

Agentes anticonvulsivos para la prevención de la morbilidad en neonatos a término con asfixia perinatal

No hubo evidencia alguna para sugerir que el uso de agentes anticonvulsivos en recién nacidos a término asfixiados (antes del desarrollo de convulsiones) para prevenir la muerte, las convulsiones o la discapacidad severa en el neurodesarrollo fue exitoso. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso de rutina de agentes anticonvulsivos en recién nacidos a término asfixiados que no presentan convulsiones.

Comentario de la BSR por Saloojee H

1. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Documentos relacionados

- :: [Revisión Cochrane](#)
- :: [Aspectos prácticos de la BSR](#)

Acerca del autor

- :: [Saloojee H](#)

Esta revisión examina el valor del uso temprano (antes del desarrollo de convulsiones) de agentes anticonvulsivos en el recién nacido para prevenir la muerte, las convulsiones o la discapacidad severa en el neurodesarrollo posterior de recién nacidos a término asfixiados. Se identificaron nueve estudios clínicos controlados aleatorizados (ECA) de los que se excluyeron dos. Sin embargo, según la opinión de los revisores, los siete estudios clínicos restantes no reunían suficiente calidad metodológica y tamaño como para confirmar alguna evidencia de beneficio. Un meta análisis de cinco de estos estudios clínicos que comparan barbitúricos con la terapia convencional luego de asfixia perinatal tampoco mostró diferencia alguna en los índices de mortalidad o discapacidad.

No se incluyó en la revisión un estudio aleatorizado sin publicar realizado en Sudáfrica en 1987 (1). Este estudio comparó la administración de fenobarbital (20 mg/kg de peso corporal) y dexametasona (2 mg/kg de peso corporal por día por vía intramuscular durante tres días) con ninguna intervención en 56 recién nacidos (1). No se encontró diferencia alguna en la mortalidad o el estado de neurodesarrollo a los 12 meses entre los dos grupos. Los resultados concuerdan con la conclusión de esta revisión.

La escasez de estudios apropiados y los diferentes agentes anticonvulsivos y controles que se comparan complicaron la tarea de los revisores. La mayoría de los ECA identificados en la revisión sistemática eran metodológicamente débiles, algunas de sus deficiencias incluían falta de cegamiento, de ocultamiento de la asignación y de control con placebo. Los estudios disponibles también diferían en la definición de asfixia, resultados estudiados, período después del parto cuando se ofreció la intervención y resultados del estudio. Además, el número de niños que contribuyó al meta análisis sobre mortalidad y retraso en el desarrollo fue pequeño, sólo 228 y 77 respectivamente.

Basándonos en esta revisión no se puede recomendar el uso de rutina de agentes anticonvulsivos en recién nacidos a término asfixiados sin desarrollo de convulsiones.

La estrategia de búsqueda fue apropiada. Las búsquedas manuales de resúmenes se limitaron a las actas de congresos sobre pediatría de Europa y los Estados Unidos, lo cual dio como resultado la omisión de al menos un resumen relevante de un congreso celebrado en un país en vías de desarrollo.

Los estudios clínicos se han analizado de manera adecuada.

2. RELEVANCIA EN LUGARES DE ESCASOS RECURSOS

2.1. Magnitud del problema

La asfixia es un evento perinatal común, en particular en los países en vías de desarrollo, donde representa aproximadamente el 21% de todas las muertes neonatales (2). Las cifras de incidencia informadas sobre asfixia oscilan entre 2 y 27 por cada 1000 partos, dependiendo de la ubicación, el período y los criterios utilizados para la definición de asfixia. El desarrollo posterior de una encefalopatía es un indicador más confiable de la aparición de un evento de asfixia severo. Una vez más, los índices varían con una incidencia de 4 a 9/1000 en entornos de bajos recursos y 1 a 4/1000 en entornos de países desarrollados. Los índices de convulsiones varían ampliamente en los estudios de asfixia, reflejando, probablemente, el rigor de los criterios de aceptación de los estudios. En los estudios incluidos en esta revisión, se informaron convulsiones en un 13% a un 82% de los recién nacidos.

Además, hay cierta evidencia de que tanto la mortalidad como la morbilidad luego de asfixia pueden ser más altas en lugares de bajos recursos (3,4). Por ejemplo, se informó un índice de discapacidad del neurodesarrollo del 65% a los 12 meses de edad en recién nacidos de Sudáfrica con encefalopatía moderada (encefalopatía hipóxico isquémica [HIE] grado 2) en comparación con un índice del 20 al 25% en los estudios de países desarrollados (4).

2.2. Factibilidad de la intervención

La administración de un agente anticonvulsivo, en particular el fenobarbital, como agente neuroprotector luego de asfixia perinatal severa, es una interesante opción en lugares con menos recursos. El fenobarbiton se consigue fácilmente, su costo es accesible y se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular en casi cualquier tipo de ámbito. No obstante, su uso como agente neuroprotector es poco frecuente en la mayoría de los centros y los resultados de esta revisión deberían reforzar el argumento para que continúe su no utilización.

2.3. Aplicabilidad de los resultados de la Revisión Cochrane

Si bien todos los estudios revisados se llevaron a cabo en países desarrollados, no hay motivos para creer que la conclusión pudiera no ser relevante para lugares menos desarrollados. Los agentes anticonvulsivos (principalmente el fenobarbital) son ampliamente utilizados en lugares de bajos recursos. Sin embargo, se los administra en el tratamiento de convulsiones neonatales y no como estrategia neuroprotectora primaria, como se los presenta en esta revisión.

Los índices de asfixia perinatal siguen siendo persistentemente altos en lugares de bajos recursos. En ausencia de estrategias preventivas de fácil implementación, el uso de una intervención sencilla una única vez luego de un ataque de fácil diagnóstico resulta atractivo. Por consiguiente, la falta de evidencia de la terapia anticonvulsiva, una intervención económica y relativamente segura, es decepcionante.

Es posible que los beneficios de las estrategias neuroprotectoras luego de asfixia perinatal sean mayores en lugares de bajos recursos. Los índices de mortalidad y discapacidad luego de asfixia son más altos en estos entornos (3, 4), ya que la prestación de cuidado de apoyo especializado, que puede restringir un mayor daño neurológico en estos recién nacidos, a menudo es limitada.

En un estudio retrospectivo de casos y controles realizado en Nigeria, la administración temprana (dentro de la hora posterior a la reanimación y antes del inicio de los signos de encefalopatía hipóxicoisquémica) de una dosis baja de fenobarbital (10 mg/kg de peso corporal) a recién nacidos a término con asfixia perinatal se asoció con un aumento triple de la incidencia de convulsiones posteriores, en comparación con los controles y, en consecuencia, una tendencia hacia una mayor mortalidad (5). No hubo una explicación clara para este peor

resultado. Es probable que exista riesgo de depresión respiratoria asociada con el uso del fenobarbital. Los datos sobre el mayor riesgo de mortalidad con el uso de una dosis única de 20 mg/kg de peso corporal de fenobarbital en el paludismo cerebral infantil sugieren este riesgo (6).

2.4. Implementación de la intervención

La revisión se manifiesta en contra de la implementación de la intervención.

2.5. Investigación

A pesar de los resultados negativos de la revisión, se puede justificar la realización, especialmente en países en vías de desarrollo, de un estudio clínico controlado aleatorizado con un mayor número de neonatos con asfixia para analizar medidas de resultado significativas.

En la actualidad, se están estudiando muchos agentes potenciales como terapias de rescate luego del ataque de asfixia. Estos incluyen inhibidores y captadores de radicales libres, antagonistas de aminoácidos excitatorios, bloqueantes del canal de calcio, inhibidores de óxido nítrico sintetasa e hipotermia moderada. Es poco probable que un solo agente "de acción mágica" detenga de manera efectiva la serie compleja de lesiones en cascada que se asocian con la asfixia. La combinación de terapias con efectos sinérgicos podría permitir el uso de dosis más pequeñas y menos tóxicas de fármacos con un éxito potencialmente superior.

Creo que sería de poca utilidad examinar los beneficios de solamente agentes anticonvulsivos en estudios futuros. En cambio, sería preferible realizar estudios clínicos controlados aleatorizados en muchos países y centros en los que se podrían poner a prueba diferentes combinaciones de potenciales terapias neuroprotectoras. En este contexto, el fenobarbital merece ser tenido en cuenta como agente en una rama de estudio de combinación múltiple, es decir, en combinación con hipotermia. La atención debería centrarse en el manejo más adecuado de neonatos encefalopáticos.

Lamentablemente la mayoría de las recomendaciones en esta área son "basadas en expertos" y no en la evidencia. Las prácticas actuales utilizadas habitualmente en el manejo de neonatos asfixiados que requieren evidencia de efectividad incluyen restricción de líquidos, elevación de la cabeza, uso rutinario de antibióticos y criterios para tratar las convulsiones establecidas.

Fuentes de financiación: Stella and Paul Loëwenstein Trust.

Agradecimientos: a Peter Cooper, Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Universidad de Witwatersrand, Johannesburgo, Sudáfrica.

Referencias

Malan AF, Bour F, Molteno C. Phenobarbitone and Dexametasone in Asphyxia neonatorum – a randomized trial (Abstract). 6th Conference on Priorities in Perinatal Care, University of the Witwatersrand, Johannesburg. 1987.

Management of the sick newborn. Report of a Technical Working Group, Ankara, 5-8 June 1995.

Geneva, World Health Organization. 1996 (Document No. WHO/FRH/MSM/96.12).

Saloojee H, Cooper PA. Long-term consequences of perinatal asphyxia. Proceedings of the 14th Conference on Priorities in Perinatal Care. University of Pretoria, Pretoria. 1995.

Aggarwal P, Chaudhari S, Bhave S, Pandit A, Barve S. Clinical predictors of outcome in hypoxicischaemic encephalopathy in term neonates. *Annals of tropical paediatrics* 1998; 18: 117-121.

Ajayi OA, Oyaniyi OT, Chike-Obi UD. Adverse effects of early phenobarbital administration in term newborns with perinatal asphyxia. *Tropical medicine and international health* 1998; 3: 592-595.

Crawley J, Waruiru C, Mithwani S, Mwangi I, Watkins W, Ouma D, Winstanley P, Peto T, Marsh K.

Effect of phenobarbital on seizure frequency and mortality in childhood cerebral malaria: a randomised, controlled intervention study. *The Lancet* 2000;355:701-706.

Este documento debería citarse como: Saloojee H. Agentes anticonvulsivos para la prevención de la morbimortalidad en recién nacidos a término con asfixia perinatal: Comentario de la BSR (última revisión: 10 de octubre de 2007). *Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

[Mensajes fraudulentos](#) | [Acceso a BSR](#) | [Agradecimientos](#) | [Preguntas frecuentes](#)
© Organizacin Mundial de la Salud 2008. Reservados todos los derechos