



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa De Los Reyes” Subdirección de Neonatología

“CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENOBARBITAL
POSTERIORES A IMPREGNACIÓN Y MANTENIMIENTO
PARA CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES”

T E S I S

Que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

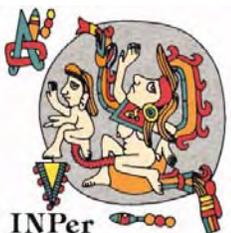
PRESENTA

DRA. KARINA MERCHÁN ASTUDILLO
PEDIATRA

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DRA. GUADALUPE CORDERO GONZÁLEZ
TUTOR DE TESIS

MÉXICO, D. F. 2009 .





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mis padres porque a ellos les debo lo que soy, por ser mi motivación día a día y porque a pesar de estar lejos los he sentido conmigo siempre

A mi hermano por sus palabras de aliento en los momentos difíciles y por sus consejos

A mis compañeros en especial a Martín y Alejandra por todo su apoyo durante la residencia y por todas las experiencias compartidas

A mis maestros por su orientación, por sembrar en mí la inquietud y contribuir día a día en mi superación

Al Instituto Nacional de Perinatología por la oportunidad de formarme como Neonatólogo, por exigirme ser cada vez mejor y darme las herramientas para ello

INDICE

Introducción	5
Resumen	6
Planteamiento del problema	9
Marco teórico	10
Justificación	18
Objetivo	18
Diseño del estudio	18
Metodología	19
Plan de análisis	21
Aspectos éticos	21
Resultados	22
Discusión	34
Conclusiones	37
Referencias bibliográficas	38
Anexos	40

1. INTRODUCCION

Las crisis convulsivas consisten en la despolarización paroxística de un grupo de neuronas que resulta en una alteración transitoria del estado neurológico. Existe evidencia del efecto adverso de las crisis convulsivas en el neurodesarrollo con presencia de alteraciones cognitivas y del comportamiento de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno.

El manejo de las crisis convulsivas se basa en tratar la causa y en la utilización de anticonvulsivantes. El medicamento de primera elección es el fenobarbital con una dosis de impregnación de 15-20 mg/kg seguida de la dosis de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg/día con lo cual según los estudios reportados previamente se logran concentraciones terapéuticas (15-40 ug/ml), sin embargo debido a la fisiología particular del recién nacido y en especial del prematuro que produce modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia dependiente del grado de madurez de la función hepática y renal, así como del contenido de agua corporal total, éstas dosis se han asociado a concentraciones elevadas, aparición de efectos colaterales principalmente de tipo cardiovascular, neurológico y hepático e incluso a casos de intoxicación.

Debido a las consideraciones fisiológicas mencionadas anteriormente y a la ausencia de estudios en nuestro medio acerca de la farmacocinética y farmacodinamia del fenobarbital, se realiza el presente estudio para determinar la concentración sérica del medicamento posterior a la dosis de impregnación y de mantenimiento con el fin de utilizar los resultados como una guía establecer el esquema de tratamiento ideal para el recién nacido y evitar la aparición de efectos adversos e intoxicaciones.

2. RESUMEN

ANTECEDENTES

La incidencia de crisis convulsivas en el recién nacido de término es de 0.7-27 por 1000 nacidos vivos y en el prematuro de 57.5-132 por 1000 nacidos vivos en menores de 1500g. La encefalopatía hipóxico-isquémica, la hemorragia intracraneal y las infecciones del SNC constituyen las 3 causas principales de convulsiones en el neonato. El tratamiento de elección es el fenobarbital, barbitúrico de acción prolongada con efectos anticonvulsivo, sedante e hipnótico, su principal efecto es a nivel pos-sináptico aumentando la inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y reduciendo la excitación producida por glutamato y/o acetilcolina. Su metabolismo es hepático vía hidroxilación y glucuronización, el 25% de la dosis se excreta inalterada por el riñón, por lo que su eliminación disminuye en los casos de disfunción hepática o renal. La dosis recomendada de impregnación para conseguir concentraciones séricas efectivas es de 15-20 mg/kg seguida del mantenimiento a 3-5mg/kg/día. En el recién nacido existen variaciones en cuanto a la farmacocinética y farmacodinamia en relación inversa al grado de madurez de la función hepática y renal. Las variables más importantes para el aclaramiento plasmático son el peso corporal y la edad gestacional, la deficiencia en la hidroxilación que reduce la capacidad de degradación de los fármacos, la concentración menor de albúmina que se asocia a un porcentaje menor de fijación del medicamento con aumento del volumen de distribución y la disminución en la excreción por inmadurez tubular renal son factores que pueden condicionar concentraciones del fármaco mayores a las deseadas y manifestaciones clínicas de intoxicación como vasodilatación periférica, bradicardia, alteración del estado de conciencia, depresión respiratoria, hipotensión, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático entre otras.

OBJETIVO

Conocer las concentraciones séricas posteriores a la dosis de impregnación y de mantenimiento de fenobarbital en recién nacidos con crisis convulsivas

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación: Observacional

Diseño: Transversal

Características del estudio: Retrospectivo

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los recién nacidos con diagnóstico de crisis convulsivas que recibieron tratamiento con fenobarbital, en el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 1 de enero de 2008 y se consignó la información en un formulario de recolección de datos que incluyó como variables sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, dosis de impregnación y dosis de mantenimiento con fenobarbital, concentraciones séricas del medicamento posterior a la dosis de impregnación y a la de mantenimiento, datos de intoxicación y etiología de las crisis convulsivas. Para el análisis se usó el programa SPSS versión 13 (SPSS; Chicago, IL;EUA), se realizó estadística descriptiva de frecuencia con porcentajes y promedios y los resultados se expresaron en tablas y gráficas

RESULTADOS

Se analizó un total de 64 pacientes de los cuales el 50% fueron del sexo masculino y el 50% al sexo femenino, con una edad gestacional promedio de 32.3 ± 4.1 semanas y peso promedio de $1695 \pm 967.6g$. El 4.7% recibió una dosis de

impregnación de 5mg/kg, el 7.8% de 10 mg/kg, 39.1% de 15 mg/kg y el 48.4% de 20mg/kg con el mayor porcentaje de concentraciones supraterapéuticas en aquellos que recibieron 15 y 20 mg/kg/dosis (44 y 51.6% respectivamente). El 60.9% recibió una dosis de mantenimiento de 3mg/kgdía, el 35.9% de 5mg/kg/día y el 3.1% una dosis mayor de 5mg/kg/día; con dosis de 3 mg/kg/día el mayor porcentaje se relacionó a concentraciones entre 15 y 40 ug/ml, y con dosis de 5 mg/kg/día a concentraciones > 40 ug/ml. En los RN pretérmino las concentraciones posteriores a la dosis de impregnación fueron infraterapéuticas en el 21.8% de casos, terapéuticas en el 27.3% y supraterapéuticas en el 50.9% de los casos. En los neonatos con peso <1000g predominaron las concentraciones supraterapéuticas (55.6%), al igual que en los de 1000-1500g (62.5%) en los de peso entre 1501-2500g el mayor porcentaje fue para concentraciones terapéuticas (46.2%) mientras que en los >2500g el porcentaje para concentraciones terapéuticas fue de 37.5 % igual que para supraterapéuticas. Los signos de intoxicación se presentaron en 12 RN (48.6%) la principal manifestación fue hipoactividad (32.2%). Las pruebas de funcionamiento hepático estuvieron alteradas en el 53.4% de RN con concentraciones supraterapéuticas.

CONCLUSIONES

- Existe una gran variabilidad en cuanto a los hallazgos de concentraciones séricas de fenobarbital sin embargo al parecer las dosis de impregnación de 15 y 20 mg/kg y de mantenimiento de 5mg/kg/día se asocian mayormente a concentraciones tóxicas
- La farmacocinética y farmacodinamia del neonato difiere de la del adulto
- La dosis a administrarse debe ser la mínima necesaria para conseguir efecto terapéutico.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El manejo de las crisis convulsivas en la etapa neonatal se basa en tratar la causa y la utilización de anticonvulsivantes. El medicamento de primera elección es el fenobarbital con una dosis de impregnación de 15-20 mg/kg seguida de la dosis de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg/día sin embargo debido a la fisiología particular del recién nacido y más aún del prematuro estas dosis se han asociado a concentraciones supratrapéuticas y aparición de efectos colaterales e incluso casos de intoxicación por las variaciones en la farmacocinética y farmacodinamia.

4. MARCO TEORICO

Las convulsiones neonatales son un trastorno frecuente, su incidencia en el recién nacido a término es de 0.7-27 por 1000 nacidos vivos y en el prematuro de 57.5-132 por 1000 nacidos vivos en menores de 1500g.¹

Una crisis convulsiva es una despolarización paroxística de un grupo de neuronas que resulta en una alteración transitoria del estado neurológico.^{1,2,3} La organización cortical de las vías eferentes y la sinaptogénesis están pobremente desarrolladas en los recién nacidos lo que conduce a una propagación débil y fragmentaria.⁴ El mayor desarrollo del sistema límbico y sus conexiones con el cerebro medio y médula espinal explican la presencia de movimientos de chupeteo, movimiento oculares y eventos de apnea durante las convulsiones.¹

Los mecanismos por los que se produce compromiso neurológico durante una convulsión incluyen hipoventilación que conduce a hipoxia e hipercapnia con incremento de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral; incremento en el consumo de ATP que a su vez estimula la utilización de glucosa y despolarización de membranas con liberación de glutamato, un neurotransmisor excitatorio, incremento del calcio neuronal y muerte celular.^{2,3,4}

Existen 4 tipos de crisis convulsivas: sutiles, clónicas, mioclónicas y tónicas. Cada una puede ser a su vez focal, multifocal y generalizada.^{1,2,3,4} Los principales factores etiológicos se presentan en la siguiente tabla:^{1,2,3,4,5,6}

ETIOLOGIA	PORCENTAJE
Encefalopatía hipóxico-isquémica	54%
Hemorragia intracraneal	15%
Infecciones del SNC	10%
Infarto de la arteria cerebral	6%
Alteraciones metabólicas agudas	5%
Errores innatos del metabolismo	4%
Malformaciones del SNC	4%
Intoxicación por drogas maternas, convulsiones neonatales benignas, síndromes epilépticos neonatales, idiopática	2%

En cuanto a pronóstico existe evidencia del efecto adverso de las crisis convulsivas en el neurodesarrollo y la presencia de alteraciones cognitivas y del comportamiento debido a afectación en la neurogénesis y en la organización, estructura y conexiones neuronales.^{4,7} Sólo el 25% de recién nacidos menores de 31 SDG tiene un desarrollo normal comparado con el 60% en el caso de recién nacidos a término. En cuanto a PCI se reporta un incremento de hasta 3 veces en frecuencia en los recién nacidos con crisis convulsivas (16%) en relación a los controles (6%)⁷

El fenobarbital es un anticonvulsivo, sedante e hipnótico que pertenece a la familia de los barbitúricos. En 1912 Alfred Hauptmann descubrió sus propiedades anticonvulsivas. Químicamente es una diamida cíclica de seis miembros. Es un ácido débil, con un $Pka=7.3$. El grupo fenilo de la posición 5 da al fenobarbital una actividad antiepiléptica específica. Por su liposolubilidad, penetración a SNC y metabolismo hepático más lentos es un barbitúrico de acción prolongada.⁸

Actúa estabilizando la membrana neuronal por afinidad fisicoquímica con los lípidos, afecta su permeabilidad y flujo iónico, presinápticamente reduce la entrada de calcio en la neurona y con ello la exocitosis de neurotransmisores, mientras que de modo no sináptico reduce la conductancia a los iones Na^+ y K^+ , bloqueando las descargas repetidas. Los estudios a nivel celular muestran depresión de la transmisión sináptica, sin disminución de la excitabilidad neuronal, pero esta acción no es uniforme en todas las neuronas. Además actúa postsinápticamente aumentando la inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y reduciendo la excitación producida por glutamato y/o acetilcolina siendo éste su efecto predominante. El sistema reticular ascendente y el cerebelo son los más susceptibles a su efecto y en particular el centro respiratorio sobre todo en los casos asociados a hipoxia por lo que dosis 3 veces superiores a la dosis hipnótica pueden causar depresión respiratoria.^{4,9,10}

Su metabolismo es hepático principalmente vía hidroxilación y glucuronización, e implica isoenzimas del sistema citocromo P-450 oxidasa y citocromo P450 2B⁶. El 25% de la dosis se excreta inalterada por el riñón la cual es dependiente del pH con aumento de la fracción excretada cuando el pH es alcalino. La eliminación disminuye en casos de disfunción hepática o renal.¹⁰ Su principal metabolito es el derivado p-hidroxifenílico excretado en forma de glucurónido. Su vida media es de 80 a 165 horas en neonatos.^{10,11} Donn y colaboradores realizaron un estudio que incluyó a 10 recién nacidos mayores de 37 semanas de gestación con antecedente de asfixia y determinaron las concentraciones séricas de fenobarbital posterior a una dosis de carga de 30 mg/kg y mantenimiento a 2.5mg/kg cada 12 horas. A las 2 horas de la impregnación los valores fueron de 30.0 ± 3.2 ug/ml, el volumen de distribución fue de 0.97 ± 0.18 l/kg, el aclaramiento de 0.08 ± 0.03 ml/min/kg y la vida media 148 ± 55 horas sugiriendo que la dosis de mantenimiento de 5mg/kg/dosis puede ser excesiva.¹² Por otro lado Pippenger y Rossen realizaron un estudio en 13 neonatos, 4 tratados con dosis diarias de 5 mg/kg y los 9 con dosis de 7.5 a 10

mg/kg; concluyeron que la dosis de carga de 10 mg/kg condujo a niveles superiores de 10 ug/ml en 24 a 48 horas, y que la continuación de dosis de 10 mg/kg durante más de dos días produjo elevación rápida de los niveles hasta límites tóxicos.¹¹

Fisher y colaboradores reportan en un estudio realizado con 15 neonatos de edad gestacional entre 31 y 40 semanas y peso entre 1220 y 2820 gramos posterior a la administración de una dosis intramuscular de fenobarbital su volumen de distribución, la vida media y el aclaramiento corporal total los cuales fueron de 0.81 ± 0.12 l/kg, $103,4 \pm 49.1$ horas y $6,4 \pm 2,3$ ml/kg/h respectivamente y proponen una dosis intramuscular de carga de 16.2mg/kg y mantenimiento de 3.1mg/kg/día para alcanzar una concentración plasmática de 20ug/ml y una dosis de carga de 20.2mg/kg con mantenimiento a 3.8mg/kg/día para una concentración de 25 ug/ml.¹³ similares a las recomendadas por Lockman y colaboradores tras un estudio realizado en 39 recién nacidos con edad gestacional entre 30 y 42 semanas en el que la concentración eficaz más baja de fenobarbital fue de 16,9 ug/ml. La dosis intravenosa recomendada para alcanzar una concentración de 20 ug/ml fue de 16.1 ± 3.7 mg/kg y para una concentración de 25 ug/ml de 20.2 ± 4.6 mg/kg. La relación dosis/concentración máxima no cambió con la vía de administración, la edad gestacional ni el peso corporal, y hubo mayor variación después de la administración intramuscular.¹⁴ Por otra parte Jalling en 10 neonatos que recibieron fenobarbital menciona que el 90% de la concentración máxima se alcanza a las 4 horas y la concentración máxima (en ug/ml) equivalía a 1,3 veces la dosis (en mg/kg). Posterior a la administración oral la absorción era menos fiable y la concentración fue menor en relación a la dosis. La vida media fue 59 y 182 horas.¹⁵

Painter y colaboradores determinaron los niveles plasmáticos de fenobarbital posterior a la dosis inicial y durante el mantenimiento en 59 neonatos con convulsiones distribuidos de la siguiente manera: 26 entre las 27 y 31

semanas de gestación, 10 entre las 32 y 36 semanas y 23 > 37 semanas. Inicialmente se administró fenobarbital con incremento progresivo en la dosis de 5 a 10mg/kg hasta que las convulsiones se controlaron o hasta una dosis total de 20 mg/kg, sin embargo el incremento progresivo de la dosis produjo niveles farmacológicos más bajos, lo cual llevó a una administración posterior de una dosis de impregnación de 15-20 mg/kg que resultó en un nivel plasmático de $20,7 \pm 4,4$ µg/ml en 32 recién nacidos. Las dosis de mantenimiento variaron entre 2.5 y 10mg/kg/día, la dosis de 5mg/kg/día fue la más empleada, notándose acumulación de la droga durante la primera semana, seguida por un aumento en la eliminación con el tiempo. El volumen de distribución no mostró cambios significativos con el incremento de la edad, de las 27 a 30 semanas fue 0.96 ± 0.2 l/kg, entre las 31 y 36 semanas fue 0.96 ± 0.12 l/kg y en los mayores de 37 semanas fue 0.88 ± 0.16 l/kg¹⁶ En otro estudio del mismo autor que incluyó 77 neonatos con crisis convulsivas, 34 en el grupo entre 26 y 31 semanas de gestación, 15 entre 32 y 36 y 28 > 37 semanas se determinó que la concentración plasmática de fenobarbital necesaria para el cese de las convulsiones fue de 20 ug/ml la cual se alcanzó con una dosis de impregnación de 15-20 mg/kg, seguidas del mantenimiento a 3-4 mg/kg. El cociente cerebro/plasma en este estudio fue de $0,71 \pm 0,21$.¹⁷

La variaciones en la farmacocinética y farmacodinamia se deben a las diferencias entre el recién nacido y el adulto en cuanto a función hepática y renal. El hígado inicia su actividad en etapas muy tempranas de la gestación. A las 12 semanas existe evidencia de gluconeogénesis y síntesis proteica, pero en el recién nacido y especialmente en el pretérmino, es funcionalmente inmaduro debido a una menor producción de enzimas hepáticas y a que si bien la mayoría de los sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de fármacos ya están desarrollados, todavía no han sido inducidos por los agentes del metabolismo correspondiente. En el hígado tienen lugar dos tipos de reacciones: las reacciones de fase I que incluyen oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación y las reacciones de fase II que comprenden la glucuronidación, sulfación, acetilación, y

metilación, siendo las de fase II las más afectadas por inmadurez. La deficiencia en la hidroxilación disminuye la capacidad hepática de degradación y por consiguiente prolonga la vida media de los fármacos.¹⁸

Por otra parte los niveles plasmáticos de albúmina y de otras proteínas necesarias para la fijación de los fármacos son más bajos en los RN pretérmino. Este hecho tiene importantes implicaciones clínicas, en la fijación de los fármacos y en su farmacodinamia así cuanto menor sea la concentración de albúmina serán mayores los niveles de fármaco libre en sangre, además al existir predominio de los compartimientos hídricos se produce un incremento del volumen de distribución, a esto se suma el hecho de que la excreción y reabsorción tubular no están completamente desarrolladas y maduran progresivamente a partir de las 34 semanas, todo lo cual puede contribuir a la acumulación del fármaco en el recién nacido prematuro.¹⁸

En cuanto a los efectos colaterales son de tipo cardiovascular y neurológico. Los cardiovasculares incluyen vasodilatación periférica, efecto inotrópico negativo y disminución del estímulo simpático a nivel de SNC con alteración del estado de conciencia, depresión respiratoria, hipotensión, hipotermia, ataxia, nistagmus e incoordinación.⁸ Pippenger y Rosen correlacionaron el estado mental con niveles variables de fenobarbital: entre 40 y 60 $\mu\text{g/ml}$ (mg/l), los recién nacidos estaban despiertos y con buen reflejo de succión; por el contrario con niveles superiores a 60 $\mu\text{g/ml}$ (mg/l) las respuestas fueron lentas, con presencia de hipotonía y dificultad para la succión.¹¹ La hipotermia asociada al uso de barbitúricos es multifactorial pero al parecer existe un efecto directo sobre el centro de control de la temperatura. Se presentan reacciones cutáneas desde erupciones maculopapulosas, morbiliformes o escarlatiniformes hasta el Síndrome de Lyell y de Stevens-Johnson. Dentro de los efectos hepáticos puede observarse un aumento aislado de gamma-glutamiltanspeptidasa, incremento aislado y moderado de transaminasas y/o de

fosfatasa alcalina y muy raramente casos de hepatitis.

Otras complicaciones como insuficiencia renal aguda, neumonía, edema pulmonar y cerebral ocurren en forma secundaria a hipotensión, coma e hiperhidratación. Cuando el uso es prolongado puede ocasionar raquitismo por lo que se remienda tratamiento profiláctico con vitamina D₂ (1200-2000 UI/día) o 25 OH-vitamina D₂. El diagnóstico diferencial de la intoxicación incluye cualquier causa de depresión del SNC como la hemorragia intracraneal, edema cerebral, trastornos metabólicos y del equilibrio ácido base.⁸

La unión a proteínas es menor que en los niños mayores, y la hiperbilirrubinemia puede aumentar los niveles libres. Yukawa y cols analizaron la farmacocinética del fenobarbital usando 69 mediciones de concentración sérica obtenidas de la monitorización rutinaria de 35 neonatos, las variables que se consideraron fueron el peso corporal, edad gestacional, edad posnatal, género, dosis de administración, concentraciones séricas y los parámetros farmacocinéticos analizados fueron el aclaramiento corporal total, volumen de distribución y biodisponibilidad; se concluyó que las variables más importantes para predecir el aclaramiento plasmático fueron el peso corporal y la edad posnatal, con incremento del mismo en forma directamente proporcional a la ganancia ponderal y edad posnatal.¹⁹ Al contrario Pitlick, Gilman y cols no encontraron correlación entre la edad gestacional y la vida media o el volumen de distribución del fármaco aunque la mayoría de estos estudios fueron desarrollados a principio de la década de los 80 con recién nacidos mayores de 31 SDG, lo cual no se corresponde con la realidad actual.²⁰⁻²¹ En el 2000, Town y cols analizaron las concentraciones séricas de fenobarbital de un total de 76 muestras obtenidas del tratamiento de 19 neonatos en relación a la edad gestacional posterior a una dosis de impregnación entre 10-20 mg/kg y mantenimiento a 5mg/kg/día y observaron que el peso es el determinante principal del aclaramiento corporal total y volumen de distribución siendo responsable del 60 y 75% de las variaciones respectivamente, además se

observó que la talla, superficie corporal y edad gestacional también ocasionaron cambios en el volumen de distribución del fármaco, sin embargo difiere del estudio de Yukawa ya que menciona que tanto el aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen conforme aumenta el peso y edad posnatal.²²

5. JUSTIFICACIÓN

Debido a que las características fisiológicas del recién nacido varían en forma inversa a la edad gestacional, afectando la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, es necesario en el caso del fenobarbital determinar su concentración sérica posterior a las dosis de impregnación y mantenimiento para de esta manera evitar la aparición de efectos colaterales y casos de intoxicación y establecer el esquema de tratamiento ideal para el recién nacido

6. OBJETIVO

Conocer las concentraciones séricas posteriores a la dosis de impregnación y de mantenimiento de fenobarbital en recién nacidos con crisis convulsivas

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo

8. METODOLOGÍA

8.1 LUGAR Y DURACIÓN

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología donde se revisaron los expedientes de los recién nacidos con crisis convulsivas tratados con fenobarbital en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 y 1 de enero de 2008

8.2 UNIVERSO Y MUESTRA

El universo del estudio fueron todos los recién nacidos del Instituto Nacional de Perinatología

La muestra fueron todos los recién nacidos con diagnóstico de crisis convulsivas que hayan recibido tratamiento con fenobarbital, en el Instituto Nacional de Perinatología, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 al 1 de enero de 2008

8.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacido con crisis convulsivas clínicas o confirmadas por electroencefalograma
- Tratamiento con fenobarbital y determinación de niveles séricos
- Con función renal y hepática normal

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacido con patología incompatible con la vida
- Sin determinación de concentraciones séricas de fenobarbital

8.4 VARIABLES EN ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA	TIPO	ANALISIS DESCRIPTIVO
Sexo	Género al que pertenece el sujeto	Masculino Femenino	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje
Peso	Masa corporal expresada en gramos	Gramos	Cuantitativa continua	Razón	Promedio
Edad gestacional	Semanas de amenorrea de la madre al momento del nacimiento	Semanas	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Promedio
Dosis de impregnación	Cantidad de medicamento administrada en forma inicial	Gramos/ kilogramo	Cuantitativa continua	Razón	Promedio
Dosis de mantenimiento	Cantidad de medicamento administrada posterior a la dosis de impregnación	Gramos/ kilogramo	Cuantitativa continua	Razón	Promedio
Nivel sérico	Magnitud que expresa la cantidad de una sustancia por unidad de volumen	Microgramos/ decilitro	Cuantitativa continua	Razón	Promedio
Datos de intoxicación	Manifestaciones clínicas que resultan de concentraciones tóxicas del medicamento	Cardiovasculares Neurológicas Hepáticas	Cualitativa	Dicotómica	Porcentaje

8.5 PROCEDIMIENTO

Se acudió al servicio de Neurología para obtener los registros de los pacientes con diagnóstico confirmado por electroencefalograma de crisis convulsivas, se revisó el expediente clínico y se consignó la información en el formulario de recolección de datos para su análisis posterior.

8.6 RECOLECCION DE DATOS

Ver Anexo 1

9. PLAN DE ANÁLISIS

Se utilizó la base de datos creada en el programa estadístico SPSS versión 13 (SPSS, Chicago, IL, EUA). Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

- Para determinar si la dosis de impregnación de fenobarbital produce niveles terapéuticos se expresa el porcentaje de los pacientes en quienes el resultado de la concentración sérica del medicamento fue superior a la establecida como rango normal, el porcentaje dentro del rango de normalidad y el porcentaje por debajo del rango normal.
- Para los efectos colaterales secundarios a una concentración supratrapéutica se expresará el porcentaje de pacientes que presentaron reacciones que pueden ser atribuidas al medicamento y el porcentaje de pacientes que presentó cada una de las reacciones analizadas.

10. ASPECTOS ÉTICOS

- Investigación sin riesgo

11. RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo para lo cual se revisaron los expedientes de los recién nacidos con diagnóstico de crisis convulsivas durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2005 al 1 de enero de 2008 tratados con fenobarbital obteniéndose un total de 64 pacientes de los cuales el 50% fueron de sexo masculino y el 50% de sexo femenino, de éstos 6 (9.4%) fueron menores de 28 semanas, 28 (43.8%) entre 28-32 semanas, 15 (23.4%) entre 32.1-36 semanas, 12 (18.8%) entre 36.1-40 semanas y 3 (4.7%) mayores de 40 semanas, con una edad gestacional promedio de 32.3 ± 4.1 semanas.

En cuanto a peso el promedio fue de $1695 \pm 967.6g$ con la siguiente distribución 27 RN (42.2%) fueron de peso extremadamente bajo al nacer, 8 (12.5%) de peso muy bajo, 13 (20.3%) de peso bajo y 16 (25%) de peso normal. En lo referente a clasificación por peso y edad gestacional el estudio incluyó 34 RN pretérmino hipotróficos (53.13%), 21 RN pretérmino eutróficos (32.81%), 1 RN término hipotrófico (1.56%), 8 RN término eutróficos (12.8%).

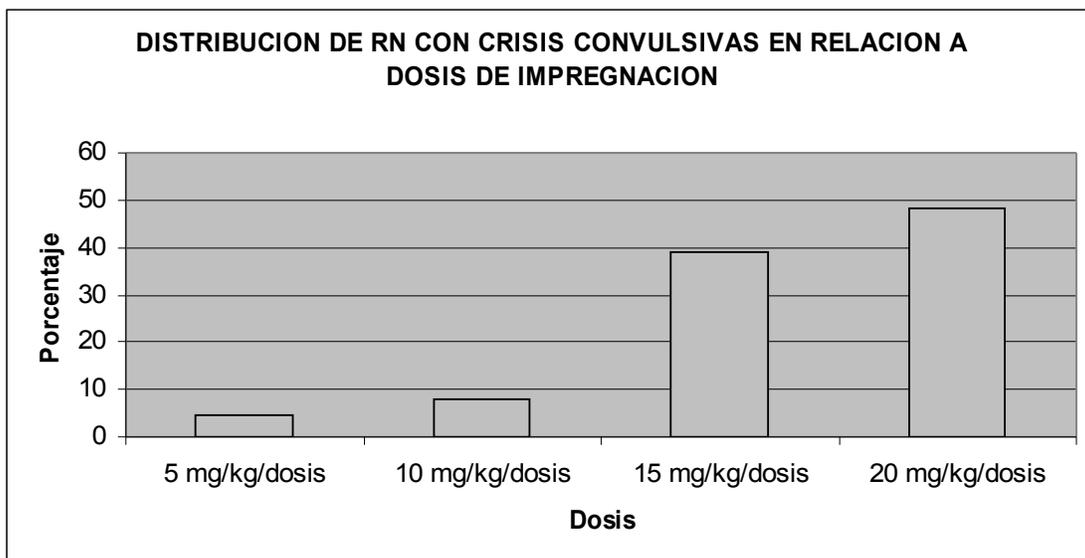
Las características demográficas de la población estudiada se resumen en el cuadro N° 1

CUADRO N° 1

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACION INCLUIDA EN EL ESTUDIO	
SEXO Masculino/Femenino	32/32
PESO	1695 ± 967.6 g
EDAD GESTACIONAL Semanas de gestación	32.3 ± 4.1 SDG
CLASIFICACION RNPT hipotrófico/eutrófico RNT hipotrófico/eutrófico	34(53.13%)/21 (32.81%) 1(1.56%)/8(12.5%)
TOTAL	64 recién nacidos

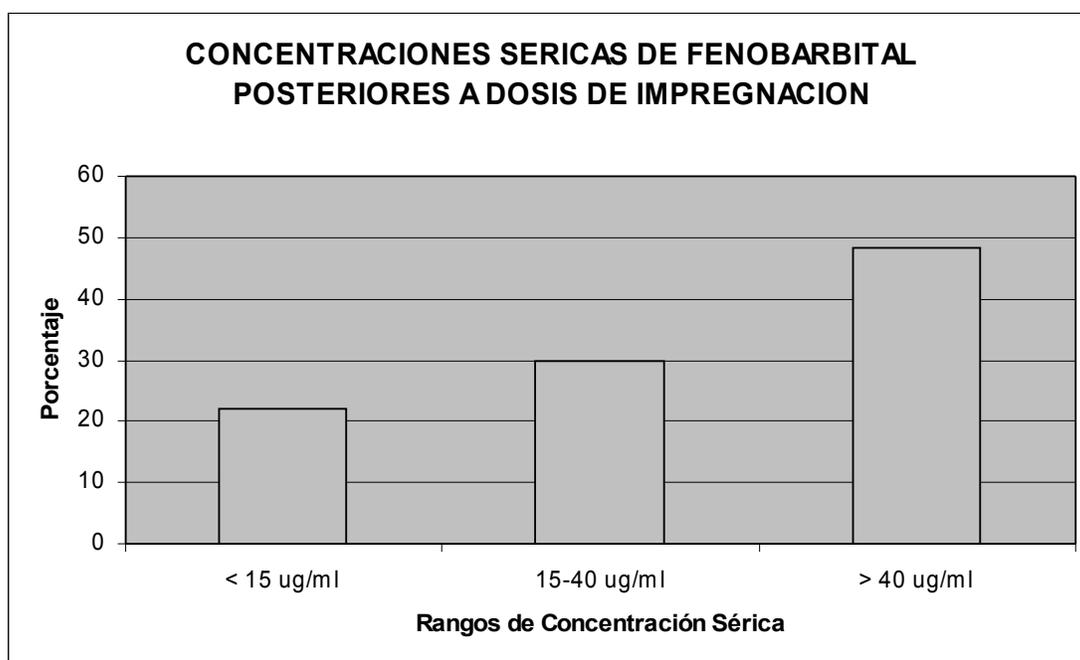
En cuanto a la dosis de impregnación de fenobarbital administrada el 4.7% recibió una dosis de 5mg/kg, el 7.8% de 10 mg/kg, 39.1% de 15 mg/kg y el 48.4% de 20mg/kg, estos hallazgos se expresan en el gráfico N°1

GRAFICO N° 1



Posterior a la impregnación las concentraciones séricas alcanzadas fueron terapéuticas solo en el 29.7% de los casos (19 recién nacidos) con un promedio de 24.9 ± 5.62 ; el 21.9% fueron infraterapéuticas con un valor promedio de 6.17 ± 4.12 y en el 48.4% supraterapéuticas con concentraciones medias de 60.34 ± 13.14 . La media de la concentración sérica considerando todos los grupos fue de 37.98 ± 24.84 . Gráfico N°2

GRAFICO N° 2



El mayor porcentaje de concentraciones tóxicas se encuentra en los grupos de 15 y 20 mg/kg/dosis (44 y 51.6% respectivamente) La relación entre dosis de impregnación y concentración sérica se expresa en el cuadro N° 2

CUADRO N° 2**DISTRIBUCION DE RN SEGUN DOSIS DE IMPREGNACION Y
CONCENTRACION SERICA DE FENOBARBITAL**

DOSIS DE IMPREGNACION	RANGOS DE CONCENTRACION SERICA			TOTAL
	< 15 ug/ml	15-40 ug/ml	> 40 ug/ml	
5 MG/KG/DOSIS		1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (100.0%)
10 MG/KG/DOSIS	1 (20.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)	5 (100.0%)
15 MG/KG/DOSIS	7 (28.0%)	7 (28.0%)	11 (44.0%)	25 (100.0%)
20 MG/KG/DOSIS	6 (19.4%)	9 (29.0%)	16 (51.6%)	31 (100.0%)
TOTAL	14 (21.9%)	19 (29.7%)	31 (48.4%)	64 (100.0%)

En cuanto a la dosis de mantenimiento el 60.9% recibió una dosis de 3mg/kg/día, el 35.9% de 5mg/kg/día y el 3.1% una dosis mayor de 5mg/kg/día (Gráfico N°3) manteniéndose concentraciones terapéuticas en el 40.6% de los casos con una media de 24.87 ± 7.22 ug/ml, infraterapéuticas en el 25% con una media de 8.71 ± 3.51 y supraterapéuticas en el 34.4% con una media de 59.45 ± 12.22 . La media de concentración sérica considerando los 3 grupos fue de 32.73 ± 22.24 . (Gráfico N°4)

GRAFICO N° 3

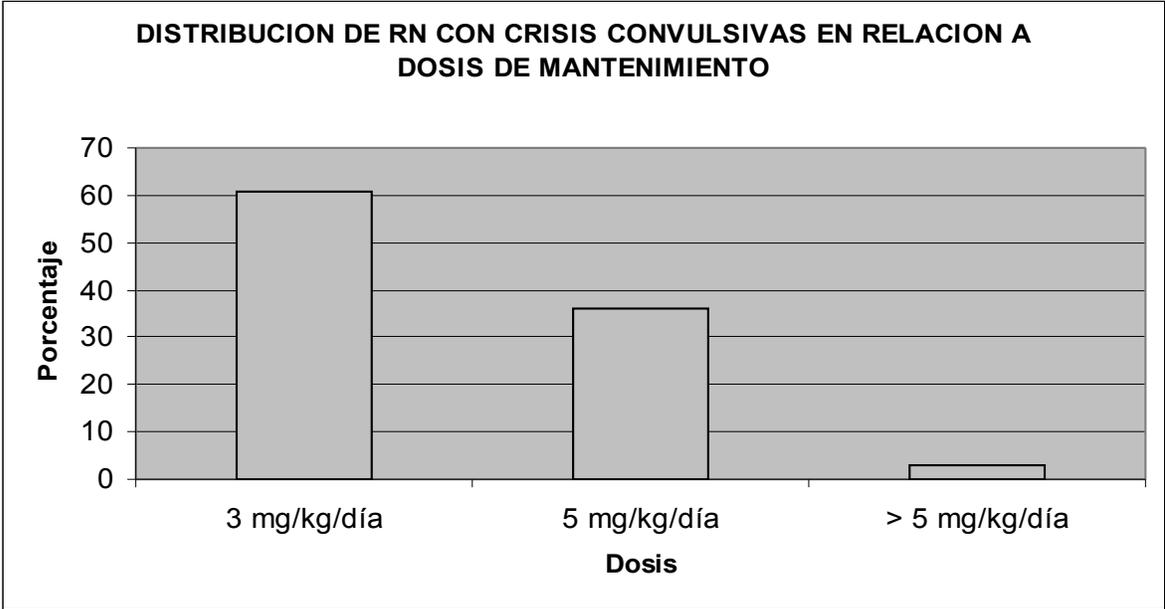
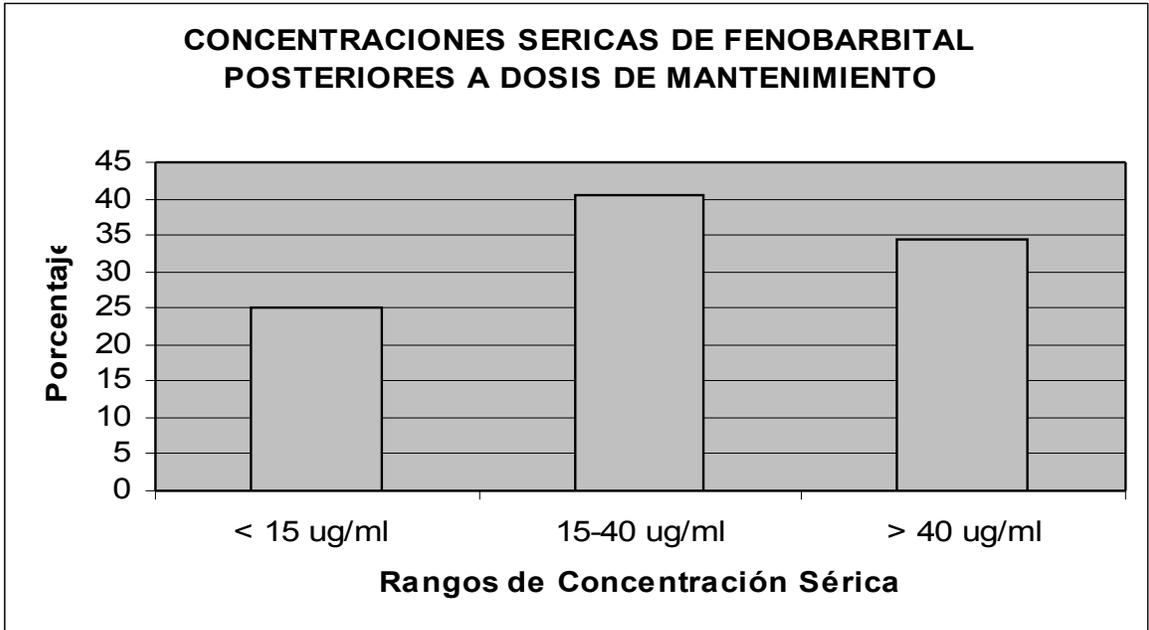


GRAFICO N° 4



Con dosis de 3 mg/kg/día el mayor porcentaje correspondió a concentraciones entre 15 y 40 ug/ml, y con dosis de 5 mg/kg/día a concentraciones > 40 ug/ml. El cuadro N° 3 muestra la relación entre dosis de mantenimiento y concentración sérica.

CUADRO N° 3

DISTRIBUCION DE RN SEGUN DOSIS DE MANTENIMIENTO Y CONCENTRACION SERICA DE FENOBARBITAL

DOSIS DE MANTENIMIENTO	RANGOS DE CONCENTRACION SERICA			TOTAL
	< 15 ug/ml	15-40 ug/ml	> 40 ug/ml	
3 MGKGDIA	12 (30.8%)	17 (43.6%)	10 (25.6%)	39 (100%)
5 MGKGDIA	4 (17.4%)	8 (34.8%)	11 (47.8%)	23 (100%)
> 5MGKGDIA	0 (0%)	1 (50.0%)	1 (50%)	2 (100%)
TOTAL	16 (25%)	26 (40.6%)	22 (34.4%)	64 (100%)

La población de estudio está constituida por un 85.9% de RN pretérmino y un 14.1% de RN de término, en los RN pretérmino las concentraciones posteriores a la dosis de impregnación fueron infraterapéuticas en el 21.8% de casos, terapéuticas en el 27.3% y supraterapéuticas en el 50.9% de los casos. La distribución de las concentraciones en el grupo de término fueron infraterapéuticas en el 22.2%, terapéuticas en el 44.4% y supraterapéuticas en el 33.3%. La relación edad gestacional y concentración sérica posterior a la dosis de impregnación se expresa en el cuadro N° 4

CUADRO N° 4

DISTRIBUCION DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL Y CONCENTRACION SERICA POSTERIOR A DOSIS DE IMPREGNACION

EDAD GESTACIONAL	RANGOS DE CONCENTRACION SERICA			TOTAL
	< 15 ug/ml	15-40 ug/ml	> 40 ug/ml	
PRETERMINO	12 (21.8%)	15 (27.3%)	28 (50.9%)	55 (100%)
TERMINO	2 (22.2%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	9 (100%)
TOTAL	14 (21.9%)	19 (29.7%)	31 (48.4%)	64 (100%)

En lo referente a las concentraciones séricas de fenobarbital posteriores a la dosis de impregnación y peso al nacimiento, en los neonatos con peso extremadamente bajo (<1000g) el mayor porcentaje fue para concentraciones supraterapéuticas 55.6%, al igual que en el grupo de peso muy bajo al nacer (1000-1500g) con un porcentaje de 62.5%, en el grupo de RN con peso bajo al nacer (1501-2500g) el mayor porcentaje fue para concentraciones terapéuticas 46.2%, mientras que en los >2500g el porcentaje fue igual para concentraciones terapéuticas y supraterapéuticas 37.5%. El cuadro N ° 5 muestra las concentraciones alcanzadas posterior a la dosis de impregnación en relación al peso al nacimiento

CUADRO N° 5**DISTRIBUCION DE ACUERDO A PESO AL NACIMIENTO Y CONCENTRACION SERICA POSTERIOR A DOSIS DE IMPREGNACION**

PESO AL NACIMIENTO	RANGOS DE CONCENTRACION SERICA			TOTAL
	< 15 ug/ml	15-40ug/ml	> 40 ug/ml	
< 1000 g	6 (22.2%)	6 (22.2%)	15 (55.6%)	27 (100%)
1000-1500 g	2 (25%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	8 (100%)
1501-2500 g	2 (15.4%)	6 (46.2%)	5 (38.5%)	13 (100%)
> 2500 g	4 (25%)	6 (37.5%)	6 (37.5%)	16 (100%)
TOTAL	14 (21.9%)	19 (29.7%)	31 (48.4%)	64 (100%)

En cuanto a las concentraciones séricas de fenobarbital posteriores a la dosis de mantenimiento en el grupo pretérmino fueron infraterapéuticas en el 25.5% de casos, terapéuticas en el 41.8% y supraterapéuticas en el 32.7% de los casos. La distribución de las concentraciones en el grupo de término fueron infraterapéuticas en el 22.2%, terapéuticas en el 33.3% y supraterapéuticas en el 44.4%. La relación edad gestacional y concentración sérica posterior a la dosis de mantenimiento se expresa en el cuadro N° 6

CUADRO N° 6

DISTRIBUCION DE RN DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL Y CONCENTRACION SERICA POSTERIOR A DOSIS DE MANTENIMIENTO

EDAD GESTACIONAL	RANGOS DE CONCENTRACION SERICA			TOTAL
	< 15 ug/ml	15-40 ug/ml	> 40 ug/ml	
PRETERMINO	14 (25.5%)	23 (41.8%)	18 (32.7%)	55 (100%)
TERMINO	2 (22.2%)	3 (33.3%)	4 (44.4%)	9 (100%)
TOTAL	16 (25.0%)	26 (40.6%)	22 (34.4%)	64 (100%)

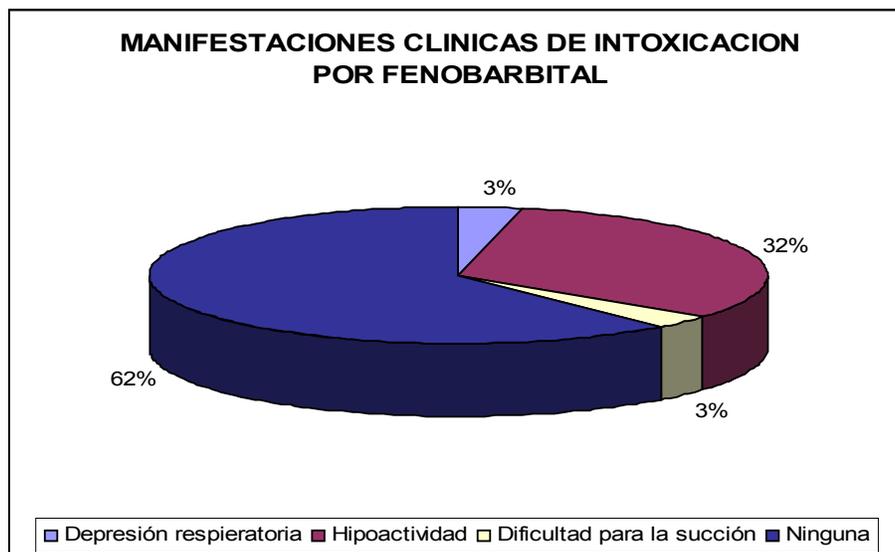
Las concentraciones séricas de fenobarbital posteriores a la dosis de mantenimiento en los neonatos con peso extremadamente bajo fueron terapéuticas en mayor porcentaje (37%), al igual que en los de peso muy bajo al nacer (50%); en el grupo de RN con peso bajo al nacer el 46.2% presentaron concentraciones supratrapéuticas y en los de peso adecuado el 50% presentó concentraciones terapéuticas, los detalles de estos hallazgos se expresan en el cuadro N° 7

CUADRO N° 7**DISTRIBUCION DE RN CON CRISIS CONVULSIVAS DE ACUERDO A PESO AL NACIMIENTO Y CONCENTRACION SERICA POSTERIOR A DOSIS DE MANTENIMIENTO**

PESO AL NACIMIENTO	RANGOS DE CONCENTRACION SERICA			TOTAL
	< 15 ug/ml	15-40 ug/ml	> 40 ug/ml	
< 1000 g	8 (29.6%)	10 (37.0%)	9 (33.3%)	27 (100%)
1000-1500 g	1 (12.5%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	8 (100%)
1501-2500 g	3 (23.1%)	4 (30.8%)	6 (46.2 %)	13 (100%)
> 2500 g	4 (25.0%)	8 (50.0%)	4 (25.0%)	16 (100%)
TOTAL	16 (25.0%)	26 (40.6%)	22 (34.4%)	64 (100%)

Los signos de intoxicación posteriores a la dosis de impregnación en RN con concentraciones supratrapéuticas se presentaron en 12 RN (48.6%) mientras que 19 RN (61.4%) no los presentaron, la principal manifestación fue hipoactividad que se presentó en 10 (32.2%) de los 12 RN. Las principales manifestaciones clínicas se ilustran en el gráfico N° 5.

GRAFICO N° 5



Se analizaron los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático las cuales estuvieron alteradas en el 53.49% de los RN con concentraciones supraterapéuticas y en el 46.51% de RN con concentraciones por debajo de rangos tóxicos. Las medias de las pruebas de funcionamiento hepático para los grupos con rangos supraterapéuticos, terapéuticos e infraterapéuticos se mencionan en el cuadro N° 8. Debido a que la determinación de GGT se realizó solo en 2 RN no se consideró para el análisis.

CUADRO N° 8

PRUEBA	Supraterapeuticos	Terapeuticos	Infraterapéuticos
TGO	41.10	40.74	31.07
TGP	22.94	29.74	14.93
FA	276.87	266.26	101.15
DHL	449.61	458.37	257.8

Por último aunque la determinación de la etiología de las crisis convulsivas que llevó a la utilización de fenobarbital no fue el objetivo principal del estudio se observó que la principal causa en los neonatos prematuros fue la hemorragia intraventricular 55% contra 11% en los neonatos de término en quienes la causa predominantes fueron las malformaciones e infecciones del SNC y las idiopáticas cada una con un 22%. La distribución porcentual de las probables causas de convulsiones según edad gestacional se demuestran en el gráfico 6 y 7

GRAFICO N° 6

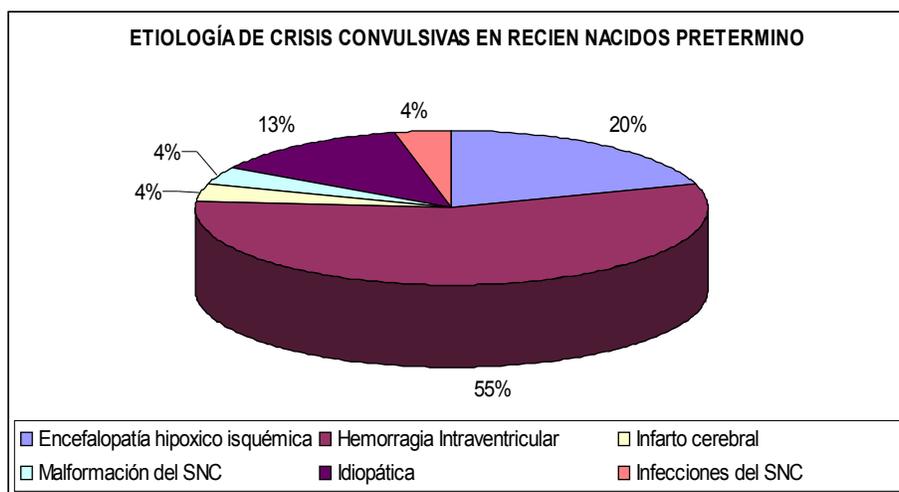
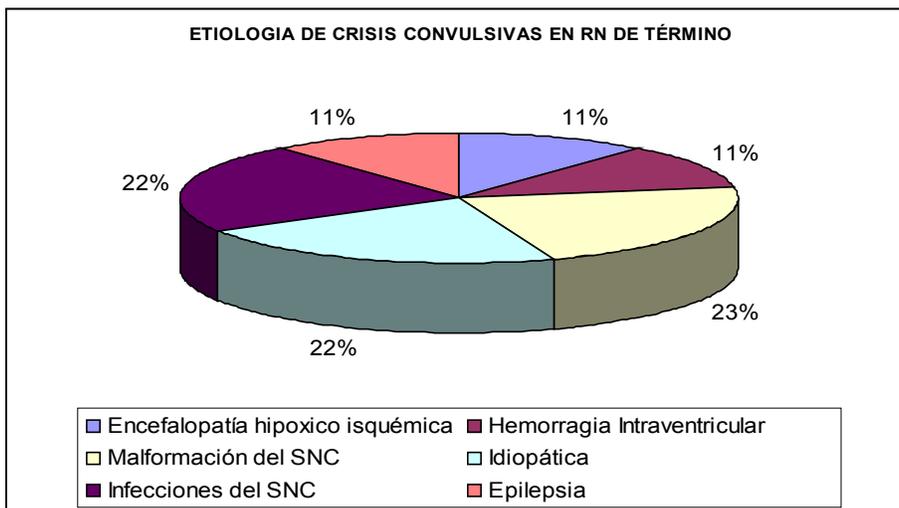


GRAFICO N° 7



13. DISCUSION

Del análisis del presente estudio que incluyó 64 RN con edad gestacional y peso promedio de 32.3 sdg y 1695g respectivamente, cuyo objetivo fue conocer las concentraciones séricas de fenobarbital posteriores a la dosis de impregnación y mantenimiento, los resultados encontrados muestran que las dosis de impregnación de 15-20 mg/kg referidas como las necesarias para conseguir niveles terapéuticos en los estudios previos de Fisher, Lockman, Painter y cols, en nuestra población de estudio se asociaron a concentraciones tóxicas en el grupo de 15mg/kg/dosis en un 44% y en el de 20 mg/kg/dosis en un 51.6%, mientras que con la dosis de 10mg/kg se alcanzaron concentraciones terapéuticas y supra terapéuticas en un 40% cada una; a pesar de presentarse concentraciones supraterapéuticas en el 66.7% de RN del grupo impregnado a 5mgkg sin embargo el número reducido de pacientes que conforman este grupo (3RN) no nos permite realizar una estimación real. Estos hallazgos sugieren que se deberían considerar dosis menores a las habituales (15 y 20 mg/kg) para la impregnación de RN con crisis convulsivas evitando de esta manera efectos tóxicos. Las diferencias con los estudios pueden deberse a que en los dos primeros se incluyen neonatos mayores de 31 sdg mientras que este estudio cuenta con un 43.8% de RN menores de 28 sdg más 23.4% de RN entre 28 a 32 sdg con variaciones de las concentraciones séricas en relación a la edad gestacional que se comentan posteriormente.

En cuanto a las concentraciones posteriores a la dosis de mantenimiento, se observó que con la dosis de 5mg/kg/día el 47.8% presentó concentraciones supraterapéuticas a diferencia de los RN que recibieron dosis de 3mg/kg/día en donde el mayor porcentaje perteneció a concentraciones terapéuticas 43.6% y un 25.6% a concentraciones supraterapéuticas, dosis mayores a 5mgkg se emplearon solo en 2 casos por lo que no se consideran para el análisis, estos

resultados concuerdan con los hallazgos de Donn y cols quienes sugieren que la dosis de 5mg/kg/día puede producir concentraciones progresivamente incrementadas, al igual que el estudio de Painter y cols en donde se observó acumulación de la droga posterior a esta dosis, de lo que se deduce que la mejor dosis de mantenimiento sería la de 3 mg/kg con la cual en nuestro estudio se demostró el mayor porcentaje de concentraciones terapéuticas.

Se debe mencionar sin embargo que existió variación en el tiempo de toma de la muestra para determinar las concentraciones séricas con una media de días para la muestra posterior a la impregnación de 4.59 ± 2.32 días y posterior al mantenimiento de 13.11 ± 7.04 días. El estudio encontró además diferencia en cuanto a las concentraciones alcanzadas por el medicamento posterior a la impregnación de acuerdo a la edad gestacional ya que hasta el 50.9% de RN pretérmino presentaron concentraciones supraterapéuticas a diferencia del 33.3% de casos en los RN de término por lo que la edad gestacional sería un determinante del volumen de distribución y aclaramiento corporal total. De igual manera al considerar el peso al nacimiento los RN de peso extremadamente bajo y peso muy bajo al nacer presentaron mayores concentraciones supraterapéuticas (55.6 y 62.5% respectivamente) en relación a los de peso bajo y peso adecuado al nacimiento (38.5 y 37.5% respectivamente) sugiriendo que el peso también es un determinante en la farmacocinética del medicamento. Estas diferencias fueron menores al considerar las concentraciones posteriores a la dosis de mantenimiento.

En lo referente a la etiología ésta es diferente entre los neonatos pretérmino y de término con predominio de la hemorragia intraventricular en los primeros y de las infecciones del SNC en los segundos, existe también diferencia con lo reportado previamente ya que los estudios refieren que la principal causa de convulsiones es la encefalopatía hipóxico isquémica que en nuestro estudio fue la segunda causa en los prematuros y la cuarta en los de término.

Por último los signos de intoxicación corresponden a los mencionados en la literatura con predominio de las manifestaciones del sistema nervioso central, además de observarse alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en el 53.49% de los casos, sin embargo los valores medios de éstas pruebas no difieren mayormente entre los grupos con rangos supraterapéuticos, terapéuticos e infraterapéuticos por lo que se puede considerar que las concentraciones de fenobarbital se encuentran influenciadas por otros factores más que por la función hepática. Sin embargo estos resultados se deben tomar con cautela al existir diferencias en el momento de toma de las muestras y por ser neonatos con patologías concomitantes.

14. CONCLUSIONES

- Existe una gran variabilidad en cuanto a los hallazgos de concentraciones séricas de fenobarbital sin embargo al parecer las dosis de impregnación de 15 y 20 mg/kg y de mantenimiento de 5mg/kg/día se asocian a concentraciones tóxicas en mayor porcentaje sobre todo en los neonatos pretérmino y de peso extremadamente bajo y muy bajo al nacer.
- La farmacocinética y farmacodinamia del neonato difiere de la del adulto, aspectos que se deben tomar en cuenta en la dosificación de medicamentos.
- La dosis a administrarse debe ser la mínima necesaria para conseguir el efecto deseado evitando de esta manera la aparición de manifestaciones colaterales.
- Al parecer existen más factores que la función hepática en regular las concentraciones séricas de fenobarbital
- Es necesario realizar un estudio de tipo prospectivo para determinar cual es la dosis de impregnación y la de mantenimiento óptimas, estandarizándose el tiempo de toma de las muestras sanguíneas con grupos homogéneos de pacientes.

ANEXO N° 1

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

“CONCENTRACIONES SERICAS DE FENOBARBITAL POSTERIORES A IMPREGNACION Y MANTENIMIENTO PARA CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES”

NOMBRE: _____										REGISTRO: _____					
FECHA NACIMIENTO:										SEXO		MASCULINO		FEMENINO	
PESO					EDAD GESTACIONAL										
< 1000					< 28 SEMANAS										
1001-1500					28.1-32 SEMANAS										
1501-2500					32.1-36 SEMANAS										
> 2500					36.1-40 SEMANAS										
					> 40 SEMANAS										
CLASIFICACION SEGÚN EDAD GESTACIONAL					CLASIFICACION SEGÚN PESO										
PRETERMINO					HIPOTROFICO										
TERMINO					EUTROFICO										
POSTERMINO					HIPERTROFICO										
FENOBARBITAL SI () NO ()															
DOSIS DE IMPREGNACION							NIVELES POSTERIORES A DOSIS DE IMPREGNACION								
5 MG/KG/DOSIS															
10 MG/KG/DOSIS															
15 MG/KG/DOSIS															
20 MG/KG/DOSIS															
DOSIS DE MANTENIMIENTO							NIVELES POSTERIORES A DOSIS DE MANTENIMIENTO								
3 MG/KG/DOSIS															
5 MG/KG/DOSIS															
> 5MG/KG/DOSIS															
SIGNOS DE INTOXICACION:							ETIOLOGIA								
ALTERACION DEL ESTADO DE CONCIENCIA							ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA								
DEPRESION RESPIRATORIA							HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR								
HIPOACTIVIDAD							INFECCIONES DEL SNC								
HIPOTENSION							INFARTO CEREBRAL								
HIPOTERMIA							ALTERACIONES METABOLICAS AGUDAS								
HIPOTONIA							MALFORMACIONES DEL SNC								
ATAXIA							ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO								
NISTAGMUS							IDIOPATICA								
DIFICULTAD PARA LA SUCCION							EPILEPSIA								
MANIFESTACIONES CUTANEAS															
ALTERACIONES HEPATICAS															
FECHA DE RECOLECCION:							RESPONSABLE:								

16. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Evans D, Levene M. Neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1998; 78: F70-5
2. Van de Bor M. The recognition and management of neonatal seizures. Current Pediatr 2002; 12: 382-87.
3. Zupanc M. Neonatal seizures. Pediatr Clin N Am 2004; 51: 961-78.
4. Rennie J, Boylan G. Neonatal seizures and their treatment. Current Opinion in Neurology 2003; 16: 177-81
5. Hahn J, Olson D. Etiology of Neonatal Seizures. NeoReviews 2004; 5 (8): e327-335
6. Mastrangelo M, Van Lierde A, Bray M, Pastorino G, Marini A, et al. Epileptic seizures, epilepsy and epileptic syndromes in newborns: A nosological approach to 94 new cases by the 2001 proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Seizure 2005; 14: 304-11.
7. Ben-Ari Y, Holmes G. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. Lancet Neurol 2006; 5: 1055-63
8. Goodman & Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 11th Ed. 2005
9. Rennie J, Boylan G. Treatment of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92: F148-50.
10. Riviello J. Drug Therapy for Neonatal Seizures: Part 1. Neoreviews 2004; 5 (5): e215-20
11. Pippenger Ch, Rosen T. Phenobarbital plasma levels in newborns. Clin Perinatol 1975; 2: 111-15
12. Donn S, Grasela T, Goldstein G. Safety of a Higher Loading Dose of Phenobarbital in the Term Newborn. Pediatrics 1985; 75: 1061-64.
13. Fisher J, Lockman A, Zaske D, Kriel R. Phenobarbital maintenance dose requirements in treating neonatal seizures. Neurology 1981; 31: 1042-44.

- 14.** Jalling B. Plasma concentrations of Phenobarbital in the treatment of seizures in newborns. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64, 514-24.
- 15.** Lockman L, Kriel R, Zaske D, Thompson T, Virnig N. Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures. *Neurology* 1979; 29: 1445-49
- 16.** Painter M, Pippenger Ch, MacDonald H, Pitlick W. Phenobarbital and diphenylhydantoin levels in neonates with seizures. *J Pediatr* 1978; 92 (2): 315-19
- 17.** Painter M, Pippenger C, Wasterlain C, Barmada M, Pitlick W, Carter G. et al Phenobarbital and phenytoin in neonatal seizures: Metabolism and tissue distribution. *Neurology* 1981; 31: 1107-12
- 18.** Reiter P. Neonatal Pharmacology and Pharmacokinetics. *NeoReviews* 2002; 3 (11): e229-36.
- 19.** Yukawa E, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 159-63
- 20.** Pitlick W, Painter M, Pippenger C. Phenobarbital pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 346-49
- 21.** Gilman M, Toback J, Gal P, Erkan N. Individualizing Phenobarbital dosing in neonates. *Clin. Pharmacol* 1983; 2: 258-62
- 22.** Touw DJ, Graafland O, Cranendonk A, Vermeulen R, Weissenbruch M. Clinical pharmacokinetics of Phenobarbital in neonates. *Eur J Pharmac Science* 2000; 12: 111-16