
VL				
DEN				
PH				
Proteinas				
GL				
HB				
CELULAS				
COOMBS				
LCR				
ASP. PROT. CEL. Y GLUC.				
TP				
TPT				
GASOMETRIA				
PH				
P CO2				
H CO3				
EB				

