

11237
2e)
31

*Universidad Nacional
Autónoma de México*



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO
LA RAZA. IMSS.

*“Penobarbital: Dosis de Mantenimiento y Nivel
Sérico en Recién Nacidos con Encefalopatía Hipóxico
Isquémica y Crisis Convulsivas.”*

TESIS DE POSTGRADO

*Que para obtener el grado de Especialista en
PEDIATRIA MEDICA
p r e s e n t a*

Dr. José Antonio Carbajal Ugarte



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1983/1986



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.

C O N T E N I D O

I	OBJETIVO
2	ANTECEDENTES CIENTIFICOS
6	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
7	HIPOTESIS
8	MATERIAL Y METODOS
11	RESULTADOS
20	DISCUSION
22	CONCLUSIONES
23	BIBLIOGRAFIA

O B J E T I V O

Determinar la dosis óptima de fenobarbital que mantenga niveles séricos terapéuticos en el manejo a largo plazo.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

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 anormal neonatal, constituye un síndrome descrito como encefalopatía hipóxico isquémica(1). Eriksson determina la causa e incidencia de convulsiones neonatales en el área de Estocolmo de 1970 - 1976, el 48% la hipoxia se consideró como etiología principal, la infección y trastornos metabólicos constituyeron el 12%, la etiología fué desconocida en 29%. La incidencia de convulsiones neonatales fué de 1.5/1000 nacimientos de término y la mortalidad fué de 13% al año de edad(13). Los niños de término con asfixia perinatal comprobada y evidencia de encefalopatía hipóxico isquémica, tienen mayor incidencia de exhibir secuelas en su neurodesarrollo que los niños pretérmino con peso menor de 1500g al nacer(2). 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 conocida, aunque el tratamiento puede disminuirse poco después del control de las crisis convulsivas(3) Las crisis convulsivas neonatales ocurren en 0.8% de la población neonatal general, en la unidad de cuidados intensivos

neonatales el 26% de recién nacidos presentan actividad convulsiva(10). En una encuesta de 750 médicos, formada por neonatólogos y neurólogos pediatras, sobre el método de evaluación y manejo de crisis convulsivas neonatales; 284(38%) respondieron basándose en sus trabajos sobre crisis convulsivas 210 fueron neonatólogos y 74 neurólogos. El fenobarbital fué la droga inicial para todos los neonatólogos y 96% neurólogos; la fenitofina fué la droga secundaria para el 91% de neonatólogos y 88% de neurólogos. Los métodos de evaluación incluyó; glucosa, calcio, determinación electrolítica y punción lumbar. En otros hubo gran variación en, electroencefalograma, tomografía cerebral, pantalla metabólica y la droga. La dosis de carga de fenobarbital varió en forma considerable, utilizando de 6-20 mg/kg. El resultado demuestra una falta de consenso en la evaluación y manejo de crisis convulsivas neonatales(4).

Pitlick W, estudió la farmacocinesia del fenobarbital después de una inyección intravenosa en 8 neonatos con crisis convulsivas, con un rango de edad gestacional de 30-40 semanas. El volumen de distribución fué de 0.97 ± 0.15 l/kg cuando fué independiente de la dosis administrada. No hubo correlación entre volumen de distribución y edad gestacional. En pacientes con dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día, durante 1-4 semanas presentaron disminución progresiva del nivel sérico, con una media de 4.6 días. El incremento

del espacio observado se debe a la relación de la proporción del metabolismo enzimático de la droga en neonatos(5). La vida media del fenobarbital se refiere de 59 a 182 hr(6). La condición patológica que causa crisis convulsivas, probablemente influya la distribución, metabolismo y excreción de la droga. Los niños con crisis convulsivas dificultan la extructura racional de la dosis de mantenimiento, por lo tanto la dosis óptima debe ser basada en determinaciones periódicas de niveles séricos(6). Finer de 95 niños con encefalopatía hipóxico isquémica, seguidos de asfixia durante el período neonatal; el 65% fueron normales, 7% fallecieron y el 28% presentaron severas secuelas, durante un seguimiento de 19.3 meses(7).

Lockman refiere que la dosis de fenobarbital por kg es proporcional al nivel sérico, sin tener relación con peso y la edad gestacional. Así mismo refiere que las crisis convulsivas remiten con niveles séricos de 16.9 mcg/ml con dosis inicial de 12.3 y 16.2 mg/kg(8). Ouvrier y Goldsmith con dosis inicial de 9.5 mg/kg y mantenimiento de 5.8 mg/kg/día, encuentran niveles bajos de 7.5 mcg/ml a las 24hr y a los 3-7 días niveles séricos de 13.5 a 28 mcg/ml. Con dosis inicial de 9.5 mg/kg y mantenimiento de 6.8 mg/kg/día, logran niveles séricos de 20.6 mcg/ml a las 72 hr. Con dosis inicial de 14.9 mg/kg y mantenimiento de 5.9 mg/kg/día, alcanzan niveles séricos de 17.1 mcg/ml a las 12 hr y de 21.9 mcg/ml a los 7 días, manteniéndose por 14 días. Con dosis inicial de

15.2 mg/kg y mantenimiento de 5.9 mg/kg/día, logran niveles séricos de 15.2 mcg/ml a las 12 hr y de 26.5 mcg/ml a los 7 días(9). Painter y Pippenger con dosis de impregnación de 15-20 mg/kg, logran niveles séricos de 29.7 ± 4.4 mcg/ml y con dosis de mantenimiento de 2.5 a 4 mg/kg/día, encuentran niveles séricos muy bajos, con dosis de 5 mg/kg/día logran mantener niveles séricos de 20 mcg/ml en la primera semana (10). Gal P, con dosis inicial de 15 mg/kg, logra niveles séricos de 10.1 a 46.4 mcg/ml y recomienda mantener concentraciones séricas de 30 mcg/ml para el control de crisis convulsivas neonatales(11). Fischer con dosis de mantenimiento de 3.1 y 3.8 mg/kg/día, logra niveles séricos de 20 mcg/ml y recomienda que la dosis de fenobarbital debe ser ajustada de acuerdo a los efectos clínicos y concentración sérica(12). Ahumada R E, con dosis menores de 6 mg/kg/día encuentra niveles séricos bajos(14).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La encefalopatía hipóxico isquémica y crisis convulsivas secundarias a eventos hipóxicos, son entidades frecuentes en el servicio de neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza.

En el tratamiento del recién nacido con encefalopatía hipóxico isquémica y crisis convulsivas secundarias a hipoxia, no existe un criterio unificado sobre la dosis de mantenimiento óptima de fenobarbital, para lograr nivel sérico terapéutico en el manejo a largo plazo.

En base a lo anterior se ha considerado necesario realizar el presente estudio, para conocer la dosis de mantenimiento óptima de fenobarbital que mantenga un nivel sérico terapéutico en el manejo a largo plazo.

HIPOTESIS:

Hipótesis nula: La dosis de mantenimiento de fenobarbital de 6 a 8 mg/kg/día, no logran niveles séricos terapéuticos en el manejo a largo plazo.

Hipótesis alterna: La dosis de mantenimiento de fenobarbital de 6 a 8 mg/kg/día, logran niveles séricos terapéuticos en el manejo a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS:

Nuestro estudio está formado por 30 recién nacidos del servicio de neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza, que ingresen de marzo a octubre de 1985, con el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica o crisis convulsivas, que requieran terapia de mantenimiento con fenobarbital

CRITERIOS DE INCLUSION:

Recién nacidos con crisis convulsivas y/o encefalopatía hipóxico isquémica que alcancen niveles séricos de 25 ± 2.5 mcg/ml posterior a dosis de impregnación de fenobarbital al iniciar el estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Aquellos pacientes que no logren niveles séricos de 25 ± 2.5 mcg/ml con dosis de impregnación de fenobarbital.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Todos aquellos pacientes en los que se les haya agregado otro anticonvulsivo o que las crisis convulsivas sean de etiología metabólica.

EQUIPO:

Procesador clínico por inmunoanálisis enzimático homogéneo.

Cronómetro impresor.

Espectrofotómetro.

Pipetador y dilutor.

Jeringas y agujas.

Hojas de recolección de datos.

DROGA:

Fenobarbital solución inyectable de 333 mg/ml, diluciones que contengan 20 mg/ml.

Fenobarbital tabletas de 15 y 100 mg, con las cuales se prepararan sobres de 5, 7 y 10 mg.

METODO:

Todos los pacientes recibieron dosis de impregnación con fenobarbital de 20 mg/kg, a las 24 hr se realizó determinación sérica y una vez alcanzado niveles de 25 ± 2.5 mcg/ml, se inició terapia de mantenimiento, distribuyendo los pacientes en tres grupos:

Grupo I Dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día, dividido en dos dosis en el período neonatal .

Grupo II Dosis de mantenimiento de 7 mg/kg/día, con el mismo horario de administración.

Grupo III Dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/día, con el mismo horario de administración

Se obtuvo antecedentes, somatometría, exploración física y neurológica de todos los pacientes que ingresaron al estudio.

Cada 7 días se efectuó exploración física y neurológica completa y se procedió a realizar niveles séricos de fenobarbital, obteniéndose muestra sanguínea (1ml) por punción venosa, la cual se envió de inmediato a laboratorio para su análisis.

Una vez egresado el paciente, se indicó en forma precisa a la madre la dosificación del medicamento, citándose cada semana.

Los pacientes siempre fueron valorados por la misma persona que los estudió durante su estancia hospitalaria, realizándose el mismo estudio clínico y determinación sérica de fenobarbital, ajustando la dosis de acuerdo al incremento de peso y nivel sérico reportado.

La determinación sérica de fenobarbital se realizó con la técnica de inmunoanálisis enzimático homogéneo, siempre por el mismo personal de laboratorio.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se aplicó la t de student para muestras pareadas y análisis de variancia al presente estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes recién nacidos durante 4 semanas, distribuyéndose en tres grupos al azar.

Grupo I: El peso $\bar{X} = 2.812$ kg. con una $S = 0.808$ y un rango entre 1.550 a 4.400kg. Con una edad gestacional $\bar{X} = 37.7$ semanas y una $S = 2.162$, con un rango de 33 a 40 semanas.

Grupo II: El peso $\bar{X} = 2.446$ kg. con una $S = 0.93$ y un rango de 0.810 a 4.000kg. Con una edad gestacional $\bar{X} = 35.7$ semanas y una $S = 4.76$, rango de 27 a 40 semanas.

Grupo III: El peso $\bar{X} = 2.273$ kg. con una $S = 0.683$ y un rango de 1.300 a 3.200kg. Con una edad gestacional $\bar{X} = 36.8$ semanas y una $S = 1.83$, con un rango de 34 a 39 semanas.

La etiología principal de crisis convulsivas en nuestros pacientes fué la hipóxia en un 53%, la hemorragia intracraneana en un 23.3% y la infecciosa en un 23.3%.

El estudio estadístico de los datos obtenidos de los tres grupos de pacientes y a través de los cuatro tiempos, se realizó con t de student para muestras pareadas (gráfica 1-4) y análisis de variancia (cuadro 4), los cuales no resultaron estadísticamente significativos.

Sin embargo en la 4a semana, con dosis de 6 y 8 mg/kg/día existe apenas una diferencia significativa entre los niveles séricos, pero considerados dentro de rango terapéutico (gráfica 4).

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE FENOBARBITAL

6 mg/kg/día

No. pacientes	Nivel sérico			
1	23.5	31.9	25.8	20.5 mcg/ml
2	39.8	23.0	17.5	15.0
3	15.4	16.2	19.2	33.3
4	27.9	23.4	21.2	15.9
5	22.8	44.0	24.2	11.0
6	23.0	21.0	22.5	25.2
7	35.7	33.4	14.1	15.0
8	33.0	17.1	49.0	14.2
9	18.8	19.8	18.9	10.5
10	20.4	21.5	20.1	24.6

1a sem. 2a sem. 3a sem. 4a sem.

Cuadro I

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE FENOBARBITAL

7 mg/kg/día.

No. paciente	Nivel sérico			
1	33.4	22.6	17.7	20.0 mcg/ml
2	17.7	21.5	17.5	23.6
3	16.4	10.1	14.6	21.2
4	18.5	17.0	12.3	21.4
5	33.9	21.8	27.8	22.0
6	23.1	36.1	43.6	23.3
7	19.9	18.0	20.0	24.0
8	47.5	28.6	17.0	19.0
9	22.2	25.3	20.4	18.5
10	18.3	23.0	27.0	22.0
	1a sem.	2a sem.	3a sem.	4a sem.

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE FENOBARBITAL

8 mg/kg/día

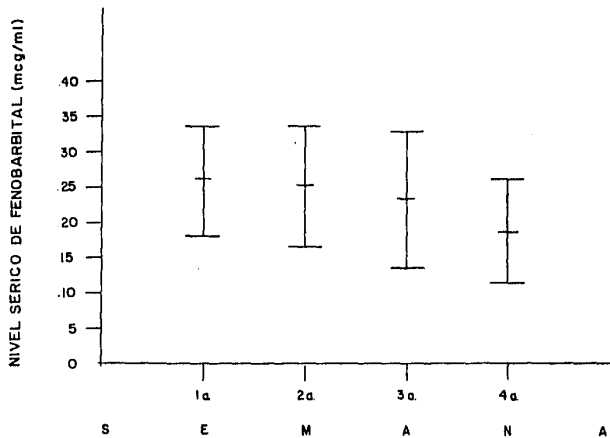
No.paciente	Nivel Sérico			
1	20.2	23.1	20.2	22.1 mcg/ml.
2	12.8	33.9	40.0	33.9
3	36.1	33.7	27.0	25.5
4	16.2	28.2	22.5	22.5
5	18.0	14.5	28.0	24.3
6	25.0	11.3	11.6	25.4
7	34.6	28.3	23.0	24.0
8	17.0	30.0	24.0	20.5
9	26.0	23.3	21.0	20.8
10	34.4	18.1	14.4	23.0
	1a sem.	2a sem.	3a sem.	4a sem.

ANALISIS DE VARIANZA

Fuente	Sc.	gl	CM.	Rv.
Tratamiento	32.2326072	2	16.1163336	0.1430 p=n.s
Semanas	223.2954093	3	74.4318031	0.06606 p=n.s
Residual	6759.39984	6	1126.5664	
Total	7014.927917	119		

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 6 mg/kg / día

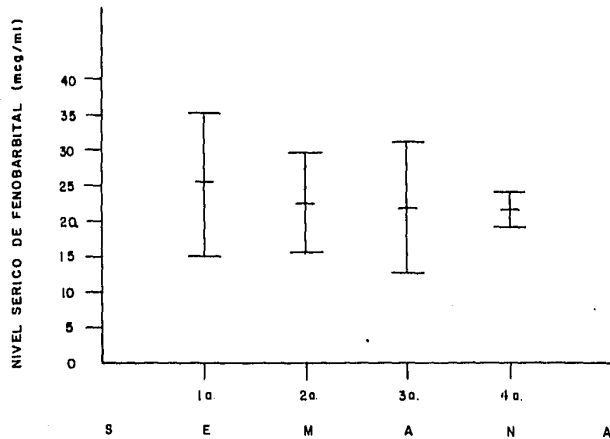
DE FENOBARBITAL



GRAFICA 1

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 7 mg kg día

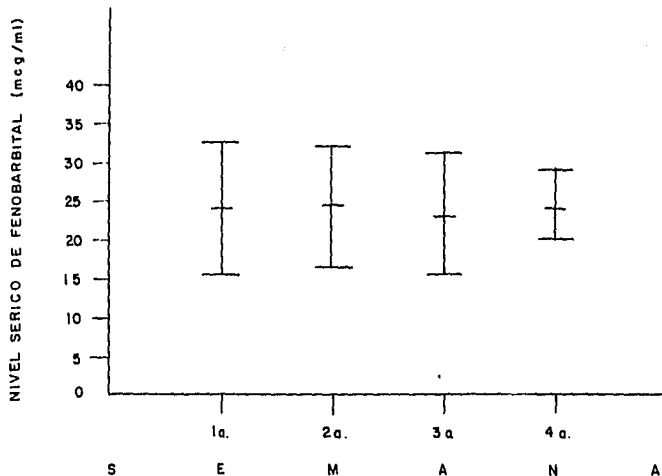
DE FENOBARBITAL



GRAFICA 2

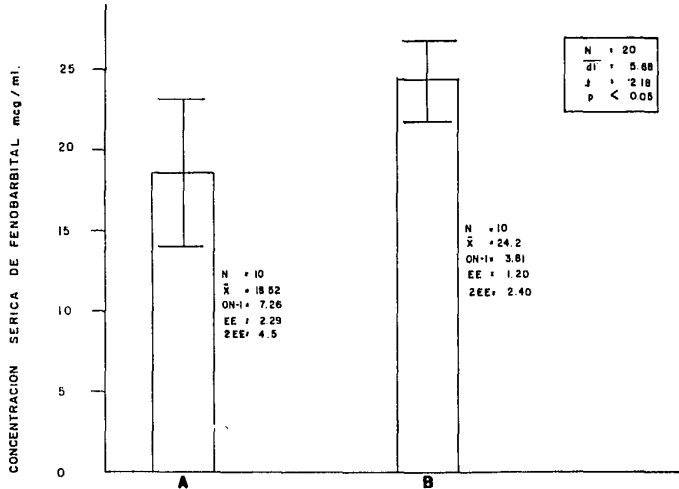
DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 8 mg/kg/día

DE FENOBARBITAL



GRAFICA 3

COMPARACION ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE FENOBARBITAL
A LA 4a. SEMANA EN DOS GRUPOS DE PACIENTES QUE RECI--
BIERON DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 6 Y 8 mg kg día --
RESPECTIVAMENTE.



GRAFICA 4

A- PACIENTES QUE RECIBIERON DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 6mg/Kg/día DE FENOBARBITAL
4a SEMANA.
B- PACIENTES QUE RECIBIERON DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 8mg Kg día DE FENOBARBITAL
4a SEMANA.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION:

En estudios anteriores se había referido que los niveles séricos de fenobarbital presentan variabilidad importante, debido posiblemente a diferencias individuales en la distribución, metabolismo y excreción de la droga; lo cual ha ocasionado controversia sobre la dosis óptima de mantenimiento.

En el estudio realizado los pacientes fueron asignados al azar, lo cual puede observarse al no haber diferencia entre peso, edad gestacional y diagnóstico de los tres grupos.

No existe diferencia estadística entre los niveles séricos de fenobarbital en un lapso de 4 semanas, entre los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de 6, 7 y 8 mg/kg/día, sin embargo debe mencionarse que las tres dosis los niveles séricos se mantienen dentro de un rango terapéutico aceptado, pero observamos un decremento en la 4a semana de los pacientes que recibieron dosis de 6 mg/kg/día, lo cual puede confirmar lo mencionado por los autores, de que existe una inducción enzimática con la administración prolongada de la droga, por lo tanto deberá de tomarse con reserva la dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día. Durante el seguimiento nuestros pacientes no presentaron actividad convulsiva ni datos de intoxicación; lo cual indica que los niveles séricos obtenidos son los indicados para lograr el efecto terapéutico esperado de la droga.

DISCUSION:

En estudios anteriores se había referido que los niveles séricos de fenobarbital presentan variabilidad importante, debido posiblemente a diferencias individuales en la distribución, metabolismo y excreción de la droga; lo cual ha ocasionado controversia sobre la dosis óptima de mantenimiento.

En el estudio realizado los pacientes fueron asignados al azar, lo cual puede observarse al no haber diferencia entre peso, edad gestacional y diagnóstico de los tres grupos.

No existe diferencia estadística entre los niveles séricos de fenobarbital en un lapso de 4 semanas, entre los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de 6, 7 y 8 mg/kg/día, sin embargo debe mencionarse que las tres dosis los niveles séricos se mantienen dentro de un rango terapéutico aceptado, pero observamos un decremento en la 4a semana de los pacientes que recibieron dosis de 6 mg/kg/día, lo cual puede confirmar lo mencionado por los autores, de que existe una inducción enzimática con la administración prolongada de la droga, por lo tanto deberá de tomarse con reserva la dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día. Durante el seguimiento nuestros pacientes no presentaron actividad convulsiva ni datos de intoxicación; lo cual indica que los niveles séricos obtenidos son los indicados para lograr el efecto terapéutico esperado de la droga.

Ha pesar de que este estudio no se puede negar la posibilidad de la respuesta individual al medicamento, la dosis de 6, 7 y 8 mg/kg/día resultan efectivas para mantener niveles terapéuticos y que la monitorización de estos niveles, solo estaría_ indicado de acuerdo al efecto clínico.

CONCLUSIONES

- 1).- Posterior a dosis de impregnación de fenobarbital de 20 mg/kg y dosis de mantenimiento de 6, 7 y 8 mg/kg/día, son adecuados para mantener niveles séricos terapéuticos (15-30 mcg/ml) por cuatro semanas.

- 2).- Con dosis de 6, 7 y 8 mg/kg/día, no existe actividad convulsiva ni datos de intoxicación por la droga.

BIBLIOGRAFIA

- 1).- Sarnat H B, Sarnat M S. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A Clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. 1976; 33:696.
- 2).- Hack M, Fanarhoff A, Merkatz I R. The low-birth-weight infant: Evolution of changing outlook. N Engl J Med. 1979 ; 301:1162-1165.
- 3).- Gal P, Pharm D, Boer H. Early discontinuation of anticonvulsants after neonatal seizures: A preliminary report. South Med J. 1980;75:298-300.
- 4).- Boer R H, Gal P. Neonatal seizures. A survey of current practice. Clin Pediatr. 1982;21:453-457.
- 5).- Pitlick W, Painter M, Pippenger C. Phenobarbital pharmacokinetics in neonates. Clin Pharmacol Ther. 1978;23:346 - 350.
- 6).- Jalling B. Plasma concentrations of phenobarbital in treatment of seizures in newborns. Acta Paediatr Scand. 1975; 63:514-524.
- 7).- Finer N N, Richards R T. Hypoxic ischemic encephalopathy in term neonates: Perinatal factors and outcome. J Pediatr 1981;98:112-117.
- 8).- Lockman A, Lockman M D. Phenobarbital dosage for control of neonatal seizures. Neurology(NY). 1979;29:1445-1449.
- 9).- Ouvrier R A, Goldsmith R. Phenobarbitone dosage in neonates.

- tal convulsions. Arch Dis Child. 1982;57:653-657.
- 10).-Painter J M, Pippenger C H. Phenobarbital and diphenylhydantoin level in neonates with seizures. J. Pediatr. 1978;92:315-319.
- 11).-Gal P, Toback J. Efficacy of phenobarbital monotherapy in tretment of neonatal seizures. Relationship to blood levels. Neurology (NY). 1982;32:1401-1404.
- 12).-Fischer J, Pharm D, Lockman L A. Phenobarbital maintenance dose requirements in treating neonatal seizures. Neurology (NY). 1981;31:1042-1044.
- 13).-Eriksson M, Zetterstrom R. Neonatal convulsions incidence and causes in Stockhom area . Acta Paediats Scand - 1979;68:807-811.
- 14).-Ahumada R E. Relación entre dosis de mantenimiento de fenobarbital y niveles sericos encontrados en recién-nacidos con crisis convulsivas. Tesis de postgrado. HG C.M.R. 1985 .