



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Neurología
Pediátrica.

**Cambios en el electroencefalograma de amplitud integrada en recién
nacidos tratados con fenobarbital vía enteral con crisis convulsivas
secundarias a encefalopatía hipoxico-isquémica.**

Presenta:

Tesista.

Jossmar Cortes Valderrabano

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Antonio Bravo Oro

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Francisco de Jesús Escalante Padrón

DIRECTOR CLÍNICO.

Dra. Carolina Villegas Álvarez.

COORDINADOR DE POSTGRADO.

Dr. Jorge Luis García Ramírez





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Neurología
Pediátrica.

**Cambios en el electroencefalograma de amplitud integrada en recién nacidos
tratados con fenobarbital vía enteral con crisis convulsivas secundarias a
encefalopatía hipoxico-isquémica.**

PRESENTA

Jossmar Cortes Valderrabano

No. de CVU del CONACYT: 1197911; Identificador de ORCID: 0000-0003-1432-982X

DIRECTOR DE TESIS.

Dr. Antonio Bravo Oro

No. de CVU del CONACYT: 291368; Identificador de ORCID: 0000-0003-4787-5632.

DIRECTOR METODOLOGICO.

Dr. Francisco de Jesús Escalante Padrón

No. de CVU del CONACYT: 299763; Identificador de ORCID: 0000-0001-9065-9244.

DIRECTOR CLINICO

Dra. Carolina Villegas Álvarez

No. CVU del CONACYT 246146; Identificador de ORCID: 0000-0002-3930-8745

SINODALES

Dra. María Cristina González Amaro.
Presidente

Dr. Jorge Luis García Ramírez.
Sinodal

Dr. Abel Salazar Ramírez.
Sinodal

Dra. Susana Juárez Tobías.
Sinodal suplente

Febrero 2023



CAMBIOS EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA DE
AMPLITUD INTEGRADA EN RECIEN NACIDOS TRATADOS
CON FENOBARBITAL VIA ENTERAL CON CRISIS
CONVULSIVAS SECUNDARIAS A ENCEFALOPATIA
HIPOXICO-ISQUEMICA. by Jossmar Cortes Valderrabano is
licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](#).

Resumen. [Índice](#)

Introducción. Las crisis convulsivas neonatales, son la emergencia neurológica más común, la mayoría tiene una causa subyacente. Actualmente se cuenta con protocolos bien establecidos para el inicio de manejo farmacológico en pacientes con crisis clínicas o electroencefalográficas, el fenobarbital se considera como el medicamento antiepiléptico de primera línea. Actualmente en México no contamos con presentación intravenosa y hemos adecuado la vía de administración enteral. **Objetivo principal.** Se valoró la respuesta electroencefalográfica, posterior a la administración del fenobarbital vía enteral, mediante el electroencefalograma de amplitud integrada, en los pacientes con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, que hayan presentado crisis convulsivas. **Sujetos y Métodos.** Retrospectivo, explicativo, observacional. Se incluirán aquellos expedientes de pacientes recién nacidos atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo comprendido entre junio 2018 a junio de 2022. De cualquier sexo, edad gestacional ≥ 35 semanas, con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica y crisis convulsivas, que hayan recibido manejo con fenobarbital vía enteral de primera elección que estuvieran monitorizados con electroencefalograma de amplitud integrada. **Resultados.** Se realizó la búsqueda de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, en la base de datos del servicio de neonatología, de los cuales 86 fueron los seleccionados en el periodo comprendido entre el año 2018 y 2022, se fueron descartando acorde a los criterios de exclusión e inclusión. De los 30 pacientes seleccionados, 25 utilizaron dosis de impregnación (83.3%) y 5 iniciaron con dosis de mantenimiento (16.5%). En todos hubo un cambio en el ritmo de base. En el grupo de impregnación se observó un cambio en el patrón de base en 7 horas, comparado con las 6 horas del grupo que no amerito impregnación, mejorando el trazado de convulsión. **Conclusiones.** En este estudio se demostró que los pacientes con crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémico tratados con fenobarbital vía enteral mostraron cambios en el trazado de base, convulsivo, así como en la simetría interhemisférica y en el sueño. Este estudio puede ser utilizado como precedente para realizar estudios prospectivos para valorar la cinemática del fenobarbital vía enteral. [Índice](#)

Palabras Clave. Encefalopatía Hipoxico-Isquemica, Electroencefalograma de amplitud integrada, Fenobarbital, Crisis convulsivas neonatales.

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Índice	2
Lista de cuadros	3
Lista de figuras	3
Lista de abreviaturas	3
Lista de definiciones	4
Dedicatorias	5
Antecedentes	6
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Sujetos y métodos	13
Análisis estadístico	24
Ética	24
Resultados	27
Discusión	31
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	32
Conclusiones	32
Bibliografía	34
Anexo 1 Hoja de recolección de datos	37
Anexo 2 Cronograma de actividades	38

LISTA DE CUADROS. [Índice](#)

	Página
Cuadro 1. Clasificación de Sarnat y Sarnat	7
Cuadro 2. Variables	15
Cuadro 3. Variables confusoras	16
Cuadro 4. Preguntas PICO	18
Cuadro 5. Descriptores	18
Cuadro 6. Estrategias de búsqueda	21
Cuadro 7. Características clínicas y perinatales	28
Cuadro 8. Trazado del electroencefalograma de amplitud en paciente en los que se usó impregnación	30
Cuadro 9. Trazado del electroencefalograma de amplitud en paciente en los que no uso impregnación	30

LISTA DE FIGURAS. [Índice](#)

	Página
Figura 1. Trazado de base del EEGa	11
Figura 2. Trazado de convulsión del EEGa	12
Figura 3. Análisis de pacientes aceptados para el estudio	27
Figura 4. Comparativo de pacientes con hipotermia	31

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS. [Índice](#)

- EEG: Electroencefalograma
- EEGa: Electroencefalograma de amplitud integrada.
- EHI: Encefalopatía Hipoxico-Isquémica.
- UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
- FB: Fenobarbital.
- mV: Milivolts.
- g. Gramos
- mg. Miligramos.
- dL: decilitros.
- RN: Recién nacidos

- RIQ: Rango Inter cuantil.
- FAE: Fármaco antiepiléptico.
- CC: Crisis Convulsivas.

[Índice.](#)

LISTA DE DEFINICIONES.

Fenobarbital: Agente antiepiléptico perteneciente a la familia de barbitúricos, utilizado para el tratamiento de crisis convulsivas focales y generalizadas.

Crisis convulsivas: es una descarga eléctrica anormal desordenada que sucede en el interior de la sustancia gris cortical cerebral e interrumpe transitoriamente la función encefálica normal.

Electroencefalograma de amplitud integrada: es un método de monitorización continua de la función cerebral, diseñado para analizar cambios y tendencias en la actividad eléctrica cerebral, así como detectar actividad paroxística.

Encefalopatía hipóxico-isquémica: Lesión producida al encéfalo por uno o varios eventos de asfixia ocurridos en un recién nacido con edad gestacional ≥ 35 semanas, la cual, no puede ser explicada por otra causa. Con los siguientes criterios establecidos. Acidosis metabólica o acidosis mixta $\text{pH} < 7$ en muestra de sangre arterial del cordón umbilical Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos Alteraciones neurológicas y/o disfunción multiorgánica.
[Índice.](#)

DEDICATORIA.

Quisiera dedicar esta tesis en primer lugar a mi familia, la cual es la base para poder lograr todos los objetivos de esta subespecialidad. A mi hijo Thiago, el cual me enseñó que la vida es hermosa siendo el pilar para lograr el fin de mi objetivo, Vanessa, quien me dio el mejor regalo de todos y quien estos 2 años estuvo al pendiente de todas nuestras necesidades y del progreso de mi especialidad siempre apoyándome en la toma de decisiones, muchas gracias.

A mi madre, mis hermanos y familia en general que me han apoyado desde el principio de este camino, quienes han estado conmigo en las buenas y en las malas.

A mi abuelita, que desde el cielo cuida de mí y nunca me ha dejado solo.

A mis maestros, el Dr. Jorge Luis García Ramírez, Dr. Antonio Bravo Oro, quienes con su experiencia me otorgaron nuevos conocimientos en el ámbito de la neurología pediátrica, siempre orientándome sobre el buen actuar.

Al Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón, Dra. Carolina Villegas, Dra. Ana Ruth Mejía quienes me orientaron y ayudaron a la realización de esta tesis mediante el método estadístico, análisis de datos y procesamiento de la información. Muchas Gracias a ustedes.

A mis compañeros de subespecialidad por el apoyo en el camino. [Índice](#)

ANTECEDENTES.

La encefalopatía neonatal hipóxico-isquémica (EHI) se define como una constelación de signos neurológicos que se presentan posterior a un evento centinela dentro del parto, secundario a un episodio de asfixia perinatal, caracterizado por una alteración en el estado de alerta y de la capacidad de despertar, con su posterior alteración a nivel del tono muscular, respuesta motora, alteración en reflejos osteotendinosos profundos, todo esto como consecuencia de una privación o ausencia de oxígeno a tejidos cerebrales, o bien por isquemia cerebral, aunque en ocasiones pueden ocurrir ambas situaciones(1).

La EHI una patología relativamente común dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), la incidencia va acorde a la economía del país, sin embargo, en nuestro país se calcula una incidencia del 1 a 5 de cada 1000 nacidos vivos (2). Los cambios a nivel cerebral se desencadenan a partir de un evento de hipoxia, la cual activa un proceso de glicolisis anaeróbica, que es el punto de inicio para desarrollar múltiples líneas metabólicas, que generan factores perjudiciales para el funcionamiento neuronal. Dentro de esas anomalías se observa una disminución del adenosín Trifosfato (ATP), que trae por consiguiente el aumento en la cantidad de glutamato, que es el neurotransmisor excitador más abundante en el cerebro, el cual tiene interacción con el receptor N-metil D-aspartato (NMDA) con el consiguiente incremento en los niveles de calcio a nivel intracelular, debido a que actúa como segundo mensajero a nivel presináptico, esto conlleva a liberación de radicales libres a partir del ácido araquidónico, con un incremento del óxido nítrico, y se lleva a cabo la glicolisis anaeróbica, obteniéndose como resultado el incremento en el nivel de adenosina, con posterior aumento de la hipoxantina y xantina, que conlleva a daño sistémico y neuronal(3).

El diagnóstico de asfixia se basa dentro de los criterios propuestos por el Comité de Expertos del American College of Obstetricians and Gynecologists y respaldado por la American Academy of Pediatrics. El mismo requiere la presencia de los siguientes indicadores: 1) incapacidad parcial o total para que el recién nacido (RN) llore, respire y succione al ser estimulado, que requieren ventilación asistida en la sala de partos; 2) Apgar ≤ 5 a los 5 y 10 minutos; 3) acidemia postnatal ($\text{pH} \leq 7$ y/o déficit de bases ≥ 12 mmol/l); y 4) alteraciones de la conciencia y los reflejos de Moro,

presión, succión y estiramiento muscular, el tono muscular con o sin convulsiones. La presencia de daño en otros órganos tales como hígado (elevación de las transaminasas), riñón (elevación de la creatinina) y corazón (elevación de la fracción MB de la creatina quinasa y de la troponina) apoyan aún más el diagnóstico de EHI (4).

Sarnat y Sarnat clasificaron a los recién nacidos con presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica en tres formas clínicas (leve, moderada y severa) basados en la evaluación del nivel de conciencia, tono muscular, reflejos de estiramiento muscular, reflejos primitivos y función autónoma. El criterio propuesto por Sarnat y Sarnat se ha modificado para definir a los pacientes que son o no candidatos para hipotermia corporal. En la actualidad se emplean los marcadores clínicos en combinación con el examen neurológico, la resonancia magnética cerebral y espectroscópica y el electroencefalograma de amplitud integrada, así como electroencefalograma convencional (5).

Cuadro 1. Estadios de Sarnat y Sarnat.

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3
Conciencia	Irritable	Letargo	Coma
Tono muscular	Normal	Hipotonía	Flacidez
Clonus	Presente	Presente	Ausente
Reflejo de succión	Presente	Debil	Ausente
Reflejo de moro	Activo	Incompleto	Ausente
Reflejo de prehensión	Exagerado	Exagerado	Ausente
Reflejo oculocefálico	Normal	Hiperactivo	Reducido o ausente
Pupilas	Dilatadas	Contraídas	Variable o fija
Respiración	Regular	Variable	Apnea
Frecuencia cardíaca	Normal	Bradicardia	Bradicardia
Convulsiones	Normal	Comunes	Raras
EEG	Normal	Bajo voltaje o paroxismos	Periodico o isoelectrico
Duración	24horas	2 a 12 días	Horas a semanas

Fuente: Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol 1976; 33: 696-705. [Índice](#)

Estos factores predisponen a la presencia de crisis convulsivas neonatales, que consisten en una alteración paroxística de la función neurológica, las cuales pueden ser motoras, no motoras y mixtas, y son el reflejo de una disfunción, en el cerebro aun inmaduro del RN, y suponen la emergencia

neurológica más común en la UCIN, que requiere diagnóstico y tratamiento urgente, dado el elevado riesgo de morbi-mortalidad, que se asocia con un pronóstico neurológico adverso, en caso de no actuar de manera inmediata. La incidencia de convulsiones en RN prematuros varía según el método de verificación, se estima una incidencia del 5%. La actividad convulsiva puede interrumpir los procesos relacionados con el desarrollo a nivel cortical durante el periodo neonatal, que conducen a déficit neurocognitivo a largo plazo, así como el riesgo de desarrollar epilepsia en edades subsecuentes. Las causas más comunes de crisis convulsivas neonatales como EHI, accidente cerebrovascular y hemorragia intracraneal, se distribuyen de manera similar en pacientes prematuros y de término (6).

Se define como crisis convulsiva a la manifestación clínica de una alteración en la actividad eléctrica cerebral, que conlleva a un inicio abrupto de la actividad EEG rítmica dura 10 segundos con un cambio en al menos 2 de las siguientes características: amplitud, frecuencia o distribución espacial en el electroencefalograma (7).

Las etiologías menos comunes de las convulsiones neonatales son: sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico, alteraciones metabólicas. Se ha reportado que del 7 al 33 % de los RN con convulsiones neonatales fallecen, y del 40 al 60 % de los pacientes que sobreviven presentan secuelas, que incluyen parálisis cerebral, retraso global del desarrollo y epilepsia (8).

Desafortunadamente, los RN inestables no toleran el traslado para realizar una resonancia magnética cerebral ni el tiempo que lleva el realizarla, por lo cual utilizamos en las unidades neonatales neurológicas, el electroencefalograma de amplitud integrada, como una forma de valoración en tiempo real, de la actividad eléctrica cerebral (9). Sin embargo, la hipotermia terapéutica utilizada en pacientes con encefalopatía hipóxico puede deprimir la amplitud del EEGa con limitaciones en cuanto a su valor predictivo (10).

El tratamiento de las convulsiones neonatales con un fármaco antiepiléptico adecuado es un problema clínico importante en medicina. Existen pocas pautas basadas en la evidencia para la evaluación y el tratamiento de las convulsiones neonatales.

Existen múltiples guías de manejo a nivel mundial que sugieren al fenobarbital (FB) como tratamiento de primera línea para las convulsiones

neonatales, aunque las referencias internacionales, así como los diagramas de flujo instaurados, están desarrolladas con el fenobarbital intravenoso, sin embargo, en nuestro país, no contamos con dicha presentación. En algunos artículos el fenobarbital por vía parenteral muestra solo una eficacia modesta y se ha relacionado con la apoptosis neuronal generalizada en el cerebro en desarrollo. (11)

El FB (ácido 5-fenil-5-etilbarbitúrico) fue el primer fármaco anticonvulsivo eficaz, que se introdujo en uso clínico en 1904. Se utiliza como fármaco anticonvulsivante, y es el indicado como medicamento de primera elección en las crisis neonatales, debido a que tiene baja toxicidad. El mecanismo por el cual controla las convulsiones es la inhibición sináptica a través de una acción sobre los receptores GABA_A, así también los principales mecanismos de acción parecen estar relacionados con las modificaciones de la conductancia iónica en las membranas neuronales, en particular las del sodio y el calcio. Su metabolismo es en gran medida por los citocromos hepáticos CYP2C9 y en los citocromos CYP2C19 y CYP2E1 en menor medida. Los metabolitos conjugados son eliminados por el riñón. (12)

En los RN prematuros, la vida media es más larga que en los de término y el volumen de distribución es el doble en los lactantes que en los adultos. La vida media disminuye con la edad y se reduce a la mitad después de una o dos semanas de medicación porque el fenobarbital induce las enzimas hepáticas. Esta propiedad inductora de enzimas se ha utilizado para acelerar la conjugación hepática y la excreción de bilirrubina. (13) La monoterapia con FB en RN controla las convulsiones en el 43 al 85%. La concentración sérica terapéutica es de 15 a 40 µg/ml. Ouvrier y Goldsmith encontraron la dosis óptima de FB en lactantes con convulsiones. Estos autores afirman que una dosis de carga intravenosa o intramuscular de 15 mg/kg de fenobarbital alcanzó concentraciones terapéuticas a las 2 horas de su administración y se obtuvieron altas concentraciones terapéuticas con una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg/día (14). La dosis de FB por vía intravenosa es de 15-20 mg/kg en RN con convulsiones. Los no respondedores recibieron dosis en bolo adicionales de 5 a 10 mg/kg hasta que cesaron las convulsiones, el nivel sérico fue de 40 µg/ml. Los RN con edad gestacional menor de 32 semanas tuvieron una mejor respuesta al FB. (15).

Los efectos adversos dependen de la dosis y los que se han reportado más frecuentes son: fatiga, sedación, depresión, dificultad de atención y

memoria. Los que no se relacionan a la dosis son erupción cutánea, trastorno del tejido conjuntivo (contractura de Dupuytren), deficiencia de folatos. También tenemos los efectos idiosincráticos, como lo son la presencia de agranulocitosis, dermatitis alérgica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia hepática, trombocitopenia y anemia aplásica. Las concentraciones séricas del FB, superiores a 40 µg/mL pueden producir sedación, mientras que las superiores a 60 µg/mL pueden provocar depresión respiratoria.

El FB vía oral en forma sódica tiene buena solubilidad en agua, aunque puede tener una absorción lenta vía enteral y la absorción intramuscular tarda de 2 a 4 horas, debido a esto el fármaco debe administrarse por vía intravenosa para tener una respuesta rápida, sin embargo, en nuestro país no contamos con FB intravenoso, actualmente en la bibliografía no se cuenta con suficientes estudios que avalen el uso vía enteral de dicho fármaco. Algunos RN requieren una concentración de FB superior a 80 µg /ml para controlar las convulsiones (16).

Turhan et al. realizaron un estudio de investigación, en cual se pretendía conocer si se pueden lograr niveles terapéuticos del FB por vía enteral, con una sola dosis administrada. En dicho estudio, se logró valorar a 29 RN con presencia de crisis convulsivas neonatales. Después del tratamiento agudo de las convulsiones con midazolam a una dosis de 0,1 mg/kg, se administró FB por vía enteral por medio de sonda orogástrica a una dosis de impregnación de 20 mg/kg. Las concentraciones séricas se midieron a la media hora, 3, 6 y 12 horas después de la dosis de impregnación, se consideraron como niveles séricos de FB en rango terapéutico entre 10-30 µg/ml. Se alcanzaron valores terapéuticos séricos a la media hora en 9 (31%), 19 (66%), 21 (72%) y 23 (79%) a las 3, 6 y 12 horas respectivamente, después de la dosis de carga, y se observó, que no se alcanzaron los valores terapéuticos en 6 pacientes (21%) a las 12 horas. La carga enteral de FB puede alcanzar niveles séricos terapéuticos en la gran mayoría de los recién nacidos con convulsiones y puede utilizarse de forma segura en lactantes con el tracto gastrointestinal intacto (17).

Actualmente la herramienta de neuro monitorización del paciente neonato critico más utilizado en las UCIN es el electroencefalograma de amplitud integrada (EEGa). Desde 1960 Prior y Maynard establecieron las bases de la EEGa, con el desarrollo del monitor de función cerebral (MFC), que valoraba la actividad eléctrica cerebral en adultos durante el posoperatorio

de cirugía cardíaca y de los pacientes con sedación, Posteriormente el EEGa es integrado en el ámbito de la neonatología desde los años 80's, como una herramienta eficaz para predecir el pronóstico en pacientes con EHI (18).

En el EEGa se obtienen de forma simplificada y promediada la actividad eléctrica del paciente en tiempo real. En el año 2006 Hellstron-Westas establecieron una clasificación basada en la nomenclatura del EEGa. En ella se destacan cuatro variables: patrón de fondo o trazado de base, número de brotes, ciclos vigilia-sueño (VS) y crisis epiléptica, y se definieron los trazados de base acorde a los siguientes parámetros (19).

En el trazado de base

Se describe el tipo de actividad dominante electro cortical en el trazado del EEGa estos son:

- Trazo de tipo continuo: actividad de tipo continua, con amplitud en rango inferior entre 5 y 19mV y rango superior entre 10 y 25 (-50) mV.
- Trazo de tipo discontinuo: trazado de tipo discontinuo con amplitud mínima variable, con un rango de amplitud inferior en <5mV y amplitud máxima >10mV
- Brote supresión: trazado discontinuo con amplitud mínima sin variabilidad entre 0-1uV y brotes con amplitud mayor a 25mV; Brote supresión+: >100 brotes/hora; BS-, registrando densidad de brotes <100/h.
- Bajo voltaje: trazado de base continuo con voltaje muy bajo (<=5mV); amplitud máxima <10mV.
- Inactivo, plano: trazado isoelectrico por debajo de 5mV.
-

Figura 1. Trazado de base del EEGa.



Fuente: Hellstrom-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. Acta Paediatr 2015;104:123e9. [Indice](#)

Trazado en convulsiones:

La actividad convulsiva epiléptica en el EEGa se visualiza generalmente como una elevación abrupta en la amplitud mínima y una elevación simultánea máxima. La línea de EEG debería mostrar actividad epiléptica simultánea. (21)

- Crisis aislada.
- Crisis repetida: Crisis que aparecen con frecuencia superior a una por cada 30 minutos de intervalo.
- Estado epiléptico: actividad epiléptica continua durante >30 minutos. (20)

Figura 2. Trazado de convulsión del EEGa.



Fuente: Hellstrom-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. Acta Paediatr 2015; 104:123e9. [\[índice\]](#)

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los cambios electroencefalográficos en el electroencefalograma de amplitud integrada en neonatos mayores de 35 semanas de gestación tratados con fenobarbital vía enteral con crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica?

Justificación.

Las crisis convulsivas neonatales son consideradas como la urgencia neurológica más común, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, aproximadamente lo padecen de 1 a 5 de cada 1000 recién nacidos, la encefalopatía hipóxico-isquémica es una de las causas más comunes. El fenobarbital es el fármaco anticonvulsivo de primera línea en esta patología, las guías y protocolos para el tratamiento sugieren la administración vía parenteral, sin embargo, en México solo contamos con presentación vía oral, la cual hemos utilizado en nuestra población.

Hasta el momento no se cuenta con suficientes estudios publicados en la literatura, que nos refieran si las convulsiones neonatales secundaria a encefalopatía hipóxica isquémica, responden a la administración de fenobarbital vía enteral, con cambios electroencefalográficos en el electroencefalograma de amplitud integrada. [Índice](#)

Hipotesis.

Existe respuesta electroencefalográfica en el EEGa en pacientes recién nacidos mayores a 35 semanas de gestación, tratados con fenobarbital vía enteral, en pacientes con crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica. [Índice](#)

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Describir la respuesta electroencefalográfica en EEGa, en pacientes recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación tratados con fenobarbital vía enteral con crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica.

Objetivo específico.

Describir los cambios electroencefalográficos en EEGa, en pacientes recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación tratados con fenobarbital vía enteral, con crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica.

Observar el tiempo en el ocurren los cambios electroencefalográficos posterior a la administración de fenobarbital vía enteral en pacientes recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Determinar en cuantos pacientes recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con crisis convulsivas secundarias en encefalopatía hipóxico-isquémica, no responden con la administración de fenobarbital vía enteral.

[Índice](#)

Sujetos y métodos.

Tipo de estudio

Estudio Retrospectivo, Explicativo, Observacional.

Metodología.

Lugar de realización: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

Universo de estudio.

Recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Dr. “Ignacio Morones Prieto”, con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, que presentaron crisis convulsivas neonatales con monitorización a base de electroencefalograma de amplitud y hayan recibido tratamiento farmacológico con fenobarbital vía enteral como primer manejo anticonvulsivante.

Criterios de selección.

Se escogerán todos aquellos pacientes neonatales, con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, quienes hayan presentado crisis convulsivas clínicas u observadas en el electroencefalograma de amplitud integrada y tengan manejo farmacológico con fenobarbital vía enteral.

Criterios de inclusión.

- Expedientes de pacientes recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con diagnóstico de crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica, que sean atendidos en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo comprendido entre junio 2018 y junio 2022.
- De cualquier sexo.
- Pacientes con edad gestacional mayor de 35 semanas de gestación.
- Pacientes con un peso por arriba de 1800g.
- Que fueron monitorizados con electroencefalograma de amplitud integrada.
- Con manejo farmacológico a base de fenobarbital vía enteral, como primera elección.
- Pacientes nacidos en otra institución que ingresen en sus primeras 6 horas de vida, aun sin manejo con fármacos anticonvulsivantes.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que hayan llegado con manejo a base de fármacos anticonvulsivantes.
- Pacientes con malformaciones congénitas mayores.
- Pacientes con crisis convulsivas que no sean secundarias a encefalopatía hipóxica isquémicas.
- Pacientes que no cuenten con registro electroencefalográfico de amplitud integrada.

Criterio de eliminación.

- Expedientes no localizados o incompletos de los que no se pueden obtener las principales variables de interés [\[índice\]](#).

CUADRO 2. VARIABLES

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Cambios electroencefalográficos.	Modificación en el trazado de base, amplitud, frecuencia de las ondas electroencefalográficas en el EEGa, posterior a una intervención farmacológica con FB vía enteral.	1.- SI 2.-NO	No aplica	Cualitativa nominal
Independiente				
Fenobarbital	Dosis inicial de fenobarbital vía enteral utilizado en el paciente con crisis convulsivas.	10-40mg/kg/día:	mg	Cuantitativa discreta.
Encefalopatía Hipóxica-Isquémica	Lesión producida al encéfalo por uno o varios eventos de asfixia ocurridos en un recién nacido con edad gestacional ≥ 35 semanas, la cual, no	I: Leve, II: Moderado, III: Severo	No aplica	Ordinal

	puede ser explicada por otra causa. Con los siguientes criterios establecidos. Acidosis metabólica o acidosis mixta $\text{pH} < 7$ en muestra de sangre arterial del cordón umbilical Apgar menor o igual de 5 a los 5 minutos Alteraciones neurológicas y/o disfunción multiorgánica.			
CUADRO 3. VARIABLES DE CONTROL (CONFUSORAS) Índice				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Peso al nacimiento	Masa o cantidad de peso de un individuo en el nacimiento. Es la primera medida del peso del recién nacido hecha después del nacimiento.	1800-4500g.	gramos	Continua.
Edad gestacional	Término utilizado para señalar la edad del neonato al nacimiento. Corresponde al tiempo transcurrido entre el primer día después del último periodo menstrual y el día del parto. Se tomará en cuenta la edad gestacional plasmada en la hoja de perinatología, no aplicaremos ningún método ya que esta valoración se hace al nacimiento ya sea por escala de Ballard o por escala de Capurro.	35-42	Semanas de gestación	Cuantitativo.
Sexo	Diferencias y características	Masculino Femenino	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa.

	biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres Se registrará el sexo asignado en hoja de perinatología			
Puntaje de Apgar	Valoración clínica del paciente neonato al nacimiento, que evalúa la apariencia, coloración, gesticulación, tono muscular y respiración. Con puntaje de 0 a 10 a los 1,5 minutos de vida.	0-10	No aplica	Cuantitativa.
Vía de nacimiento	Parto: conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del feto de 22 semanas o más por vía vaginal, además de la placenta y sus anexos. Cesárea: la intervención quirúrgica que tiene por objeto, extraer el feto, vivo o muerto, de 22 semanas cumplidas o más, así como la placenta y sus anexos, a través de una incisión en la pared abdominal y uterina.	1. Parto 2. Cesarea	No aplica	Cualitativa
Hipotermia inducida	Temperatura corporal anormalmente baja que es intencionalmente inducida en animales de sangre caliente por medios artificiales.	1. Si 2. No	No aplica	Cualitativa

Estrategia de búsqueda bibliográfica

CUADRO 4. PREGUNTA PICO. [Índice](#)

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica y crisis convulsivas.	Uso de fenobarbital vía enteral.	Los cambios electroencefalográficos en un electroencefalograma de amplitud integrada,	Cambios en las características del trazado de base.

CUADRO 5. CUADRO DE DESCRIPTORES. [Índice](#)

Palabra clave	Decs	Sinónimos	Mesh	Synonyms	Definition
1. Fenobarbital	Fenobarbital	Fenemal, Fenilbarbital, Fenobarbitona	Phenobarbital	Gardenal Hysteps Luminal Phenemal Phenobarbital Sodium Phenobarbital, Monosodium Salt Phenobarbitone Phenylbarbital Phenylethylbarbituric Acid	A barbituric acid derivative that acts as a nonselective central nervous system depressant. It potentiates GAMMA-AMINOBTYRIC ACID action on GABA-A RECEPTORS and modulates chloride currents through receptor channels. It also inhibits glutamate induced depolarizations
2. Anticomiciales			Anticonvulsants	Anticonvulsant Anticonvulsant Drug Anticonvulsant Drugs Anticonvulsive Agent Anticonvulsive Agents Anticonvulsive Drug Anticonvulsive Drugs Antiepileptic	Drugs used to prevent seizure or reduce their severity.

				Antiepileptic Agent Antiepileptic Agents Antiepileptic Drug Antiepileptic Drugs Antiepileptics	
3. Encefalopatía hipoxica isquémica	Hipoxia-Isquemia encefálica	Anoxia-Isquemia Cerebral Anoxia-Isquemia Encefálica Anoxia-Isquemia del Cerebro Anoxia-Isquemia del Encéfalo Encefalopatía Anóxica Isquémica Encefalopatía Anóxicoisquémica Encefalopatía Hipóxica Isquémica Encefalopatía Isquémica Anóxica Encefalopatía Isquémico Hipóxica Encefalopatía Isquémico Anóxica Hipoxia-Isquemia Cerebral Hipoxia-Isquemia del Cerebro Hipoxia-Isquemia del Encéfalo Isquemia-Anoxia Cerebral Isquemia-Anoxia Encefálica Isquemia-Anoxia del Cerebro Isquemia-	Hipoxia-Isquemia Brain	Brain Anoxia Ischemia Brain Anoxia-Ischemia Brain Anoxia-Ischemias Brain Hypoxia Ischemia Brain Hypoxia-Ischemia Brain Hypoxia-Ischemias Brain Ischemia Anoxia Brain Ischemia Hypoxia Brain Ischemia-Anoxia Brain Ischemia-Anoxias Brain Ischemia-Hypoxia Brain Ischemia-Hypoxias Cerebral Anoxia Ischemia Cerebral Anoxia-Ischemia Cerebral Anoxia-Ischemias Cerebral Hypoxia Ischemia Cerebral Hypoxia-Ischemia Cerebral Ischemia, Brain Hypoxia Ischemia, Cerebral Hypoxia-Ischemia, Cerebral Hypoxia-Ischemias, Brain Hypoxia-Ischemias, Cerebral Hypoxic Ischemic Encephalopathy	.A disorder characterized by reduced oxygen in the blood together with reduced blood flow (ISCHEMIA) to the brain due to localized obstruction of a cerebral artery or systemic hypoperfusion. A state of prolonged hypoxia-ischemia is associated with TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK, CEREBRAL INFARCTION, CEREBRAL EDEMA, COMA and other conditions

		Anoxia del Encéfalo Isquemia- Hipoxia Cerebral Isquemia- Hipoxia Encefálica Isquemia- Hipoxia del Cerebro Isquemia- Hipoxia del Encéfalo		Hypoxic- Ischemic	
4. Electroencefalograma de amplitud integrada	Sin descriptor	Sin descriptor.	Amplitude- integrated EEG	Sin descriptor	Sin definición.
5. Electroencefalograma			Electroenceph alography	EEG Electroenceph alogram	Recording of electric currents developed in the brain by means of electrodes applied to the scalp, to the surface of the brain, or placed within the substance of the brain.
6. Crisis convulsivas	Convulsiones	Acceso (Convulsivo) Acceso Convulsivo Accesos (Convulsivo s) Accesos Convulsivos Ataque (Convulsivo) Ataque Convulsivo Ataque Epiléptico Ataques (Convulsivo s) Ataques Convulsivos Ataques Epilépticos Epilepsia	Seizures	Convulsions Convulsive Seizure Convulsive Seizures Epileptic Seizure Epileptic Seizures	Clinical or subclinical disturbances of cortical function due to a sudden, abnormal, excessive, and disorganized discharge of brain cells. Clinical manifestations include abnormal motor, sensory and psychic phenomena. Recurrent seizures are usually referred to as EPILEPSY or "seizure disorder."

Tipo de muestreo.

Tipo de muestreo: No probabilístico, definido de acuerdo con los criterios de selección

Cálculo del tamaño de la muestra: No amerita cálculo de la muestra por el tipo de estudio.

Prueba piloto: No se requiere.

CUADRO 6. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA [Índice](#)

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Limites	Filtros (título, resumen, criterios de selección)	Total
METABUSCADOR PubMed	("hypoxia ischemia, brain"[MeSH Terms] OR "hypoxia ischemia brain"[Title/Abstract] OR "anoxia ischemia brain"[Title/Abstract] OR ("Anoxia-Ischemia"[All Fields] AND "Cerebral"[Title/Abstract]) OR "anoxic ischemic encephalopathy"[Title/Abstract] OR "brain anoxia ischemia"[Title/Abstract] OR "brain hypoxia ischemia"[Title/Abstract] OR "brain ischemia anoxia"[Title/Abstract] OR "brain ischemia hypoxia"[Title/Abstract] OR "cerebral anoxia ischemia"[Title/Abstract] OR "cerebral hypoxia ischemia"[Title/Abstract] OR "cerebral ischemia anoxia"[Title/Abstract])	• Neonatos • 2010-2022	Título Resumen Estudios en prematuros Estudios de pacientes sin hipotermia Estudios en pacientes sin crisis convulsivas	3,496 Filtro 4
	((("Seizures"[MeSH Terms] OR "Seizure"[Title/Abstract] OR "epileptic seizures"[Title/Abstract] OR "Convulsion"[Title/Abstract] OR "Convulsions"[Title/Abstract] OR "convulsive seizure"[Title/Abstract] OR "convulsive seizures"[Title/Abstract]) AND "systematic review"[Filter]) OR ("infant, newborn"[MeSH Terms]	• Neonatos • 2010-2022	Título Resumen Estudios en prematuros Estudios de pacientes sin hipotermia • Estudios de pacientes con malformaciones	6,635 Filtro 4

OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields] AND ("seizural"[All Fields] OR "seizure s"[All Fields] OR "seizured"[All Fields] OR "Seizures"[MeSH Terms] OR "Seizures"[All Fields] OR "Seizure"[All Fields] OR "seizuring"[All Fields]))		congénitas mayores. Pacientes con crisis convulsivas que no sean secundarias a encefalopatía hipóxico isquémicas.	
((("electroencephalography"[MeSH Terms] OR "EEG"[Title/Abstract] OR "Electroencephalogram"[Title/Abstract]) AND "systematic review"[Filter]) OR "amplitude integrated eeg"[Title/Abstract])	- Neonatos 2010-2022	Titulo Resumen Estudios en prematuros Estudios de EEG convencional	189 Filtro 3
("Phenobarbital"[MeSH Terms] OR "Phenobarbital"[Title/Abstract] OR "Gardenal"[Title/Abstract] OR "Hysteps"[Title/Abstract] OR "Luminal"[Title/Abstract] OR "Phenemal"[Title/Abstract] OR "phenobarbital sodium"[Title/Abstract])	- Neonatos 2010-2022	Titulo Resumen Estudios en prematuros Estudios en vía parenteral	404 Filtro 7
((("Phenobarbital"[MeSH Terms] OR "Phenobarbital"[Title/Abstract] OR "Gardenal"[Title/Abstract] OR "Hysteps"[Title/Abstract] OR "Luminal"[Title/Abstract] OR "Phenemal"[Title/Abstract] OR "phenobarbital sodium"[Title/Abstract]) AND "systematic review"[Filter] AND "systematic review"[Filter] AND (((("Seizures"[MeSH Terms] OR "Seizure"[Title/Abstract] OR	Sin filtros	Titulo Resumen Sin análisis de EEG de amplitud integrada	5 Filtro 2

"epileptic seizures"[Title/Abstract] OR "Convulsion"[Title/Abstract] OR "Convulsions"[Title/Abstract] OR "convulsive seizure"[Title/Abstract] OR "convulsive seizures"[Title/Abstract]) AND "systematic review"[Filter]) OR (("infant, newborn"[MeSH Terms] OR ("infant"[All Fields] AND "newborn"[All Fields]) OR "newborn infant"[All Fields] OR "neonatal"[All Fields] OR "neonate"[All Fields] OR "neonates"[All Fields] OR "neonatality"[All Fields] OR "neonatal s"[All Fields] OR "neonate s"[All Fields]) AND ("seizural"[All Fields] OR "seizure s"[All Fields] OR "seizured"[All Fields] OR "Seizures"[MeSH Terms] OR "Seizures"[All Fields] OR "Seizure"[All Fields] OR "seizuring"[All Fields])))) AND "systematic review"[Filter]) AND ((((("electroencephalography"[MeSH Terms] OR "EEG"[Title/Abstract] OR "Electroencephalogram"[Title/Abstr act]) AND "systematic review"[Filter]) OR "amplitude integrated eeg"[Title/Abstract]) AND "systematic review"[Filter]) AND (("Anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "Anticonvulsants"[Title/Abstract] OR "Anticonvulsant"[Title/Abstract] OR "anticonvulsant drug"[Title/Abstract] OR "anticonvulsant drugs"[Title/Abstract] OR "anticonvulsive agent"[Title/Abstract] OR			
--	--	--	--

	"anticonvulsive agents"[Title/Abstract] OR "anticonvulsive drug"[Title/Abstract] OR "anticonvulsive drugs"[Title/Abstract] OR "Antiepileptic"[Title/Abstract] OR "antiepileptic agent"[Title/Abstract] OR "antiepileptic agents"[Title/Abstract] OR "antiepileptic drug"[Title/Abstract] OR "antiepileptic drugs"[Title/Abstract] OR "Antiepileptics"[Title/Abstract])			
--	---	--	--	--

Análisis estadístico.

Se utilizó el programa Microsoft Excel para el vaciado de los datos de la muestra, en el análisis descriptivo, las variables continuas se expresan como promedio y su desviación estándar o medianas con sus rangos intercuartílicos de acuerdo con la normalidad de los datos, las variables categóricas como porcentajes. Para la comparación de la respuesta al fenobarbital las variables continuas se analizaron con t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos y para las variables categóricas Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v.21. [Índice](#)

Ética.

Debido a que la investigación que se realizó no requiere de intervención en seres humanos y la recolección de los datos será tanto del expediente clínico, como de las bases de datos del laboratorio clínico de radiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, esta se considera como una investigación sin riesgo.

El análisis de los datos no confiere ningún riesgo para el paciente, por lo que no se vulneran las normas de la declaración de Helsinki sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada en la 18ª Asamblea Médica mundial, Helsinki, Finlandia, en junio de 1964, y su última revisión en la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, en octubre del 2008. Así mismo esta investigación se llevó a cabo tomando en cuenta las normas establecidas en la NOM-012-SSA3-2012. Es prioridad resguardar la

integridad física y mental del paciente y se respeta la intimidad, manteniendo la confidencialidad de los datos en todo momento de la investigación, así como los datos obtenidos al finalizar la misma.

Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos al no identificar al paciente por su nombre. El protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central Dr. “Ignacio Morones Prieto”, con número de registro otorgado 45-22.

El protocolo fue evaluado por el comité de postgrado de la especialidad de Neurología pediátrica. Se firmó la carta compromiso de confidencialidad de datos dirigida al director del Hospital Central Dr. “Ignacio Morones Prieto”.

[Índice](#)

Consentimiento informado.

Todos los expedientes cuentan con el consentimiento informado de hospitalización al ingreso en esta institución el cual es: HC-DM-DPM-EC-ECCIAAM, de autorización de la atención médica.

Plan de trabajo.

Se verificó en primera instancia el software del electroencefalograma de amplitud integrada que se encuentra en el área de Cuidados Intensivos Neonatales, para obtener la base de datos y los trazos electroencefalográficos de los pacientes monitorizados con el diagnóstico de crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica. Se obtuvo el trazado de base inicial del paciente, así como el trazo posterior a la administración de fenobarbital vía enteral y se analizó.

Se solicitó en archivo clínico los expedientes de pacientes con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, en el periodo comprendido de junio de 2018 a junio de 2022. Se obtuvieron los datos según la hoja de recolección anexa.

Una vez identificados se obtuvo la información de las variables de estudio a través de los expedientes y se ingresaron a una base de datos. Con los datos obtenidos se realizaron las asociaciones correspondientes. Se analizaron resultados y se obtuvo el producto final de la investigación científica.

Se reconoce como crisis convulsiva a la presencia de actividad eléctrica anormal para la edad gestacional, que cumplan con criterios de

encefalopatía hipóxico-isquémica y que hayan sido monitorizados con el electroencefalograma de amplitud. [Índice](#)

Recursos humanos y materiales

Recursos humanos:

Tesista:

Dr. Jossmar Cortes Valderrabano.

Recabar, Analizar e Investigar la información proveniente de los expedientes clínicos, obtener los resultados propios de dicha investigación, realiza la discusión del trabajo final.

Director de tesis:

Dr. Antonio Bravo Oro.

Función de liderar la formulación del proyecto de investigación. Gestionar las publicaciones que derive el proyecto.

Director de metodológico:

Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón.

Asesorar al médico tesista acerca del mejor método estadístico para las variables. Realizar las correcciones metodológicas correspondientes. Aplica las pruebas estadísticas y realiza el análisis.

Colaboradora principal:

Dra. Carolina Villegas Álvarez.

Contribuye y apoya al investigador principal. Sustituir al investigador principal en caso de ausencia.

Recursos materiales: Expedientes del archivo del Hospital Central Dr. "Ignacio Morones Prieto", Laptop, Electroencefalograma de amplitud integrada con su base de datos.

Capacitación de personal

Capacitación de personal: No amerita.

Adiestramiento de personal: No amerita.

Financiamiento:

Interno: Ninguno

Externo: Ninguno.

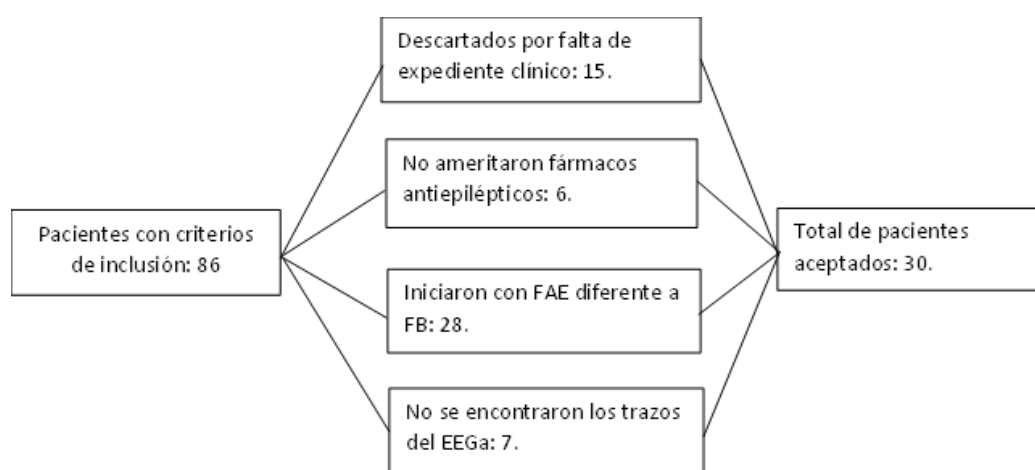
Resultados. [Índice](#)

Se realizó la búsqueda de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en la base de datos del servicio de neonatología, de los cuales 86 fueron los seleccionados en el periodo comprendido entre el año 2018 y 2022. Se descartaron 15 pacientes debido a que no se encontró expediente clínico, 6 pacientes no ameritaron fármaco anticrisis, 28 recibieron tratamiento en un inicio con un fármaco anticrisis diferente al FB y 7 pacientes al momento de la búsqueda de los trazos en el EEGa no se localizaron los trazos, con un total para revisión de 30 pacientes (Figura 3).

De la información recolectada, 16 pacientes femeninos (53.3%) y 14 masculinos (46.7%), con una mediana de 40 (36-42) semanas de gestación, con un peso promedio de 3,020g $\pm$ 502. 19 pacientes se obtuvieron por cesárea (63.3%) y 11 por parto vaginal (36.7%).

La calificación de Apgar (mediana, RI (rango) al minuto fue 6 (2-8), a los 5 minutos de 8 (7-9). 6 pacientes presentaron crisis convulsivas clínicas (20%), 21 pacientes crisis bioeléctricas (70%), 3 puntas aisladas (10%). 21 pacientes recibieron hipotermia terapéutica (70%) (Cuadro 7).

FIGURA 3. Análisis de pacientes aceptados en el protocolo. [Índice](#)



CUADRO 7. CARACTERISTICAS CLINICAS Y PERINATALES. [Índice](#)

Característica clínica y perinatales	n (30)
Género	
Femenino	16 (53.3%)
Masculino	14 (46.7%)
Edad gestacional (semanas)	
Media $\pm$ DE	39.3 $\pm$ 1.4
Mediana, RIQ (rango)	40, 2 (36-42)
Peso al nacimiento (g)	
Media $\pm$ DE	3,020 $\pm$ 502
Mediana, RI (rango)	2,960, 640 (2,050-3,970)
Vía de nacimiento n(%)	
Vaginal	11 (36.7)
Abdominal	19 (63.3)
Apgar 1 min	
Mediana, RIQ (rango)	6, 2 (2-8)
Media $\pm$ DE	5.57 $\pm$ 1.65
Apgar 5 min	
Mediana, RIQ (rango)	8.1(7-9)
Media $\pm$ DE	8.27 $\pm$ 0.69
Crisis convulsivas clínica n(%)	
Si	6 (20)
No	24 (80)
Hipotermia n(%)	
Si	21 (70)
No	9 (30)
Fenobarbital	
Impregnación	25 (83.3)
Mantenimiento	5 (16.7)
Tiempo control de convulsiones	
Media $\pm$ DE	9.27 $\pm$ 12.62
Mediana, RI (rango)	7, 4 (1-72)

Comparación de trazos electroencefalográficos previo a la administración de Fenobarbital.

De los 30 pacientes seleccionados, 25 utilizaron dosis de impregnación (83.3%) y 5 iniciaron con dosis de mantenimiento (16.5%).

En los 25 pacientes que recibieron dosis de impregnación, el ritmo de base previo fue: en 18 pacientes ritmo continuo de voltaje normal, 1 paciente continuo de bajo voltaje, 5 con discontinuo, y 1 con brote supresión. En la simetría de hemisferios se mostraron: 18 simétricos y 7 asimétricos, no se observó actividad de sueño en 18, integrándose solo en 7 pacientes. El trazado de convulsión se clasificó en presencia de montañas aisladas (12 pacientes), montañas repetidas (8 pacientes), estatus epiléptico en 2, con puntas aisladas en 3 pacientes, no se reportó ninguno normal.

En los 5 pacientes que se utilizó dosis de mantenimiento inicial, el trazado de base fue 4 continuos de voltaje normal y 1 discontinuo. 3 trazados

simétricos y 2 asimétricos, 4 pacientes no integraron sueño, 1 integro sueño, dentro del trazado de convulsión presento 1 paciente montaña aislada, 2 con montañas repetidas y 2 sin montañas con presencia de puntas aisladas. 9 pacientes en total ameritaron el uso de un segundo fármaco anticrisis, 4 del grupo que no uso impregnación y 5 que si usaron impregnación. En cuanto a los fármacos seleccionados 8 recibieron levetiracetam y 1 requirió infusión de midazolam que fue en el caso de estado epiléptico.

Evolución del trazado de base posterior al uso de fenobarbital.

En el grupo de impregnación el trazado de convulsión se registraron 22 trazos continuos de voltaje normal, 1 trazo discontinuo y 2 en brote supresión (paciente continuo de bajo voltaje paso a brote supresión). Con respecto a la simetría, los 18 pacientes simétricos permanecieron sin cambios, de los 7 pacientes con trazos asimétricos solo 1 permaneció en este ritmo y 6 modificaron a forma simétrica. El cambio en el patrón de electroencefalograma se presentó aproximadamente a las 7 horas RIQ de 4 (Rango 1-24h). En relación con el trazado de sueño, de los 7 pacientes que al inicio integraron ritmos de sueño todos permanecieron sin cambios; de los 18 que no integraban sueño, 15 lograron integrar grafo elementos posterior a la administración de fenobarbital solo 3 pacientes permanecieron sin integrar sueño.

En los pacientes que recibieron dosis de mantenimiento, el trazado de base permaneció continuo de voltaje normal en 3 pacientes y 2 discontinuos (1 cambio de continuo a discontinuo); los 5 pacientes tuvieron trazado simétrico y todos integraron sueño; presentando un cambio en el patrón del trazado aproximadamente en 6 horas RIQ 38 (Rango 2-72h).

Evolución de la actividad epiléptica posterior a la intervención farmacológica.

Con respecto al trazado de convulsiones, en el grupo de impregnación, los 12 pacientes que inicialmente presentaron montañas aisladas, 10 cambiaron a patrón de puntas aisladas y 2 a un trazado normal. De los 8 pacientes con montañas repetidas, 3 se modificaron a montañas aisladas y 5 a puntas aisladas.

Los 2 pacientes que presentaron estatus epiléptico, ambos cambiaron su patrón convulsivo a la presencia de montañas repetidas. Así mismo los 3 pacientes de puntas aisladas, presentaron un cambio a trazo sin presencia de puntas.

En el grupo de mantenimiento, 1 paciente de trazo de montañas aisladas cambio a normal, 2 pacientes con trazo de montañas repetidas evolucionaron a montañas aisladas y los 2 pacientes del grupo de puntas aisladas evolucionaron a trazado normal.

De los 25 pacientes, en el grupo de impregnación 8 (32%) pacientes requirieron un segundo fármaco debido a la persistencia de trazo epiléptico. De los 5 pacientes del grupo de dosis de mantenimiento 4 (80%) ameritaron un segundo fármaco anticonvulsivante, los cuales corresponden a levetiracetam en 3 y midazolam en 1 paciente.

CUADRO 8. Trazado del electroencefalograma de amplitud en paciente en los que se usó impregnación (n 25). [Índice](#)

PACIENTES EN LOS QUE SE USO IMPREGNACION.							
Prevía a la administracion de Fenobarbital				Posterior a la administracion de Fenobarbital			
Ritmo de Base	Simetria	Trazado de Convulsion	Sueño	Ritmo de Base	Simetria	Trazado de Convulsion	Sueño
Continuo 18	Si 18	Montañas Aisladas: 12	Si: 7	Continuo: 22	Si: 24	Montañas Aisladas: 3	Si: 22
Discontinuo 5	No 7	Montañas Repetidas: 8	No: 18	Discontinuo: 1	No: 1	Montañas Repetidas: 2	No: 3
Bajo Voltaje 1		Status: 2		Bajo Voltaje: 0		Status: 0	
Brote Supresion 1		Puntas aisladas: 3		Brote Supresion: 2		Puntas aisladas: 15	
Plano o Inactivo. 0		Normal: 0		Plano o Inactivo. 0		Normal: 5	

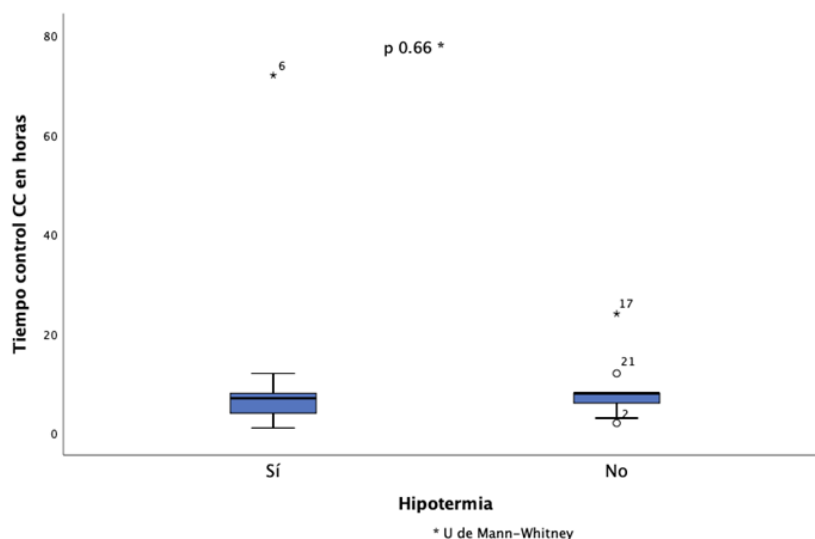
CUADRO 9. Trazado del electroencefalograma de amplitud en paciente en los que no uso impregnación (n 5). [Índice](#)

PACIENTES EN LOS QUE NO SE USO IMPREGNACION.							
Prevía a la administracion de Fenobarbital				Posterior a la administracion de Fenobarbital			
Ritmo de Base	Simetria	Trazado de Convulsion	Sueño	Ritmo de Base	Simetria	Trazado de Convulsion	Sueño
Continuo: 4	Si: 3	Montañas Aisladas: 1	Si: 1	Continuo: 3	Si: 5	Montañas Aisladas: 0	Si: 5
Discontinuo: 1	No: 2	Montañas Repetidas: 2	No: 4	Discontinuo: 2	No: 0	Montañas Repetidas: 0	No: 0
Bajo Voltaje: 0		Status: 0		Bajo Voltaje: 0		Status: 0	
Brote Supresion: 0		Puntas aisladas: 2		Brote Supresion: 0		Puntas aisladas: 3	
Plano o Inactivo. 0		Normal:		Plano o Inactivo. 0		Normal: 2	

Se realizo la comparación de los pacientes quienes ameritaron hipotermia y los que no, con respecto al tiempo de control de las crisis convulsivas, en

donde no se observó diferencia estadística entre ambos grupos estudiados. (Figura 4.)

Figura 4. Comparación de pacientes con y sin hipotermia con el tiempo de evolución. [índice](#)



DISCUSION. [Índice](#)

Las crisis convulsivas neonatales secundarias a encefalopatía-hipóxica isquémica (EHI) es una urgencia neurológica y representa un reto su diagnóstico y tratamiento temprano por las implicaciones en el neurodesarrollo a corto y largo plazo.

Con los equipos actuales de monitorización como es el EEGa se ha encontrado que entre el 70-80% de las crisis convulsivas son eléctricas, 20% son clínicas, misma estadística que encontramos en nuestro grupo, crisis convulsivas clínicas en 6 pacientes (20%) y 24 con crisis eléctricas (80%). (22). Los fármacos de primera línea recomendados en las guías de tratamiento de crisis neonatales son fenitoína, fenobarbital y levetiracetam intravenosos. (23)

Como ya hemos mencionado, en nuestro país solo contamos con fenobarbital vía oral y en los pacientes con antecedente de EHI y compromiso cardiaco no utilizamos la fenitoína.

En cuanto al control de actividad epileptogénica fue mejor en el grupo de impregnación, ya que el 80% del grupo de mantenimiento requirió un segundo fármaco para el control de crisis comparado con un 32% del grupo de impregnación.

Se ha reportado en la literatura que el control con fenobarbital intravenoso de crisis neonatales es del 70%, en nuestro grupo de impregnación 64% lograron control de crisis clínicas y eléctricas. (23)

En ninguno de los dos grupos se reportó efectos adversos como enterocolitis u otra alteración gastrointestinal por el uso enteral del fármaco, por lo que no se suspendió en ninguno de los pacientes, sin embargo, faltan estudios prospectivos de farmacocinética para establecer cuál es la dosis de FB vía enteral de impregnación más segura y efectiva.

Toda terapia neonatal debe de contar con equipos de EEGa ya que como encontramos nosotros, la mayoría de las crisis convulsivas no son clínicas, y el subdiagnóstico tiene implicaciones graves en el neurodesarrollo de estos pacientes a futuro. [Índice](#)

Limitaciones y perspectivas de investigación.

Al ser un estudio retrospectivo, las principales limitaciones fueron la recolección de datos de los expedientes médicos, ya que se tuvieron que eliminar pacientes por no estar completos o no se encontraron en el archivo clínico. Otra limitación fue la búsqueda de los trazos en el EEGa, no se encontraron algunos de ellos, debido a que no se guardaron debidamente con el nombre o registro del paciente o en su caso no se guardaron en el sistema. Otra limitación es que no se pudo realizar estudios de farmacocinética, ya que, al ser retrospectivo, no todos los pacientes contaban con niveles de FB.

Con estos hallazgos se sientan los precedentes para realizar estudios prospectivos donde se estudie la farmacocinética y las dosis por vía enteral en etapa neonatal del FB. [Índice](#)

Conclusiones.

En este estudio se abre la posibilidad de que en un futuro se realicen estudios prospectivos de farmacodinamia en pacientes en los que se usó fenobarbital vía enteral, dado que no se cuenta con suficiente bibliografía al respecto, esto debido a que a nivel mundial los estudios avalados son realizados con la presentación intravenosa.

En los pacientes con crisis convulsivas secundarias a encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con fenobarbital vía enteral, cuando se impregnaron, el ritmo de base y la simetría mejoraron, al igual que el trazado de convulsiones tanto las montañas aisladas como repetidas disminuyeron, el estatus y el sueño mejoraron y las puntas aisladas aumentaron.

En cuanto al tiempo en el que ocurren los cambios electroencefalográficos posteriores a la administración del fenobarbital vía enteral en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica se observó que el promedio para el control de las crisis convulsivas fue de 9.27 ± 12.6 h, con una mediana (RI, rango) de 7 h [4, (1-72h)], todos los pacientes mostraron algún cambio en el EEGa.

En cuanto al control de actividad epileptogénica con la administración de fenobarbital es mejor la dosis de impregnación, ya que el 80% del grupo con dosis inicial de mantenimiento, requirió un segundo fármaco para el control de crisis convulsivas, comparado con un 32% del grupo de impregnación. Es decir, con solo la dosis de mantenimiento no responde la actividad epileptogénica.

Con lo encontrado en nuestro estudio, a pesar de que es una muestra pequeña podemos concluir que se puede indicar el fenobarbital de manera enteral en el manejo de crisis epilépticas neonatales secundario a encefalopatía hipóxico-isquémica. [Índice](#)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. [Índice](#)

1. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev* 2010; 86: 329-3
2. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and a etiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18(4):185–191
3. Millar LJ, Shi L, Hoerder-Suabedissen A, Molnár Z. Neonatal hypoxia ischaemia: mechanisms, models, and therapeutic challenges. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 78.
4. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 397-403
5. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
6. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012;46:111e5.
7. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(4): 224–232
8. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ et al; Neonatal Seizure Registry Study Group. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr.* 2016;174:98–103.e1.
9. Glass HC, Kan J, Bonifacio SL, Ferriero DM. Neonatal seizures: treatment practices among term and preterm infants. *Pediatr Neurol* 2012;46:111e5
10. Skranes JH, Løhaugen G, Schumacher EM, et al. Amplitude-integrated electroencephalography improves the identification of infants with encephalopathy for therapeutic hypothermia and predicts neurodevelopmental outcomes at 2 years of age. *J Pediatr* 2017; 187: 34-42
11. Hellstrom-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015;104:123e9.
12. Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JDE, Bhatt-Mehta V. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic.

13. Quinlan SMM, Rodriguez-Alvarez N, Molloy EJ, et al. Complex spectrum of phenobarbital effects in a mouse model of neonatal hypoxia-induced seizures. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8:9986.
14. Ouvrier RA, Goldsmith R. Phenobarbitone dosage in neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1982; 57: 653-7.
15. Van Den Broek MPH, Groenendaal F, Toet MC, Van Straaten HLM, Van Hasselt JGC, Huitema ADR, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:671e9.
16. Singh D, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Neonatal Med*. 2005;18:391–395.
17. Turhan AH, Atici A, Okuyaz C, Uysal S. Single enteral loading dose of phenobarbital for achieving its therapeutic serum levels in neonates. *Croat Med J* 2010; 51: 215-8.
18. Padden B, Scheer I, Brotschi B, Wohlrab G, Latal B, Bernet V. Does amplitude-integrated electroencephalogram background pattern correlate with cerebral injury in neonates with hypoxicischaemic encephalopathy? *J Paediatr Child Health*. 2015;51(2): 180-185.
19. Hellstrom-Westas L, Boylan G, Agren J. Systematic review of neonatal seizure management strategies provides guidance on anti-epileptic treatment. *Acta Paediatr* 2015;104:123e9.
20. Falsaperla R, Scalia B, Giugno A, Pavone P, Motta M, Caccamo M, Ruggieri M. Treating the symptom or treating the disease in neonatal seizures: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr*. 2021 Apr 7;47(1):85. doi: 10.1186/s13052-021-01027-2. PMID: 33827647; PMCID: PMC8028713.
21. Liu JF, Wu HW, Li ZG, Lu GZ, Yang X. EEGa monitoring analysis of lesion degree and long-term prognosis in newborns with HIE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul;20(13):2863-7. PMID: 27424986.
22. Gacio S. Amplitude-integrated electroencephalography for neonatal seizure detection. An electrophysiological point of view. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Feb;77(2):122-130. doi: 10.1590/0004-282X20180150. PMID: 30810597.
23. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, de Vries LS, Puthenveetil Vinayan K, Triki

CC, Wilmshurst JM, Yamamoto H, Zuberi SM. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 Mar;62(3):615-628. doi: 10.1111/epi.16815. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33522601

24. Samanta D. (2021). Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Neonatal Seizures. *Neuropediatrics*, 52(2), 73–83. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721702>[Indice](#)

Índice

[illegible]

ANEXO 2. Cronograma de actividades. [Índice](#)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES												
ACTIVIDAD												
	2022						2023					
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Revisión de protocolo de investigación	X	X	X									
Recolección de datos				X	X	X	X					
Análisis e interpretación de resultados								X	X			
Informe final										X	X	
Presentación de protocolo												X

