
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON UNA MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTICONVULSIVANTE DE PRIMERA LÍNEA EN CRISIS NEONATALES

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN LA FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA

Natalia Penagos Vargas¹, Edwin Forero Sánchez², Oscar Espitia Segura³

RESUMEN

Objetivo: Describir los factores de riesgo asociados con mala respuesta a fenobarbital como primera línea de tratamiento en crisis neonatales en Fundación Hospital de la Misericordia. **Métodos:** Estudio de casos y controles. Fueron incluidos pacientes menores de 44 semanas de edad concepcional con diagnóstico de crisis neonatales tratados con fenobarbital. Controles (n=35) fueron los pacientes con adecuada respuesta a fenobarbital. Casos (n=20) fueron aquellos sin respuesta a fenobarbital y que requirieron un segundo anticonvulsivante. **Resultados:** Se identificaron como factores de riesgo: Más de un tipo de crisis (OR11,625 IC95%2,946–45,877;p<0,001), latencia de inicio de fenobarbital mayor de 12 horas (OR9,917 IC95%2,205–44,607;p=0,001), presencia de crisis sutiles (OR5,167 IC95%1,309–20,39;p=0,014) o tónicas (OR3,271 IC95%1,042–10,278;p=0,039) y crisis mayores a 5 minutos de duración (OR2,824 IC95%1,927–4,137;p=0,026). Los antecedentes perinatales que se identificaron como factores de riesgo fueron: Apgar bajo al minuto 10 (OR7,071 IC95%1,269–39,415;p=0,014), infección materna intraparto (OR2,944 IC95%2,023–4,286;p=0,05) y choque neonatal (OR5,063 IC95%1,536–16,687;p=0,006). Había aumento de riesgo con la presencia de más de 6 antecedentes del parto o la adaptación (OR3,188 IC95%2,124–4,78;p=0,006) o más de 5 antecedentes postnatales (OR3,56 IC95%1,123–11,285;p=0,028). La alteración hidroelectrolítica fue el único hallazgo paraclínico identificado como factor de riesgo (OR 3,04 IC95% 0,974 - 11,934; p=0,05). **Conclusión:** Existen antecedentes perinatales, características clínicas de las crisis y hallazgos paraclínicos que se comportan como factores de riesgo de mala respuesta a primera línea de tratamiento en crisis neonatales. La identificación temprana de los pacientes en riesgo puede anticipar la necesidad de tratamiento adicional para prevenir las complicaciones asociadas a esta entidad.

Palabras clave: Crisis neonatales, fenobarbital, factores de riesgo neonatales

¹ MD. Residente IV de Neuropediatría. Universidad Nacional de Colombia, Fundación Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

² MD. Residente IV Neuropediatría, Universidad Militar Nueva Granada

³ MD. Neuropediatra, Universidad Nacional de Colombia

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH A POOR RESPONSE TO FIRST-LINE TREATMENT IN NEONATAL SEIZURES A CASE-CONTROL STUDY DONE AT MERCY FOUNDATION HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To describe risk factors associated with poor response to phenobarbital as first-line anticonvulsant treatment in neonatal seizures at Mercy Hospital Foundation (Bogotá, Colombia). **Methods:** Case-Control Study. We included patients younger than 44 weeks of conceptional age with neonatal seizures treated with phenobarbital. Controls (n=35) were patients with adequate response to phenobarbital. Cases (n=20) were those without response, which required a second-line anticonvulsant. **Results:** Seizure-related risk factors were: More than one seizure semiology (OR11,625 CI95%2,946–45,877;p<0,001), latency to phenobarbital startup greater than 12 hours (OR9,917 CI95%2,205–44,607;p=0,001), subtle (OR5,167 CI95%1,309–20,39;p=0,014) or tonic seizures (OR3,271 CI95%1,042–10,278;p=0,039), seizures longer than 5 minutes (OR2,824 CI95%1,927–4,137;p=0,026). In perinatal history, the antecedents associated with an increase in risk were: low 10th minute Apgar score (OR7,071 IC95%1,269–39,415;p=0,014), maternal intrapartum infection (OR2,944 IC95%2,023–4,286;p=0,05), neonatal shock (OR5,063 CI95%1,536–16,687;p=0,006). There was a higher risk with more than 6 antecedents at birth/adaptation (OR3,188 IC95%2,124–4,78;p=0,006) or more than 5 postnatal antecedents (OR3,56 IC95%1,123–11,285;p=0,028). Abnormal electrolytes was the only finding at diagnostic tests identified as risk factor (OR 3,04 CI95% 0,974 - 11,934; p=0,05). **Conclusion:** There are perinatal antecedents, seizure features and diagnostic tests findings that behave as risk factors for therapeutic failure with phenobarbital as first-line anticonvulsant treatment in neonatal seizures. Early identification of patients at risk of poor response can anticipate the need for additional treatment to prevent complications associated with recurrent seizures.

Key words: Neonatal seizures, phenobarbital, neonatal risk factors

INTRODUCCIÓN

Uno de los periodos de mayor riesgo para la presentación de crisis epilépticas, es el neonatal, encontrándose una incidencia de 0,5 – 1,4% en los recién nacidos a término y de 20,2 – 25% de los recién nacidos pretérmino. Su importancia radica en el hecho de que las crisis son el signo clínico más importante de encefalopatía neonatal, y son un factor de riesgo para el desenlace fatal y para la presencia de secuelas neurológicas subsecuentes

(1–4). Existe debate sobre la magnitud deletérea de las crisis en el periodo neonatal, aunque está bien demostrada en varios modelos experimentales (5,6). Aunque el determinante más importante del pronóstico es la etiología, varios estudios han identificado múltiples factores pronósticos derivados de las características de las crisis, incluyendo la respuesta al tratamiento (5,7–9).

El tratamiento de las crisis neonatales implica la detección y manejo de causas corregibles (hi-

poglicemia, trastornos electrolíticos, neuroinfección) y el uso de antiepilépticos. Aunque las crisis neonatales son frecuentes, existen pocos estudios clínicos controlados que evalúen los beneficios de los fármacos antiepilépticos en esta condición. La práctica clínica actual recomienda el uso de fenobarbital como primera línea de manejo en las crisis neonatales. La segunda línea de manejo más aceptada es la fenitoina o su derivado, fosfenitoina. No existe consenso en cuanto al uso de otras medicaciones, pero el uso de benzodiazepinas y de lidocaina es aceptado como tratamiento farmacológico de segunda/tercera línea (10–15). Medicamentos nuevos como el levetiracetam y el topiramato, si bien no están aprobados para este uso, están siendo estudiados y han ganado aceptación en los últimos años dentro del tratamiento de las crisis neonatales (4,11,16–23).

A pesar de la aparente claridad en el protocolo de tratamiento de las crisis neonatales, este es aún un tema de controversia en la neurología neonatal. Las opciones terapéuticas son pocas y los resultados en cuanto a control de crisis son desalentadores (24). El estudio de Painter et al, que compara Fenobarbital con Fenitoina, mostró que 43% de los pacientes respondieron a fenobarbital y 45% a Fenitoina cuando estos se usaron como primera línea de manejo (25). Otro estudio, realizado por Boylan et al, evaluó la efectividad del tratamiento usando video electroencefalograma continuo. En este estudio se encontró control de crisis en 50% de los pacientes en quienes se usó fenobarbital como primera línea de tratamiento (26).

Siempre que los recién nacidos con crisis neonatales que responden al fenobarbital como primera línea de manejo tienen mejor pronóstico neurológico que aquellos que presentan crisis refractarias y requieren más medicamentos para el control de las crisis (1,2,13), consideramos que la

identificación temprana de pacientes en riesgo de no responder a este tratamiento puede permitir una aproximación e intervención más eficaz y temprana en este grupo, lo que podría reducir la morbilidad en este escenario clínico.

Se propone en el presente estudio determinar los posibles factores de riesgo asociados con una pobre respuesta al tratamiento antiepiléptico de primera línea en las crisis neonatales. Además, como objetivo secundario, se describirán las características clínicas de los recién nacidos con crisis neonatales en nuestra institución y la experiencia con su estudio y tratamiento. No sobra anotar que la temática no se agota, por el contrario, este estudio busca finalmente aportar información útil para posteriores análisis en el manejo de las crisis neonatales.

MÉTODOS

El presente es un estudio de casos y controles. El estudio se llevó a cabo en la Fundación Hospital de la Misericordia, que cuenta en el área de cuidado crítico neonatal con 27 camas (12 unidades intensivas y 15 unidades intermedias) y en el área de cuidado intermedio/básico neonatal con otras 27 camas (17 incubadoras y 10 cunas). Esta institución es un centro de referencia de alta complejidad de atención pediátrica y neonatal de cobertura nacional. El comité de ética de la institución analizó el protocolo del estudio y autorizó su ejecución.

El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa informático Epi Info® elaborado y difundido de forma gratuita por la OMS, asumiendo un error tipo I de 0,05 y un error tipo II de 0,2. Se realizó el cálculo con base en los datos aportados por Painter et al sobre la influencia de la severidad de las crisis en la respuesta al tratamiento. En dicho estudio se encontró un patrón de crisis severo

en 37,5% de los pacientes que no respondieron al tratamiento, mientras que solo se presentó en 2,8% de los pacientes con respuesta completa a la primera línea de manejo (10). El tamaño mínimo de muestra calculado por método de Fleiss con corrección de continuidad fue de 18 casos y 35 controles para una relación 1:2.

Fueron incluidos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios:

- Pacientes menores de 44 semanas de edad concepcional, con diagnóstico de crisis neonatales tratadas farmacológicamente de acuerdo al protocolo usado en la institución.
- Pacientes atendidos entre enero de 2008 y junio de 2012 en la Fundación hospital de la Misericordia.

Se revisaron 1913 historias clínicas correspondientes a neonatos atendidos en la institución en este periodo de tiempo, identificados mediante los registros hospitalarios. Se consideró controles a aquellos pacientes con adecuada respuesta a la primera línea de tratamiento, entendida esta como resolución de crisis en los siguientes 30 minutos de inicio de la medicación y ausencia de recurrencia de las mismas en las siguientes 24 horas de iniciado el tratamiento. Se consideró casos a los pacientes con mala respuesta a la primera línea de tratamiento y que requirieron una segunda línea de manejo. Se recolectaron en total 20 casos y 35 controles, permitiendo completar la muestra mínima para el análisis.

Se analizó el efecto de las variables demográfica, variables en relación con las características clínicas de las crisis, variables clínicas del recién nacido, antecedentes prenatales, antecedentes del parto o la adaptación y antecedentes postnatales del paciente. Se documentaron además las característi-

cas del tratamiento, el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes. La información se obtuvo por revisión manual de las historias clínicas y se almacenó en una base de datos con plataforma Excel.

Tras la tabulación, los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 17.0®. Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para resumir las variables de tipo numérico. Para las variables categóricas se describen tablas de frecuencias y porcentajes absolutos y válidos. Se realizaron tablas de contingencia para cruzar la información de los hallazgos clínicos con la información de las intervenciones clínicas. La asociación se evaluó por medio de la prueba ji al cuadrado o de la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplieran los supuestos para emplear la prueba ji al cuadrado. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p estaba por debajo de 0,05. Se realizó un análisis multivariado por regresión logística para establecer asociaciones y descartar posibles factores de confusión.

RESULTADOS

Se recolectaron 35 controles y 20 casos (Figura 1). 46 pacientes (83,6%) se encontraban hospitalizados en unidades de cuidado crítico. De la totalidad de la muestra, 33 recién nacidos (60%) eran varones. 34 pacientes (61,8%) eran de origen urbano. En cuanto a los datos del nacimiento, la edad gestacional media al nacimiento fue de 36,8 semanas (26-41 semanas, Desviación Típica [DT] 3,95). El peso promedio al nacimiento fue de 2581 gramos (700-3370 gramos, DT 736). La edad de la madre al momento del nacimiento fue en promedio de 25,8 años (15-41 años, DT 7,2). La edad cronológica media al momento del diagnóstico de crisis fue de 9,6 días (232 horas) (1 hora-83 días, DT 15,7), siendo la edad media corregida de inicio de crisis de 38,2 semanas (26,2-43,8 semanas, DT

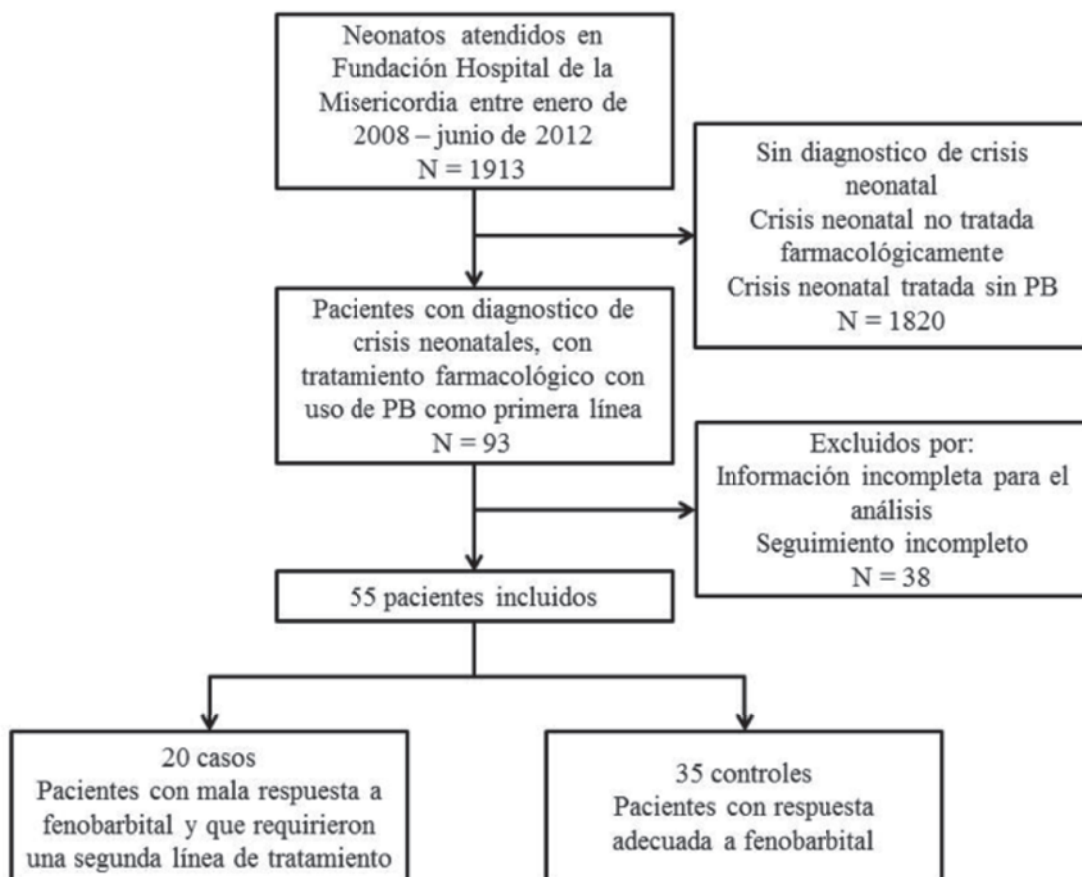


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los casos y controles

3,88). Al comparar los grupos no hubo diferencia significativa entre los dos grupos en las variables demográficas, aunque solo hubo pacientes pretérmino extremo (26 – 30,9 sem) en el grupo control (N=5, 14,3%) (Tabla 1).

En cuanto a las características de las crisis, el tipo de crisis más frecuente fue la clónica (N=40; 72,7%), seguido de la tónica (N=22; 40%) y la sutil (N=12; 21,8%). La mayoría de las crisis fueron focales (N=36; 65,45%) o multifocales (N=14; 25,4%). Solo un paciente presentó crisis mioclónicas (Figura 2). La duración promedio de las crisis fue de 2,25 minutos (20 segundos – 10 minutos,

DT 2,34) y el promedio de crisis por día antes del inicio de la primera línea de tratamiento fue de 2,67 crisis (1-20 crisis, DT 3,13). Se encontró un riesgo aumentado de mala respuesta a la primera línea de tratamiento en los pacientes con más de un tipo semiológico de crisis (OR 11,625 IC95% 2,946 – 45,877; $p < 0,001$), en presencia de crisis sutiles (OR 5,167 IC95% 1,309 – 20,39; $p = 0,014$) o tónicas (OR 3,75 IC95% 1,18 – 11,92; $p = 0,022$), en pacientes con un mayor número de crisis documentadas por día antes del inicio del fenobarbital (OR 3,36 IC95% 1,1 – 4,33; $p = 0,001$) y con crisis de más de 5 minutos de duración (OR 2,824 IC95% 1,927 – 4,137; $p = 0,026$) (Tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas de los grupos

CARACTERÍSTICA	CASOS n = 20 n (%) o Media (rango)	CONTROLES n = 35 n (%) o Media (rango)	VALOR DE p
Sexo (Masculino)	10 (50%)	23 (65,7%)	0,25
Edad gestacional al nacimiento (Semanas)	38,2(33,5-41)	36,1(26-40,5)	0,052
24—30,9 semanas	0	5 (14,3%)	0,076
31—34,9 semanas	3 (15%)	4 (11,4%)	0,702
35—36,9 semanas	1 (5%)	3 (8,6%)	0,624
37—42 semanas	16 (80%)	23 (65,7%)	0,186
Edad concepcional al momento de diagnóstico de crisis (Semanas)	40,6(35,1-43,3)	40,1(28,7-43,9)	
24—30,9 semanas	0	4 (11,4%)	0,53
31—34,9 semanas	2 (10%)	3 (8,6%)	
35—36,9 semanas	0	4 (11,4%)	
37—42 semanas	16 (80%)	20 (57,1%)	
>42 semanas	1 (5%)	4 (11,4%)	
Crecimiento intrauterino			
Apropiado para la edad gestacional	14 (70%)	26 (74,2%)	0,34
Pequeño para la edad gestacional	6 (30%)	6 (17,1%)	
Sin dato	0	3 (8,6%)	
Edad Materna (Años)	27,4 (15-41)	24,9 (16-41)	0,22
Edad paterna (Años)	30,3 (17-62)	28,37 (17-45)	0,56
Peso al nacimiento (g)	2714(1695-3520)	2498(700-3770)	0,3
Talla al nacimiento (cm)	48,8 (40-54)	46,7 (30-53)	0,24

Tabla 2. Características de las crisis en casos y controles

CARACTERÍSTICA	CASOS n (%) o media (rango)	CONTROLES n (%) o media (rango)	OR (CI95%)	VALOR DE p
Tipo de crisis				
Sutil	8 (40%)	4 (11,4%)	5,16 (1,3-20,39)	0,014
Clónica	16 (80%)	24 (68,5%)	1,83 (0,49-6,77)	0,36
Tónica	12 (60%)	10 (28,6%)	3,75 (1,18-11,92)	0,022
Mioclónica	1 (5%)	0	2,84 (1,97-4,082)	0,182
Número de crisis por día	4,4 crisis (1-20, DT 4,68)	1,69 (1-4, DT 0,79)	3,36 (1,1-4,33)	0,001
Más de un tipo de crisis durante la evolución	12 (60%)	4 (11,4%)	11,62(2,95-45,8)	<0,001
Duración de las crisis	2,96 min (20 seg-10 min, DT 3,22)	1,8 min (20 seg-5 min, DT 1,42)	1,75 (0,69-2,47)	0,086
Crisis de más de 5 minutos de duración	3 (15%)	0	2,824(1,93-4,14)	0,026

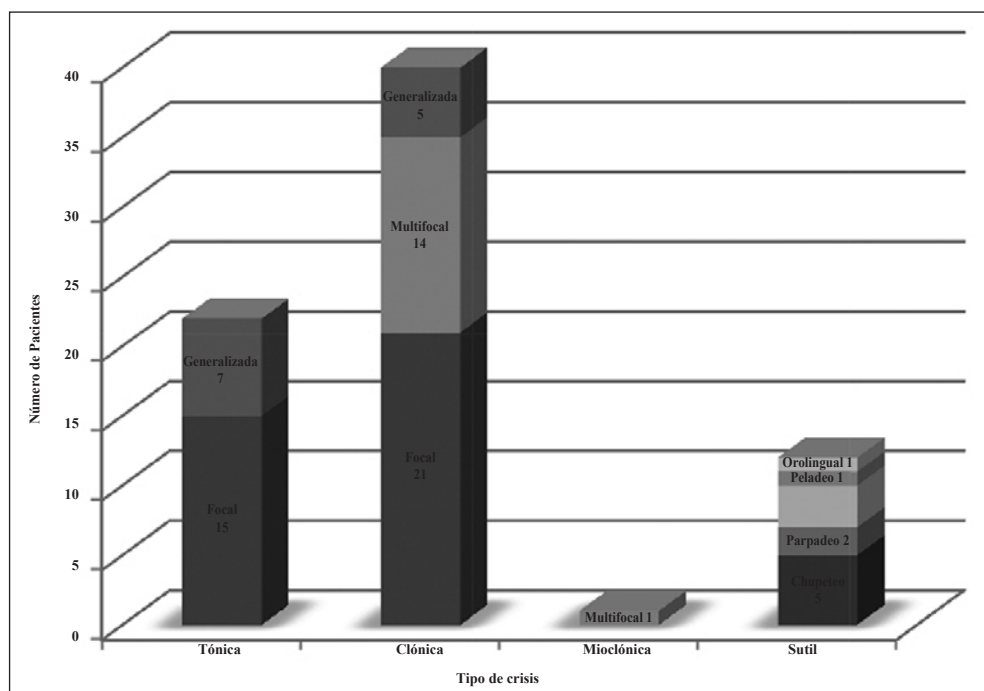


Figura 2. Tipos de crisis documentados clínicamente en los pacientes. Se incluyen casos y controles.

La etiología más frecuente de las crisis fue la encefalopatía hipoxicoisquémica (N=22; 40%) seguida de ACV isquémico o hemorrágico (N=6; 10,9%). En 9,1% de los pacientes no se pudo determinar la causa de las crisis. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la respuesta a tratamiento y la etiología de las crisis (Tabla 3).

Se evaluó el efecto de los antecedentes prenatales, del parto y la adaptación y postnatales en la respuesta al fenobarbital. En cuanto a los antecedentes prenatales, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de algún antecedente y la respuesta al tratamiento (Tabla 4). Sin embargo, hubo una tendencia estadísticamente no significativa a aumento del riesgo con la exposición a tóxicos (Marihuana, cigarrillo, alcohol) (OR 2,842 IC95% 1,979 – 4,082; p=0,182) y cuando había diagnóstico ecográfico de RCIU (OR 2,25 IC95% 1,133 – 4,469; p=0,095). En los factores de riesgo asociados al parto y a la adap-

tación, se encontró una relación estadísticamente significativa con la presencia de un Apgar bajo (puntaje de 6 o menos) al minuto 10 (OR 7,071 IC95% 1,269 – 39,415; p=0,014) y con la presencia de infección o fiebre materna intraparto (OR 2,944 IC95% 2,023 – 4,286; p=0,05). El antecedente de parto catastrófico (abruptio placentae, prolapso de cordón) (OR 2,842 IC95% 1,979 – 4,082; p=0,182) y la distocia de presentación (OR 2,25 IC95% 1,13-4,469; p=0,095) se comportaron como factores de riesgo pero no se encontró significancia estadística en esta asociación (Tabla 5). En los antecedentes postnatales, se encontró asociación estadísticamente significativa con la presencia de choque (de cualquier causa) (OR 5,063 IC95% 1,536 – 16,687; p=0,006) (Tabla 6).

En cuanto a las características clínicas de los neonatos, el peso promedio fue 3081 g (900-4500g, DT 773,2), la talla promedio fue 50 cm (34-57 cm, DT 4,49) y el perímetro cefálico promedio fue

34,3 cm (24-40,5 cm, DT 2,86), sin que hubieran diferencias significativas entre los dos grupos. El examen general fue anormal en 11 casos y en 18 controles (55% vs 51,4%, $p=0,0799$), con hallazgos en relación con las patologías concurrentes de los pacientes y algunos rasgos dismórficos aislados. El examen neurológico fue anormal en 18 casos y en 24 controles (90% vs 68,6%, $p=0,072$), siendo

el hallazgo más frecuente la encefalopatía (N=27; 49,1%) seguida por la hipotonía (N=13; 23,6%). Solo 6 pacientes (10,9%) presentaban microcefalia. El único hallazgo al examen neurológico que se asoció con un riesgo mayor de no respuesta a fenobarbital fue la encefalopatía, que se presentó en 75% de los casos (N=15) frente a un 34,4% de los controles (N=12) (OR 5,75 IC95% 1,68 – 19,66; $p=0,04$).

Tabla 3. Etiologías documentadas en casos y controles

ETIOLOGÍA	CASOS n = 20 n(%)	CONTROLES n = 35 n(%)	OR (CI95%)	VALOR DE p
No encontrada	2 (10%)	3 (8,6%)	-	0,859
Idiopática	3 (15%)	2 (5,7%)	2,9 (0,44-19,12)	0,249
Encefalopatía Hipóxico Isquémica	9 (45%)	15 (42,9%)	1,09(0,36-3,298)	0,877
ACV Isquémico	1 (5%)	3 (8,6%)	0,56(0,054-5,79)	0,624
Malformación del desarrollo cerebral	2 (10%)	2 (5,7%)	1,83(0,24-14,13)	0,556
ACV hemorrágico	1 (5%)	1 (2,9%)	1,78(0,106-30,2)	0,683
Hipocalcemia	2 (10%)	0	3,77(0,32-44,55)	0,262
Neuroinfección	0	5 (14,3%)	0,135 (0,007-2,6)	0,183

Tabla 4. Antecedentes prenatales en casos y controles

ANTECEDENTE	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	OR (CI95%)	VALOR DE p
Antecedente familiar de crisis neonatales	0	0	-	-
Antecedente familiar de epilepsia	3 (15%)	6 (17,1%)	0,92 (0,332-2,44)	0,83
Exposición materna a tóxicos	1 (5%)	0	2,84 (1,97-4,08)	0,18
Amenaza de aborto o de parto pretérmino	3 (15%)	10 (28%)	0,57 (0,19-1,624)	0,25
Infección en la gestación	5 (25%)	12 (34%)	0,745 (0,32-1,71)	0,473
Hipertensión inducida por el embarazo	2 (10%)	6 (17,1%)	0,65 (1,18-2,28)	0,47
Síndrome HELLP	1 (5%)	2 (5,7%)	0,91 (0,177-4,7)	0,911
Diabetes gestacional	1 (5%)	3 (8,6%)	0,67 (0,12-3,802)	0,624
STORCH	2 (10%)	2 (5,7%)	1,41 (0,497-4,04)	0,556
Anormalidades placentarias	2 (10%)	1 (2,9%)	1,92 (0,796-4,65)	0,26
Enfermedad materna previa	5 (25%)	6 (17,1%)	1,33 (0,61-2,87)	0,48
Antecedente de abortos	3 (15%)	5 (9,1%)	1,03 (0,392-2,74)	0,942
Ecografía obstétrica anormal	6 (30%)	5 (14,3%)	1,71 (0,85-3,42)	0,161
Pobre control prenatal	6 (30%)	5 (14,3%)	1,71 (0,85-3,42)	0,161
Restricción del crecimiento intrauterino en ecografía obstétrica	3 (15%)	1 (2,9%)	2,25 (1,133-4,469)	0,095

Tabla 5. Antecedentes del parto y la adaptación en casos y controles

ANTECEDENTE	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	OR (CI95%)	VALOR DE p
Sufrimiento fetal agudo	6 (30%)	7 (20%)	1,38 (0,67-2,863)	0,401
Inducción del trabajo de parto	3 (15%)	5 (14,3%)	1,03 (0,392-2,74)	0,942
Parto instrumentado	3 (15%)	2 (5,7%)	1,76 (0,78-3,98)	0,249
Cesárea	9 (45%)	13 (37,1%)	1,22 (0,612-2,46)	0,567
Ruptura prematura de membranas	1 (5%)	6 (17,1%)	0,36 (0,057-2,29)	0,194
Parto catastrófico (abruptio placentae, prolapso de cordón)	1 (5%)	0	2,842 (1,98-4,08)	0,182
Distocia de presentación	3 (15%)	1 (2,9%)	2,25 (1,13-4,469)	0,095
Apgar bajo al minuto 1	9 (45%)	12 (34,3%)	1,32 (0,66-2,649)	0,431
Apgar bajo al minuto 5	5 (25%)	7 (20%)	1,19 (0,545-2,62)	0,666
Apgar bajo al minuto 10	6 (30%)	2 (5,7%)	7,071 (1,269-39,415)	0,014
Adaptación neonatal conducida/inducida	6 (30%)	14 (40%)	0,75 (0,343-1,641)	0,458
Fiebre o infección materna intraparto	2 (10%)	0	2,944 (2,02-4,28)	0,05
Trauma obstétrico	0	0	-	-
Requerimiento de maduración pulmonar	1 (5%)	2 (5,7%)	0,868 (0,074-10,2)	0,911

Tabla 6. Antecedentes postnatales de casos y controles

ANTECEDENTE	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	OR (CI95%)	VALOR DE p
Intubación orotraqueal	12 (60%)	15 (42,9%)	1,556 (0,756-3,2)	0,221
Hipoxia	6 (30%)	6 (17%)	1,536 (0,75-3,12)	0,267
Encefalopatía Hipóxico isquémica	9 (45%)	15 (42,9%)	1,057 (0,52-2,13)	0,877
Síndrome de dificultad respiratoria	11 (55%)	23 (65,7%)	0,755 (0,378-1,5)	0,431
Aspiración de meconio	2 (10%)	3 (8,6%)	1,11 (0,357-3,45)	0,859
Hipoglicemia	6 (30%)	11 (31,4%)	0,958 (0,44-2,06)	0,912
Ictericia	8 (40%)	13 (37,1%)	1,079 (0,53-2,19)	0,834
Infección o sepsis	14 (70%)	31 (88,6%)	0,519 (0,26-1,01)	0,086
Enterocolitis necrotizante	1 (5%)	4 (11,4%)	0,526 (0,08-3,14)	0,425
Malformaciones congénitas	3 (15%)	4 (11,4%)	1,21 (0,47-3,08)	0,702
Intervenciones quirúrgicas	9 (45%)	11 (31,4%)	1,432 (0,72-2,85)	0,314
Paro cardiorrespiratorio	4 (20%)	10 (28%)	0,732 (0,29-1,82)	0,483
Choque	12 (60%)	8 (22,9%)	5,063 (1,536-16,687)	0,006
Anemia	11 (55%)	17 (48,6%)	1,179 (0,58-2,38)	0,646
Enfermedad hemorrágica neonatal	2 (10%)	2 (5,7%)	0,526 (0,88-3,14)	0,556
Ductus arterioso persistente	2 (10%)	7 (20%)	0,568 (0,16-2,03)	0,335

Se evaluó el efecto de los resultados de los estudios de ecografía transfontanelar, tomografía craneal, resonancia cerebral, electroencefalograma prolongado, punción lumbar, electrolitos séricos, glicemia central, proteínas séricas y estudios metabólicos. La anomalía en los electrolitos fue el único hallazgo que se comportó como un factor de riesgo de pobre respuesta a primera línea de manejo (OR 3,04 IC95% 0,974 – 11,934; p=0,05) (Tabla 7).

En cuanto al tratamiento, no hubo diferencia significativa en la respuesta a primera línea de

tratamiento con la dosis de impregnación de fenobarbital o con la dosis de mantenimiento usada. La dosis media de impregnación usada fue 17,8 mg/kg (12 - 22 mg/kg) y la dosis media de mantenimiento fue 5,96 mg/kg/día (4,4 - 11 mg/kg/día). Los niveles séricos promedio fueron de 25,7 mcg/mL (13,5 - 41,4 mcg/mL), sin diferencia significativa entre los grupos. El único factor relacionado con el tratamiento de primera línea que aumentó el riesgo de mala respuesta, fue una latencia de inicio del Fenobarbital mayor a 12 horas desde el inicio de las crisis (OR 9,917 IC95% 2,205 – 44,607; p=0,001).

Tabla 7. Paraclínicos realizados durante el proceso diagnóstico de las crisis neonatales en casos y controles.

ESTUDIO	CASOS n (%)	CONTROLES n (%)	OR (CI95%)	VALOR DE p
Ultrasonografía transfontanelar				
Realizado	14/20	22/35		
Anormal	7 (50%)	12 (45,5%)	0,895 (0,39-2,03)	0,79
Tomografía de cráneo				
Realizado	13/20	18/35		
Anormal	8 (61,5%)	14 (77,8%)	0,655 (0,29-1,46)	0,326
Resonancia cerebral				
Realizado	14/20	19/35		
Anormal	10 (71,4%)	12 (63,2%)	1,25 (0,505-3,09)	0,618
EEG de una hora				
Realizado	15/20	20/35		
Anormal	8 (53,3%)	6 (30%)	1,714 (0,8-3,65)	0,163
Punción lumbar				
Realizado	7/20	13/35		
Anormal	0	5 (38,5%)	0,1 (0,005-2,191)	0,145
Electrolitos séricos				
Realizado	20/20	31/35		
Anormal	9 (45%)	6 (19,4%)	3,04 (0,974-11,934)	0,05
Glicemia central				
Realizado	20/20	32/35		
Anormal	2 (10%)	8 (25%)	0,467 (0,13-1,69)	0,182
Proteínas				
Realizado	8/20	14/35		
Anormal	4 (50%)	9 (64,3%)	0,692 (0,23-2,06)	0,512
Estudios metabólicos				
Realizado	7/20	8/35		
Anormal	0	0	-	-

Se presentaron efectos adversos en 3 pacientes (15%) en el grupo de casos, dos de ellos por Fenitoina (Encefalopatía, Arritmia con paro cardiorrespiratorio) y uno con fenobarbital (Encefalopatía). En el grupo de casos, los medicamentos usados como segunda línea de tratamiento fueron el Clonazepam (N=9; 45%), la Fenitoina (N=6, 30%) y el Midazolam (N=5; 25%) (Figura 3). 10 pacientes (50%) no respondieron a este tratamiento. Uno de ellos falleció y se administró un tercer medicamento a 9. Los medicamentos de tercera línea usados fueron Clonazepam (N=4; 44,4%), Fenitoina (N=3; 33,3) y Midazolam (N=2; 22,22%) (Figura 4). De estos, 4 pacientes (44,4%) no respondieron. 2 de ellos fallecieron y a 2 se les administró una cuarta medicación: Clonazepam en un caso y Valproato de sodio en el otro, con buena y mala respuesta, respectivamente.

No hubo diferencia significativa en el estado al alta entre el grupo de casos y el de controles:

Vivo sin secuelas neurológicas 7 (35%) en casos vs 18 (51,4%) en controles (p=0,239); vivo con secuelas neurológicas 8 (40%) en casos vs 10 (28,6%) en controles (p=0,385); Fallecido 5 (25%) en casos vs 7 (20%) en controles (p=0,666). La duración media de hospitalización fue 34,2 días (2 – 115 días, DT 31,2), sin diferencia significativa entre los grupos (p=0,917). Se dio salida con medicamento a 41 pacientes (74,5%): 15 casos (100% de los sobrevivientes) y 26 controles (92,8% de los sobrevivientes). En todos los controles se dio salida solo con fenobarbital, mientras que 40% de los casos requirieron más de una medicación para el manejo ambulatorio (p<0,001).

El análisis multivariado por regresión logística falló en encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre las asociaciones que se hallaron en el análisis bivariado.

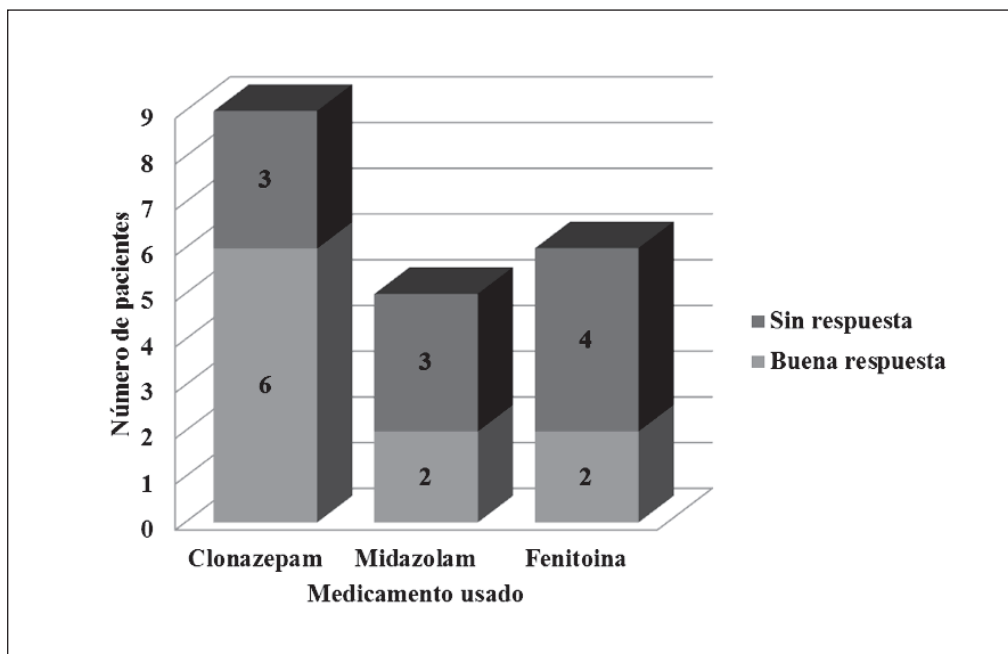


Figura 3. Tratamiento de segunda línea en los casos

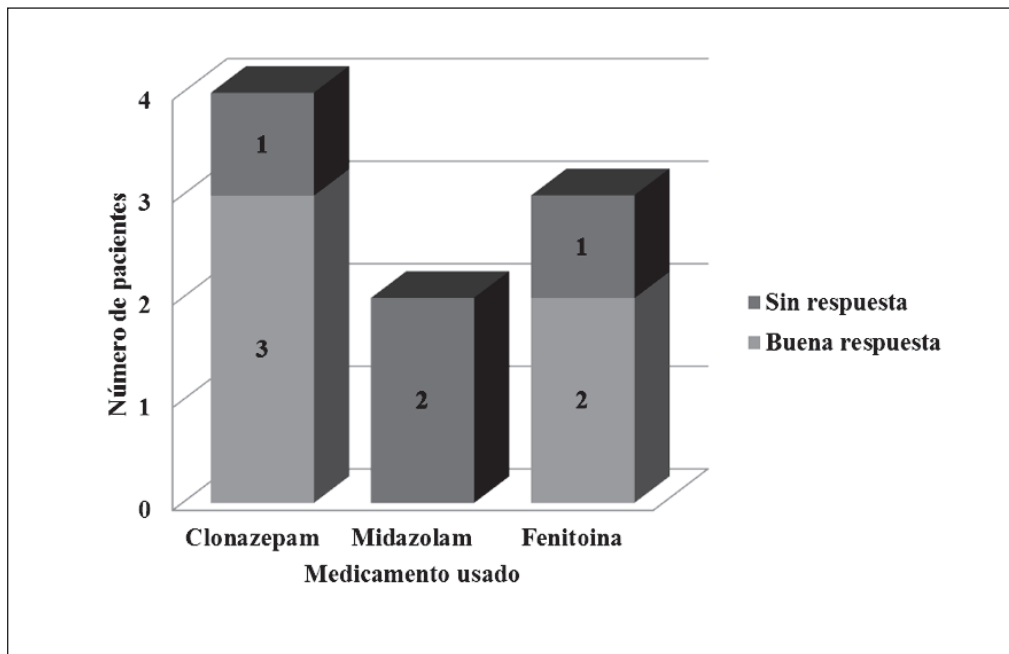


Figura 4. Tratamiento de tercera línea en los casos que no respondieron al tratamiento de segunda línea

DISCUSIÓN

Las crisis son particularmente frecuentes en el periodo neonatal y son la urgencia neurológica más frecuente en este grupo etáreo. Su presencia es una manifestación frecuente de encefalopatía neonatal sin importar cuál sea su causa y son un factor de riesgo para el desenlace fatal y para la presencia de secuelas neurológicas subsecuentes (1–4). Dado el potencial deletéreo de las crisis neonatales en el cerebro en desarrollo, es de vital importancia su identificación temprana y un tratamiento oportuno y eficaz (5,6,8). Sin embargo, al día de hoy no se han establecido estrategias completamente eficaces en el control de este tipo de crisis y los estudios en torno al tratamiento considerado de primera línea apuntan a una baja efectividad de los medicamentos, con tasas de éxito de cerca de 50% (18,24,25). En tanto el Fenobarbital continúe siendo el tratamiento de primera línea en el manejo

de crisis neonatales, la aproximación más práctica al tratamiento eficaz y oportuno de esta condición clínica puede ser la identificación de pacientes en riesgo de no respuesta a esta medicación, que probablemente requieran desde el primer momento un tratamiento más agresivo y exhaustivo. Se realizó este estudio buscando determinar si existen factores de riesgo en los pacientes con crisis neonatales de nuestra institución que permitan esta identificación y, eventualmente, la modificación de los protocolos de manejo buscando mejorar la atención de estos pacientes.

En nuestros pacientes encontramos un riesgo aumentado de mala respuesta a la primera línea de tratamiento en los pacientes con más de un tipo semiológico de crisis, en presencia de crisis sutiles o tónicas, en pacientes con un mayor número de crisis documentadas por día antes del inicio del fenobarbital y con crisis de más de 5 minutos de

duración, siendo todos estos factores indicadores de la severidad de las crisis. En estudios previos se había establecido que la respuesta a primera línea de manejo se relaciona inversamente con la severidad de las crisis y la presencia de estatus epiléptico, dato con el que nuestros hallazgos son concordantes (25,26).

Entre los antecedentes que se comportaron como factores de riesgo de no respuesta a fenobarbital se encontraron un Apgar bajo (puntaje de 6 o menos) al minuto 10, la presencia de infección o fiebre materna intraparto y la presencia de choque en el periodo neonatal. No se encontraron datos en la literatura que asociaran estos factores con la respuesta al tratamiento de crisis neonatales.

En cuanto a las características clínicas de los neonatos, el único hallazgo al examen neurológico que se asoció con un riesgo mayor de no respuesta a fenobarbital fue la encefalopatía. Debido a que carecemos de monitorización electroencefalográfica continua, no fue posible determinar cuántos de estos pacientes presentaban además crisis subclínicas, por lo que el hallazgo puede estar sesgado y podríamos estar subvalorando el efecto de este tipo de crisis en la determinación de la asociación. Sin embargo, en tanto no se establezca un adecuado protocolo de monitorización, se debe tener un alto índice de sospecha en estos pacientes considerando la posibilidad de que no respondan a fenobarbital.

La anomalía en los electrolitos fue el único hallazgo paraclínico que se comportó como un factor de riesgo de pobre respuesta a primera línea de manejo. Ya se ha descrito previamente que una causa de refractariedad de las crisis neonatales frente al tratamiento son las anomalías bioquímicas coexistentes, independientemente de la etiología de las crisis, por lo que estas deben corregirse en cuanto se documentan para mejorar la respuesta

al tratamiento farmacológico (27). Nuestro hallazgo está en relación con esa observación y recalca la importancia del estudio electrolítico completo en estos recién nacidos para poder establecer un tratamiento adecuado.

Aunque se evidenció una adecuada adherencia a los protocolos de tratamiento en términos de dosificación de la medicación, un hallazgo importante en nuestro estudio es que el inicio tardío de la primera línea de tratamiento se relacionó con un riesgo aumentado de refractariedad. Además, no se encontró adherencia en los protocolos diagnósticos, con bajo porcentaje de neonatos con estudio completo. Este hallazgo habla de la necesidad imperativa del establecimiento de protocolos claros que puedan aplicarse a nuestra institución o la modificación de protocolos internacionales que se ajusten a nuestra condición en salud pública, como el propuesto por la Co et al en 2007 (10), que permita un tratamiento oportuno y bien dirigido.

Aunque no encontramos diferencias significativas en el pronóstico inmediato de los casos y los controles, probablemente por efecto del tamaño de la muestra, al analizar las tasas de mortalidad y secuelas neurológicas al egreso, se evidencian porcentajes mayores en el grupo de casos, concordando con los datos de la literatura que hablan de un peor pronóstico en los pacientes con crisis neonatales refractarias a fenobarbital (1,2).

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, la selección de los pacientes del medio hospitalario de nuestra institución, que es un centro de referencia donde en general se manejan pacientes que requieren manejo de mayor complejidad, no permite que la muestra sea completamente representativa de los recién nacidos con crisis. Segundo, el tamaño de muestra es pequeño, lo que disminuye el poder de las posibles asociaciones encontradas y pudo

haber limitado el hallazgo de otras asociaciones. Este aspecto limitó también la realización del modelo de regresión logística, en el que no fue posible confirmar el poder de las asociaciones encontradas. Tercero, la identificación de los pacientes se basó en la identificación meramente clínica de los pacientes con crisis, debido a que no se cuenta con monitorización electroencefalográfica continua. Sin embargo, estos resultados podrían conducir a la identificación temprana de los recién nacidos con crisis neonatales en riesgo de no respuesta a fenobarbital y permitir una aproximación terapéutica dirigida que pudiera mejorar las tasas de control de crisis y finalmente incidir en el pronóstico de estos pacientes. Se requieren estudios más grandes con diseño prospectivo basados en población que confirmen y completen los hallazgos.

CONCLUSIONES

La semiología, duración y severidad de las crisis neonatales son determinantes de la respuesta al tratamiento en nuestros pacientes, como se había documentado en estudios anteriores por otros autores. Sin embargo, también son determinantes los antecedentes pre y perinatales del recién nacido, los hallazgos clínicos como la presencia de encefalopatía y las alteraciones bioquímicas concomitantes, por lo que la aproximación diagnóstica es de vital importancia para optimizar la respuesta al tratamiento. Es posible que la búsqueda de estos factores permita la identificación temprana del recién nacido en riesgo de refractariedad, permitiendo una intervención más temprana y eficaz orientada a mejorar el pronóstico. Se encontró además que la tardanza en el inicio del tratamiento disminuye la probabilidad de respuesta a la primera línea de tratamiento, por lo que la identificación y manejo tempranos de las crisis son imperativos. Se requieren estudios más grandes y prospectivos que confirmen estos hallazgos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra Angélica María Uscategui Daccarett y al Dr Álvaro Hernando Izquierdo Bello por su orientación durante todo el proceso. A mis compañeras Diana Carol Benítez Ramírez y Sandra Milena Ramírez Rodríguez, por su colaboración en la realización del estudio. A John Jairo Páez López, compañero de la vida y la academia por su apoyo y guía incondicional. A mi familia por su incansable cooperación con este proyecto. A la fundación Hospital de la Misericordia por hacer posible la realización del presente.

REFERENCIAS

1. Maartens I a, Wassenberg T, Buijs J, Bok L, De Kleine MJK, Katgert T, et al. Neurodevelopmental outcome in full-term newborns with refractory neonatal seizures. *Acta paediatrica*. 2012 Apr;101(4):e173–8.
2. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*. 2007 Nov 6;69(19):1816–22.
3. Castellar IC. Crisis neonatales. *Acta neurol. colomb*. 2008;24(1):s25–33.
4. Seshia SS, Huntsman RJ, Lowry NJ, Seshia M, Yager JY, Sankaran K. Neonatal seizures: diagnosis and management. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2011 Feb;13(2):81–100.
5. Thibeault-Eybalin M-P, Lortie A, Carmant L. Neonatal seizures: do they damage the brain? *Pediatric neurology*. Elsevier Inc.; 2009 Mar;40(3):175–80.
6. Nardou R, Ferrari DC, Ben-Ari Y. Mechanisms and effects of seizures in the immature brain. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Elsevier Ltd; 2013 May 20;(Artículo en prensa):1–10.
7. Lai Y-H, Ho C-S, Chiu N-C, Tseng C-F, Huang Y-L. Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. *Pediatrics and neonatology*. Elsevier Taiwan LLC; 2013 Jun;54(3):166–72.
8. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Elsevier Ltd; 2013 Feb 25;(Artículo en prensa):1–9.
9. Legido A. Efecto de las convulsiones neonatales y de los fármacos antiepilépticos sobre el cerebro en desarrollo: aspectos controvertidos e implicaciones terapéuticas. *Revista de Neurología*. 2007;44(Supl 3):27–30.
10. Co JPT, Elia M, Engel J, Guerrini R, Mizrahi EM, Moshé SL, et al. Proposal of an algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures in developing countries. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1158–64.

11. Van Rooij LGM, Hellström-Westas L, De Vries LS. Treatment of neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Elsevier Ltd; 2013 Feb 8;(Artículo en prensa):1–7.
12. Castro Conde JR, Hernández Borges AA, Doménech Martínez E, González Campo C, Perera Soler R. Midazolam in neonatal seizures with no response to phenobarbital. *Neurology*. 2005 Mar 8;64(5):876–9.
13. Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, et al. Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: a video-EEG monitoring study. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):486–8.
14. Rennie JM, Boylan GB. Neonatal seizures and their treatment. *Current opinion in neurology*. 2003 Apr;16(2):177–81.
15. Lundqvist M, Agren J, Hellström-Westas L, Flink R, Wickström R. Efficacy and safety of lidocaine for treatment of neonatal seizures. *Acta paediatrica*. 2013 Jun 5;(Artículo en prensa):1–5.
16. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatric neurology* [Internet]. 2008 Aug [cited 2012 Oct 16];39(2):77–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639748>.
17. Pressler RM, Mangum B. Newly emerging therapies for neonatal seizures. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Elsevier Ltd; 2013 May 17;(Artículo en prensa):1–8.
18. Slaughter L a, Patel AD, Slaughter JL. Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review. *Journal of child neurology*. 2013 Mar;28(3):351–64.
19. Glass HC, Poulin C, Shevell MI. Topiramate for the treatment of neonatal seizures. *Pediatric neurology*. Elsevier Inc.; 2011 Jun;44(6):439–42.
20. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Monk HM, Dlugos DJ, Clancy RR. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *Journal of child neurology*. 2011 Apr;26(4):465–70.
21. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2010 Apr;19(3):185–9.
22. Rakshashbuvankar A, Rao S, Kohan R, Simmer K, Nagarajan L. Intravenous levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. Elsevier Ltd; 2013 Aug;20(8):1165–7.
23. Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *European journal of paediatric neurology : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. Elsevier Ltd; 2011 Jan;15(1):1–7.
24. Spagnoli C, Pavlidis E, Pisani F. Neonatal seizures therapy: we are still looking for the efficacious drug. *Italian journal of pediatrics. Italian Journal of Pediatrics*; 2013 Jan;39(1):37.
25. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *The New England journal of medicine*. 1999 Aug 12;341(7):485–9.
26. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2002 May;86(3):F165–70.
27. Sood A, Grover N, Sharma R. Biochemical abnormalities in neonatal seizures. *Indian journal of pediatrics*. 2003 Mar;70(3):221–4.

Fecha de Recibido: Agosto 13, 2013.

Fecha de Aprobado: Septiembre 17, 2013.

Dirección para correspondencia:

Natalia Penagos Vargas, Sección de Neuropediatría,

Fundación Hospital de la Misericordia,

Carrera 27ª Numero 24 – 28. Bogotá, Colombia.

Nepenagosv@gmail.com