

Empleo de fenobarbital en la encefalopatía hipóxico isquémica del neonato: seguimiento neuropsicológico

José Antonio Carbajal Ugarte,* Eduardo Pastrana Huanaco**

RESUMEN

La duración del tratamiento con fenobarbital en los niños con encefalopatía hipóxica es tema de controversia; su empleo o interrupción se condiciona a los resultados de estudios de electroencefalograma y neuroimagenológicos.

Objetivo: Evaluar el desarrollo neuropsicológico de recién nacidos (RN) con diagnóstico de EHI, para valorar la utilidad del fenobarbital cuando se emplea éste en la fase aguda o por tiempo prolongado.

Material y métodos: Se trata de un estudio de casos y controles llevado a cabo en un periodo de dos años. Se incluyeron a RN con asfisia perinatal, que presentaron comportamiento neurológico anormal descrito por Sarnat-Sarnat; los niños se distribuyeron en dos grupos: el grupo A fue tratado con fenobarbital durante un año y el grupo B fue tratado con fenobarbital sólo en la fase aguda.

Resultados: La incidencia de EHI se presentó 10.4 x 1000 RN (n = 22), con una letalidad de 13.6% (n = 3). Se estudiaron 16 RN: el grupo A (n = 6) y grupo B (n = 10), los factores involucrados en la EHI, fueron: el trabajo de parto prematuro (25%), el sufrimiento fetal agudo (12.5%) y la ruptura prematura de membranas (12.5%). La evaluación neuropsicológica durante el periodo de estudio resultó normal; no hubo diferencias significativas en los dos grupos.

Conclusiones: El uso del fenobarbital como terapia profiláctica por tiempo prolongado parece no ser necesario.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxica isquémica, fenobarbital.

SUMMARY

The anticonvulsive most utilized in the neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is phenobarbital. Treatment duration a matter of controversy, in where the utilization of interruption this conditioned by studies of support as EEG and the neuroimage.

Objective: to evaluate the development neuropsychological with parametes clinical by Gesell and Fiorentino in newborn (NB) with diagnosis of HIE, employ in the acute phase or by long time of phenobarbital.

Material and methods: to try of a study of cases and control realized in a period of two years, included to NB with perinatal asphyxia, that presented abnormal behavior neurologyc by Sarnat-Sarnat. Patients were divided in two groups: group A treated with phenobarbital during a year, group B acute phase treatment.

Results: the incidence of HIE was presented 10.44 X 1,000 NB (n = 22), with a lethality of 13.63% (n = 3), included 16 NB, the factors of detected risk for HIE was the premature parturition (25%), fetal acute suffering (12.5%) and premature rupture of membrane (12.5%). The group A (n = 6) and group B (n = 10), the neuropsychological evaluation during period of study resulted normal, finding not meaningful differences in the groups.

Conclusions: the use of phenobarbital as prophylactic therapy by long time is not of utility in neonatal HIE.

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy, phenobarbital.

Las lesiones hipóxico isquémicas que acontecen en la etapa perinatal son responsables de manifestaciones neurológicas como retardo mental, crisis convulsivas, espasticidad, coreoatetosis y ataxia. Las lesiones neuropatológicas que se desarrollan como consecuencia de lesiones hipóxico-isquémicas, se presentan por varias enfermedades

neonatales. Frecuentemente se asocia a la asfisia perinatal, a crisis de apnea recurrente, a enfermedad respiratoria grave y a la isquémica por paro cardíaco o bradicardia grave asociada a asfisia perinatal, apnea, insuficiencia cardíaca y al colapso vascular que acompaña a la sepsis.^{1,2} La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) se presenta en 0.5% de los recién nacidos (RN) a término y en 9% en RN menores de 36 semanas de gestación; es causa de 20% de las muertes que ocurren en la etapa perinatal.³ Las lesiones histopatológicas cerebrales descritas son: la necrosis cortical focal o multifocal, la lesión cortical, la subcortical parasagital bilateral, la necrosis neuronal del hipocampo,

* Médico Pediatra, Adscrito al Hospital General de Zona No. 12 IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas, Michoacán.

** Coordinador Zonal de Investigación y Educación Médica IMSS. Cd. Lázaro Cárdenas, Michoacán.

la talámica y la de los ganglios basales.^{1,4,5} Estas lesiones se documentan por métodos no invasivos como el ultrasonido transfontanelar, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética.^{4,5}

A largo plazo, la EHI puede condicionar secuelas neurológicas irreversibles, como retraso psicomotor, trastornos de conducta y de aprendizaje, sordera, crisis convulsivas y parálisis cerebral.^{6,7} La frecuencia de las crisis convulsivas en niños con EHI va de 0.25% a 0.20%.⁸ La incidencia de EHI es de 14.6 x 1,000 RN vivos, con una letalidad del 8.5% y un índice de secuelas de 3.6%.⁹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que por año hay cuatro millones de RN que presentan asfixia, de los cuales 800,000 desarrollan secuelas neurológicas y un número similar fallecen como consecuencia de estos eventos.¹⁰ La principal causa de las crisis convulsivas neonatales es la EHI (67.3%) predominando las clónicas focales, multifocales y sutiles.¹¹⁻¹⁵

El tratamiento de la EHI está orientado en restaurar y mantener las funciones vitales, como la ventilación artificial, el control hemodinámico, el aporte hidroelectrolítico, el calórico y la homeotermia; el tratamiento específico es causa de polémicas entre médicos; el uso de fenobarbital se justifica por las consecuencias nocivas de las convulsiones, condicionadas éstas por aumento de la actividad metabólica del cerebro, el consumo excesivo de glucosa, de compuestos energéticos y la acumulación de lactato en las células nerviosas; su efecto benéfico es la reducción del metabolismo cerebral, la prevención de edema cerebral y la reducción de los radicales libres. La dosis de impregnación es de 20 mg/kg y la de sostén de 2.9 a 6 mg/kg/día, con lo que se alcanza una concentración terapéutica en el suero de 20 µg/mL (15 a 40 µg/mL), manteniéndose de cuatro a 21 días.^{13,16} Hay controversia en el uso del fenobarbital más allá de la fase aguda,¹⁷ aunque algunos recomiendan discontinuar el tratamiento cuando el examen neurológico, electroencefalográfico y tomográfico es normal.¹⁸

El propósito del presente estudio es valorar el desarrollo neuropsicológico^{19,20} durante el primer año de vida, en niños que experimentaron EHI neonatal y que fueron tratados con fenobarbital durante la fase aguda o por tiempo prolongado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles realizados por un periodo de dos años, de enero de 1996 a diciembre de 1997, en el Hospital General de Zona No. 12 IMSS. (Ciudad Lázaro Cárdenas, Michoacán).

Se incluyeron en el estudio a todos los RN con asfixia perinatal y estado neurológico anormal, clasificados de acuerdo a Sarnat-Sarnat, el cual señala tres estadios:¹

Estadio I (hiperalerta, hiperreflexia, midriasis, taquicardia), estadio II (letargo, hiporreflexia, miosis, bradicardia, crisis convulsivas, hipotonía, succión débil y reflejo de moro disminuido), estadio III (estupor, flacidez, pupilas medianamente pequeñas con pobre respuesta a la luz, hiporreflexia, hipotermia, ausencia de reflejo de moro y succión).

En todos los neonatos obtuvo la siguiente información: factores de riesgo materno, sexo, peso, Apgar, estadio neurológico por Sarnat-Sarnat y estudios complementarios que incluyeron: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, plaquetas, electrolitos y glucosa sérica.

Todos los pacientes fueron tratados con dosis de impregnación de fenobarbital a 20 mg/kg y de mantenimiento de 5 mg/kg/día, dividida en dos dosis a las 24 horas de edad, además del tratamiento convencional que incluye: el control hemodinámico, hidroelectrolítico, calórico y homeotérmico y el uso de antimicrobianos en caso de patología cuando hubo alguna infección agregada (no central).

Los RN se distribuyeron de manera aleatoria en dos grupos: el grupo A fue tratado con fenobarbital a dosis de mantenimiento durante un año, en forma consecutiva y el grupo B se trató con fenobarbital sólo durante la fase aguda. Se excluyeron del estudio a los pacientes con crisis convulsivas de etiología metabólica y/o infecciosa (central), con malformaciones del tubo neural y aquellos que no asistieron para su control en la consulta externa.

A todos se les siguió la consulta externa hasta cumplir un año de edad, siendo vistos a los 1, 4, 7, 10 y 12 meses de edad. A estas edades se les valoró en los siguientes aspectos:

1) Su desarrollo psicomotor de acuerdo a Gesell, valorando la evolución de las conductas motriz, personal social, adaptativa y del lenguaje.

2) Su maduración neurofisiológica conforme a los reflejos del sistema nervioso central sugeridos por Fiorentino, quien los valora a diferentes niveles: espinal (retracción flexora, extensión refleja, extensión cruzada); una reacción positiva después de los dos meses de edad indica retraso. A nivel del tallo cerebral (reflejo tónico asimétrico de cuello, simétrico de cuello, tónico laberíntico en decúbito supino, en decúbito prono, reacciones asociadas, reacción de apoyo positivo y negativo); una reacción positiva después de los seis meses indica retraso. A nivel de mesencéfalo (enderezamiento del cuello, del cuerpo, laberíntico, óptico y reacción anfibia); una reacción positiva es normal después de los seis meses. A nivel cortical (reacción de equilibrio: decúbito prono, supino, posición cuadrúpeda, sentado, hincado);

una reacción positiva es normal después de los seis meses.

3) Y, la presencia o ausencia de crisis convulsivas descritas por Volpe, en la siguiente variedad: sutiles, clónicas focales o multifocales, tónicas y mioclónicas.

Todos los niños fueron valorados, por la misma persona; al grupo de niños que fueron tratados por un año con fenobarbital se les ajustó el medicamento de acuerdo al peso y se discontinuó en caso de presentar datos clínicos de toxicidad. El hospital no cuenta con recursos materiales para medir la concentración del medicamento en la sangre. Para el análisis estadístico se empleó la prueba de t de «student» para muestras pareadas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 2107 recién nacidos vivos, de ellos 22 presentaron EHI, con una incidencia de 10.4/1000 y una letalidad de 13.6% (n = 3). Se incluyeron para estudio 19 RN con EHI, que cumplieron con los criterios establecidos: grupo A (n = 9) y grupo B (n = 10); se excluyeron tres del grupo A (tratado por un año) por no asistir a control médico.

Los factores de riesgo aparente implicados en el desarrollo de EHI fueron: idiopático (31.2%), trabajo de

parto prolongado (25.0%), sufrimiento fetal agudo (12.5%) y ruptura prematura de membranas (12.5%).

La edad promedio de la madre, el peso del niño al nacer, las semanas de edad gestacional (SEG), la calificación de Apgar y los estadios de Sarnat, se presentan en el *cuadro 1*.

Todos los RN presentaron apnea secundaria al nacer, por lo que fueron manejados de acuerdo a los criterios establecidos en el programa de reanimación cardiopulmonar neonatal (RCPN), aplicando los pasos del ABC de la RCPN,²¹ que incluye: establecer una vía aérea permeable (A), iniciar la respiración a través de estímulos, ventilación a presión positiva con bolsa-máscara o bolsa y tubo endotraqueal, oxígeno 80 a 100% (B) y mantener la circulación a través de masaje cardíaco y medicación (C).

El 10.52% (n = 2) requirió mantener la vía aérea permeable (A), 57.9% (n = 11) precisaron de ventilación con presión positiva con bolsa-máscara y oxígeno al 80-100% (B) y 31.6% (n = 6) intubación orotraqueal con ventilación con presión positiva con bolsa, oxígeno al 80-100%, masaje cardíaco y medicación (C). Tres de los pacientes que requirieron RCPN = C fallecieron poco después de nacer, por lo que fueron excluidos del estudio, el resto recuperaron su automatismo respiratorio, presentando mejoría en la frecuencia cardíaca (≥ 100 X')

Cuadro 1. Características generales del grupo de estudio.

No. casos	Factor riesgo	Edad materna (años)	Peso al nacer (g)	SEG	Apgar (1',5')	Estadio Sarnat
1	TPP	25	4600	42	3, 7	I
2	TPP	23	4200	41	7, 8	II (tónico-clónicas)
3	TPP	30	3605	40	4, 5	I
4	TPP	30	3925	41	8, 9	II (mioclónicas)
5	Idiopático	21	3400	39	5, 7	I
6	Idiopático	21	4050	41	1, 6	I
7	Idiopático	36	3700	39	5, 8	I
8	Idiopático	28	3050	39	5, 7	II (clónicas)
9	Idiopático	33	3150	39	6, 8	II (tónico-clónicas)
10	SFA	24	3000	38	4, 6	I
11	SFA	24	3800	41	6, 8	II (tónico-focal)
12	RPM	30	2350	34	2, 4	II (mioclónicas)
13	RPM	21	2700	38	4, 7	II (mioclónicas)
14	DCP	27	3000	39	5, 6	I
15	DCP	23	4575	43	5, 7	II (tónico-clónicas)
16	DPP	24	1500	29	3, 6	II (mioclónicas)
		26.25 \pm 4.5	3415 \pm 861	38.93 \pm 3.3	4.5 (1') 6.8 (5')	56.2% (II) 43.8% (I)

TPP: Trabajo de parto prolongado, SFA: Sufrimiento fetal agudo, SEG: Semanas de edad gestacional, RPM: Ruptura prematura de membranas, DCP: Desproporción cefalopélvica, DPP: Desprendimiento prematuro de placenta.

y la coloración de la piel, por lo que no fue necesario el uso de la ventilación mecánica.

Del comportamiento neurológico descrito por Sarnat-Sarnat, se presentó con mayor frecuencia el estadio II (56.25%), predominando las crisis convulsivas mioclónicas (44.4%), tónico clónicas (33.3%) y con menor frecuencia las tónico focales y clónicas (*Cuadro 1*). Las variables en estudio de los grupos resultó homogénea, en relación a la edad materna, peso, SEG, Apgar y estadio de Sarnat, al nacer (*Cuadro 2*). La evaluación psicológica descrita por Gesell y el desarrollo de los reflejos del sistema nervioso central por Fiorentino, no mostraron diferencias estadísticas significativas en ambos grupos, donde se observó un desarrollo neuropsicológico normal hasta el año de edad.

No se presentaron crisis convulsivas durante el primer año de vida, en los grupos de estudio, ni datos clínicos de toxicidad por barbitúricos en el grupo tratado durante un año.

parto. A pesar de que los médicos tienen una adecuada preparación en el proceso de reanimación cardiopulmonar neonatal, las defunciones se presentaron en las primeras dos horas, debido principalmente a la cronicidad o gravedad de la asfixia.

La asfixia perinatal que produce la encefalopatía hipóxico isquémica es la causa principal de convulsiones neonatales ya que origina de 30.0% a 67.3% de los casos, las variedades clínicas, descritas por Volpe, permiten una diferenciación práctica y fácil de aplicar y entender. La frecuencia de éstas difieren de un estudio a otro.¹¹⁻¹⁴ La mayor incidencia es de tipo clónico (82.0%), sutiles (66.0%) y con menor frecuencia tónicas (37.0%) y mioclónicas (20.0%).¹⁵ En este estudio, el estadio II de Sarnat-Sarnat se presentó en 56.2%, donde predominaron las crisis convulsivas mioclónicas (44.4%) y tónico clónicas (33.3%), presentándose dentro de las primeras 48 horas de vida.

Cuadro 2. Características de los grupos de estudio.

Grupo	No. casos	Edad materna (años)	Peso al nacer (g)	SEG	Estadio Sarnat
A	6	26.83 ± 5.6	3654 ± 816	39.5 ± 3.1	II (66.7%) I (33.3%)
B	10	25.9 ± 4.0	3272 ± 828	38.6 ± 3.6	II (50%) I (50%)

Grupo A: Tratados con fenobarbital durante un año, Grupo B: Tratados durante la fase aguda exclusivamente, SEG: Semanas de edad gestacional.

DISCUSIÓN

La incidencia y tasa de letalidad de la EHI neonatal se encuentran dentro de lo que se ha descrito en la literatura; se informa una incidencia entre 0.5% y 1.4% y una letalidad de 8.5% a 20%.^{3,9} En el presente estudio la incidencia fue de 10.4 x 1,000 RN, predominando en los niños a término en un 87.5% (n = 14), y con una letalidad del 13.6% (n = 3). Los principales factores involucrados en el desarrollo de la asfixia perinatal fueron desconocidos (idiopáticos), con una frecuencia de 31.3% y en segundo término el trabajo de parto prolongado, con 25.0%. Por esta causa es necesario hacer una valoración integral de las mujeres en trabajo de parto a su ingreso a los servicios de urgencias y tococirugía, a fin de reconocer oportunamente los factores que pudieran condicionar la hipoxia perinatal, de esta manera se podrían tomar decisiones inmediatas en la atención del

El tratamiento de la EHI está orientado a restaurar y mantener las funciones vitales, el tratamiento específico para las consecuencias nocivas de las crisis convulsivas, que son condicionadas por un incremento de la actividad metabólica del cerebro, es el fenobarbital; su efecto benéfico, como ya se mencionó, es la disminución del metabolismo cerebral, la prevención del edema cerebral y la reducción de radicales libres. En el presente estudio no hubo diferencias significativas en el desarrollo neuropsicológico durante los 12 meses de seguimiento, fuese que los niños recibieran el fenobarbital durante la fase aguda exclusivamente o por un año. En todos se observó un desarrollo psicomotriz y una maduración neurofisiológica normal. No presentaron crisis convulsivas durante el primer año de vida, pero es necesario estudiar los niños a otras edades, ya que se han informado secuelas tardías en 3.6%⁹ de los casos; estos trastornos se refieren a anomalías de conducta y aprendizaje, a sordera, y a epilepsia, entre otras.^{6,7}

En conclusión, todo RN con EHI, independiente del estadio clínico de Sarnat-Sarnat, debe recibir tratamiento con fenobarbital con dosis de impregnación de 20 mg/kg y a las 24 horas de mantenimiento a razón de 5 mg/kg/días, dividida en dos dosis; por la experiencia de esta investigación cabe sugerir que reciba el fenobarbital sólo durante la fase aguda ya que el desarrollo neuropsicológico de estos niños durante el primer año de vida ocurre dentro del margen de lo normal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33: 696-705.
2. Volpe JJ. Observing the infant in the early hours after asphyxia. In: Gluck L. editor: *Intrauterine asphyxia and the developing fetal brain*. Chicago, Yearbook Medical Publishers 1977: 262-283.
3. Snyder EY. Perinatal asphyxia. In: Cloherty JP, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 3a ed. Boston: Little, Brown Company 1991: 393-441.
4. Volpe JJ. *Neurology of the newborns*. 2a. ed Philadelphia; WB Saunders 1987: 209-279.
5. Osorno CL, Guillermo RJ, Pardío MJ, Echeverría EM. Encefalopatía hipóxico isquémica con lesiones gangliotálámicas selectivas. Presentación de un caso. *Rev Mex Pediatr* 1996; 63(4): 190-193.
6. Bennet A. The sequelae of hypoxic ischemic encephalopathy. *Seminars in Perinatology* 1987; 11(2): 180-190.
7. Hernández AJ, Bellesteros TA, Cortés GG. Seguimiento a un año de recién nacidos a término con asfixia perinatal grave. Evaluación de factores perinatales posiblemente relacionados con secuelas neurológicas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53(1): 17-20.
8. Kawakami T, Yoda H, Shima Y, Akamatsu H. Incidence and causes of neonatal seizures in the last 10 years (1981-1990). *No-To-Hattatsu* 1992; 24(6): 525-529.
9. González Ch, Lima DG, Posada OG y col. Aspectos epidemiológicos de la encefalopatía hipóxico isquémica. *Bol Med Hosp Mex* 1985; 42(9): 541-550.
10. Banm JD. Birth risks. Nestlé Nutrition Workshop series 1993; 31: 1-24.
11. Volpe JJ. Neonatal seizures: Current concepts and revised classification. *Pediatric* 1989; 84(3): 422-428.
12. Bodensteiner JB. The clasification of childhood seizures in epilepsy syndromes. *Neurol Clin* 1990; 8(3): 619-632.
13. Gherpelli JL, Cruz AM, Tsanaclis LM et al. Phenobarbital in newborns with neonatal seizures. A study of plasma levels after intravenous administration. *Brain Dev* 1993; 15(4): 258-262.
14. Saunder M, Bernes MD, Allen M, Kaplan MD. Evolución de las convulsiones neonatales. *Clin Pediat Nort* 1994; 5: 1071-1104.
15. Alva ME, Rivera RS, Serrano del Razo S, Aguilar GA. Frecuencia de crisis epilépticas neonatales. *Rev Med IMSS (Mex)* 1996; 34(2): 161-164.
16. Alonso GA, Ortega VL, Santos BD et al. Dosage programming of phenobarbital in neonatal seizures. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18(4): 267-270.
17. Massingale TW, Buttross S. Survey of treatment practices for neonatal seizures. *J Perinatol* 1993; 13(2): 107-110.
18. Gherpelli JL, Paz JA, Leone CR et al. Seizures recurrence in infants with neonatal convulsions. A follow-up study. *Arg Neuropsiquiatr* 1992; 50(1): 31-36.
19. Fiorentino MP. *Métodos de examen de reflejos para evaluar el desarrollo del sistema nervioso central*. 1a. ed Prensa Médica 1987.
20. Enciclopedia de la psicología del desarrollo del niño. Distintas etapas del desarrollo. ed Océano 1982; 1: 49-236.
21. American Heart Association-American Academy of Pediatrics. Programa de reanimación neonatal. León Charmeides and resuscitation steering committee. Millwood, Virginia, 1991.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Carbajal Ugarte
Instituto Mexicano del Seguro Social
A. Lázaro Cárdenas/Río Balsas. S/N.
Cd. Lázaro Cárdenas, Michoacán. C.P.
60950. México.
Tel. 01 753 2 04 33 y 01 753 2 09 00 ext.
127.

Hidrocele en el feto.

Los autores comunican la frecuencia, hasta ahora no informada, de hidrocele en el feto detectada por ultrasonidos. De 123 fetos estudiados, 19 tenían hidrocele en el tercer trimestre; de éstos, 14 fueron normales a posteriori, uno sufrió un hidrocele persistente y de los cuatro restantes no se pudo hacer el seguimiento. La conclusión de los autores es que el hidrocele es, generalmente, un hallazgo fisiológico que suele resolverse espontáneamente. (DH Pretorius y cols., *Ultrasound Med* 1998; 17: 49-52.) Repro-ducido de MTA-Pediatría Vol. XIX, No. 3, 1998.