

Material Metodológico

Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es

Biblioteca de Guías de Práctica Clínica
del Sistema Nacional de Salud



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

ÍNDICE

Introducción.....	3
1. Metodología	4
2. Estrategias de Búsqueda	13
3. Evaluación GPC existentes (Instrumento AGREE II) y criterios de valoración del resto de estudios.....	28
4. Material metodológico pregunta 1.....	31
5. Material metodológico pregunta 12.....	33
6. Material metodológico pregunta 13.....	48
7. Tablas Resumen de la Evidencia	52
8. Tablas Grade.....	173
9. De la Evidencia a la Formulación de Recomendaciones	196

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

INTRODUCCIÓN

En este documento se hace una descripción de la metodología utilizada para elaborar la **Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido**. Para ello se han utilizado los principios metodológicos del Programa de Guías de Práctica Clínica (GPC) en el Sistema Nacional de Salud, que se encuentran recogidos en el Manual Metodológico de elaboración de GPC de GuíaSalud¹.

En el caso de esta guía, se ha optado por utilizar el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para sintetizar y evaluar la evidencia disponible para cada pregunta clínica, así como para formular las recomendaciones.

Tras esta breve introducción, el material metodológico se presenta en diferentes apartados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y esta pendiente su actualización.

1. METODOLOGÍA

Esta GPC está basada en una revisión sistemática de los estudios más relevantes para responder a las preguntas clínicas formuladas por el grupo elaborador de la guía. El proceso metodológico empleado se recoge de forma detallada en el Manual metodológico para la elaboración de GPC en el SNS. Como señalábamos anteriormente, el conjunto de la guía se ha desarrollado empleando las recomendaciones del grupo de trabajo GRADE.

Las fases que se han seguido son:

1. Constitución del grupo elaborador de la guía

El grupo elaborador fue el órgano directivo del proyecto y autor de esta guía. Sus funciones fueron de coordinación además de liderazgo clínico y metodológico. Este grupo formuló las recomendaciones para cada pregunta. También revisó y aprobó todo el contenido de la guía. El grupo coordinador se subdividió en:

- Equipo clínico (n=10), compuesto por profesionales directamente implicados en el cuidado de estos pacientes.
- Equipo de asesoramiento y metodología (n=6), de apoyo al equipo clínico con funciones metodológicas específicas. Este equipo incluyó tanto neonatólogos de reconocido prestigio metodológico, como una experta en investigación cualitativa y dos especialistas en medicina preventiva y salud pública con formación y experiencia en la elaboración de GPC basadas en la evidencia.
- Equipo de apoyo y logística (n=2), de apoyo al equipo clínico con funciones documentales específicas. Este equipo fue el encargado de crear el entorno de gestión bibliográfica, así como de la búsqueda y actualización de toda la evidencia necesaria para el desarrollo de esta guía.

El equipo clínico del grupo elaborador contó a su vez con colaboradores (n=31) para desarrollar cada uno de los apartados que se abordan en la guía. Para las respuesta de las preguntas de la GPC descompuestas en formato PICO (paciente, intervención, comparador y *outcome*) los colaboradores se agruparon en cuatro grandes áreas coordinadas por uno de los clínicos del equipo coordinador: *reanimación y epidemiología*, *intervenciones terapéuticas*, *estudios pronósticos* y *seguimiento*. La función de los colaboradores fue la lectura de documentos seleccionados por el equipo coordinador, la cumplimentación de tablas de evidencia y el dar un “feedback” sobre las

recomendaciones finales alcanzadas por el grupo coordinador para la pregunta en la que ellos habían participado.

Además para el desarrollo de la guía un miembro del grupo coordinador se responsabilizó del análisis de “coste-efectividad” independiente que trabajó junto con el resto de grupos para investigar estos aspectos en cada una de las preguntas clínicas.

Todos los miembros del equipo coordinador realizaron, previo al comienzo de la guía, una declaración de intereses firmada en la que no se objetivó ningún conflicto de interés para el desarrollo de la misma (ver Anexo 5 de la versión completa).

Durante la primera fase del proceso de elaboración de la guía, los integrantes del grupo de trabajo de la GPC recibieron formación específica en información general sobre GPC (charla presencial), formulación de preguntas PICO (material escrito), empleo de Google Docs® (curso online), empleo de Ref Works® (curso presencial) y metodología GRADE, impartido por el Centro Cochrane Iberoamericano (curso presencial).

2. Formulación de las preguntas

Éste fue uno de los procesos claves de la elaboración de la GPC. Para la formulación de preguntas clínicas se siguieron las siguientes etapas: 1) Tormenta de ideas entre el grupo elaborador en un entorno web abierto creado por las documentalistas (Google Docs®) para facilitar la participación de todo el grupo. Se incluyeron las propuestas iniciales de los componentes del grupo coordinador sobre temas a tratar en la GPC. Las preguntas aquí incluídas se clasificaron inicialmente en varios apartados: “epidemiología/factores de riesgo/reanimación”, “transporte” e “intervenciones terapéuticas”, “otros tratamientos”, “evaluaciones complementarias/pronóstico” y “seguimiento”. En esta primera fase participaron 7 de los 12 (58,3%) clínicos del grupo coordinador siendo el total de propuestas de preguntas iniciales de 236; 2) Preselección de preguntas y primera clasificación tras un período de consulta de 15 días. El líder clínico y la coordinadora de la GPC filtraron todas las preguntas iniciales propuestas, eliminando las redundantes y reformulándolas en formato PICO. Posteriormente, se envió el nuevo documento a todo el grupo coordinador con el fin de establecer un “feedback” de comentarios sobre las preguntas seleccionadas vía correo electrónico. En función de las sugerencias, las respuestas y los desenlaces se fueron modificando hasta alcanzar un total de 35 preguntas PICO con varios desenlaces cada una al final de esta fase; 3) Búsqueda bibliográfica exploratoria para ayudar en el cribado de las preguntas PICO. Tras la revisión y análisis se configuraron 28 preguntas con 232 *outcomes* totales. Para avanzar en la selección se realizó una segunda reunión del grupo

coordinador y, tras consultar con el CCib se realizó la fusión de varias preguntas. En esta reunión se discutió la necesidad de incluir o no los efectos adversos como desenlaces y establecer como desenlace específico el análisis de “coste- efectividad” (aspecto que de todas maneras había que evaluar con el sistema GRADE). Finalmente se decidió incluir “*efectos adversos*” como desenlace inicial sólo cuando pudieran condicionar una decisión clínica y excluir como desenlace el aspecto “*coste-efectividad*”. El total de preguntas y desenlaces seleccionados en este momento fue de 23 con una mediana de 10 outcomes por pregunta y un total de 226 outcomes en total a evaluar aún no priorizados; 4) Priorización de las preguntas y los desenlaces según la metodología GRADE mediante reunión presencial de todo el grupo coordinador en función de su relevancia clínica (primera etapa). Se acordó la inclusión máxima de tres desenlaces primarios y cuatro secundarios por pregunta. Posteriormente, para la valoración relativa de la importancia en la toma de decisiones de cada desenlace se invitó a 12 personas del equipo coordinador que desarrollan su actividad profesional directamente con estos pacientes (11 eran neonatólogos y 1 era una enfermera neonatal). La valoración se realizó por correo electrónico de manera individual enviándose las respuestas a la coordinadora de la guía. El rango de puntuación tanto para las preguntas como para los outcomes fue de 1-9 siendo las puntuaciones 1-3 “no importantes”, 4-6 “importantes” y 7-9 “clave” en la toma de decisiones clínicas. Todos los miembros del grupo coordinador invitados a participar respondieron (100%) vía correo electrónico. Por consenso entre el líder clínico y la coordinadora de la guía se decidió incluir aquellas preguntas o desenlaces con puntuación promedio entre el grupo superior a 6,5 por considerar que de esta manera se seleccionaban aquellas preguntas votadas como claves por el grupo. El resultado final de estas votaciones fue la reducción del número de preguntas a 14. Uno de los miembros del equipo coordinador expresó su disconformidad con la exclusión de una pregunta (con puntuación promedio de 6,42) Tras hacer extensibles al resto del grupo los argumentos para incluir esta pregunta, se decidió realizar una segunda votación entre los clínicos del grupo coordinador para la misma siguiendo el mismo procedimiento. En esta segunda votación se obtuvo respuesta de 11 de los 12 miembros del grupo coordinador, siendo la puntuación final de esta pregunta de 7,1. Se decidió por tanto su inclusión en la guía, cerrándose así el número final de preguntas en 15.

3. Búsqueda y selección de la evidencia científica

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en tres etapas claramente diferenciadas. La primera etapa se realizó al mismo tiempo que la selección final de las preguntas a incluir en la guía. En esta etapa, las documentalistas realizaron una primera búsqueda bibliográfica. En esta se priorizó la identificación de GPC y revisiones sistemáticas sobre EHI neonatal. Los términos de búsqueda fueron “Hypoxic ischemic encephalopathy”, “Hypoxia-ischemia, brain”, “Anoxia”, “Brain injuries”,

“Hypoxia brain”, “Brain ischemia” y “Asphyxia” siendo la población diana recién nacidos. Esta primera búsqueda se consultaron las siguientes bases de datos: CMA Infobase, DARE (sólo revisiones sistemáticas), National Guideline Clearinghouse, Cochrane, Fistera, Google, Guidelines International Network, Pubmed, Scopus, Tripdatabase y Web of Knowledge. Este primer período se aprovechó también para establecer alertas en Pubmed las cuales se mantuvieron durante todo el proceso de desarrollo de la guía hasta enero 2013. Las alertas eran semanales y revisadas por las documentalistas de la guía que las enviaban al líder clínico y la coordinadora de la guía. Por otro lado, se creó un usuario propio para el grupo coordinador en Refworks® dónde se introdujeron los registros encontrados en cada consulta clasificados por carpetas.

En la segunda etapa se dio respuesta a preguntas PICO, evidencia procedente de estudios cuantitativos. Esta parte de la búsqueda se inició con la búsqueda de guías de práctica clínica, metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados para las preguntas que el grupo clínico iba perfilando. Para ello se emplearon combinaciones de los siguientes términos: “Hypoxic ischemic encephalopathy”, “hypoxia-ischemia”, “brain”, “anoxia”, “brain injuries”, “hypoxia brain”, “brain ischemia”, “asphyxia”, “newborn”, “developmental disabilities”, “neurodevelopment”, “cerebral palsy”, “infant mortality”, “hypothermia”, “hypothermia induced”, “neurological morbidity”, “cerebral damage”, “severe hipoxia”, “asphyxia neonatorum”, “oxygen inhalation therapy”, “resuscitation”, “fatal outcome”, “treatment outcome”, “seizures”, además de términos específicos sobre medicamentos o tipos de pruebas e intervenciones para cada pregunta. Además de las fuentes empleadas en la búsqueda inicial, se amplió la búsqueda de GPC a las siguientes bases: Center of Review and Dissemination, National Guideline Clearinghouse, CMS Infobase, Cochrane, E-guidelines, Doc’s CISMEf, Google, GuiaSalud, Guidelines International Network, NHR Health Technology Assessment Programme, NHS Evidence, Pubmed, Scopus, Scottish Intercollegiate Network, Tripdatabase, UK Health Center, UptoDate, Web Fistera, Web Hospital, Web of Knowledge, Web Rafa Bravo. Para la búsqueda de las RS y MA que contestaran las preguntas clínicas y desenlaces se consultó en: Clinical Trials, Clinical Trials Registrar, Cochrane, Current Controlled Trials, NHSEED, Pubmed, Scopus, Tripdatabase y Web of Knowledge.

La tercera etapa de la búsqueda bibliográfica se llevó a cabo una vez obtenidos los MA, RS y ECA. En esta etapa, cuando la pregunta no quedaba respondida por estos documentos, las búsquedas se ampliaron a estudios observacionales. Esta última fase de búsqueda fue realizada por las documentalistas en estrecha colaboración con los responsables de la respuesta de cada pregunta quienes seleccionaron los descriptores específicos. En esta tercera fase se incluyeron

también búsquedas genéricas de estudios de coste-efectividad ya que no se encontraron para cada una de las preguntas planteadas en la guía.

La estrategia de búsqueda final desglosada para cada pregunta se muestra en el **Apartado 2** de este material metodológico. En ninguna de las fases de búsqueda de la literatura se tuvo en cuenta el periodo temporal ni la lengua. El idioma sólo fue un factor excluyente en el momento de conseguir el texto completo de estudios observacionales cuando se obviaron artículos en chino, japonés y ruso. Para la búsqueda de los conceptos se utilizaron los términos en Mesh o tesauros de las bases de datos consultadas a fin de recoger la literatura más específica y sensible sobre el tema. Además también se utilizaron los términos en lenguaje libre o limitados a campos como título, descriptores y/o abstract para amplificar los resultados y ser los más exhaustivos posibles.

La selección fue otro de los procesos de mayor dificultad en el desarrollo de la presente guía en el que participó todo el grupo coordinador.

En el proceso de búsqueda bibliográfica inicial se identificaron dos GPC sobre EHI. La primera, realizada en México², abordaba aspectos muy generales sobre la EHI y era, por tanto, de limitada utilidad práctica. La segunda, realizada en EEUU por médicos y enfermeras (Mathur 2008), se centraba en la hipotermia como intervención terapéutica. Éstas dos guías fueron evaluadas de manera independiente por miembros del equipo coordinador empleando el instrumento AGREE II. Para analizar las discrepancias entre los evaluadores se empleó el instrumento *AGREE II rater concordance calculator* descargado desde www.cancerview.ca/.../cep_agreeii_concord_calc.xls. En la evaluación de la primera guía (México 2010) participaron dos evaluadores y la concordancia fue alta entre ambos. La valoración global fue la “no recomendación” de la guía. Para la segunda guía³ participaron tres evaluadores. La discordancia entre la puntuación de los evaluadores fue “media” según este instrumento en uno de los dominios (preguntas 15 a 17) y “baja” en el resto. La valoración final fue la “recomendación con modificaciones”. En el **Apartado 3** del material metodológico se muestran las evaluaciones para cada guía, las puntuaciones individuales por parte de los evaluadores para cada ítem del AGREE II así como las puntuaciones para cada área del AGREE II y el resultado del análisis de las discordancias.

La selección de la literatura fue realizada de manera independiente por dos personas para cada una de las preguntas: una de ellas era el responsable del grupo coordinador encargado de responder la pregunta y la otra era la coordinadora de la guía. Para la selección de los artículos se contó con el título y el resumen del mismo en todos los casos, además del documento completo en algunos. Se construyeron tablas que detallaban los motivos de exclusión de cada pregunta y

que fueron cumplimentadas de manera independiente por las dos personas que hacían la selección. Los motivos de exclusión se dividieron en a) artículo no relacionado con la pregunta b) población diana diferente. Una vez realizada la selección de la literatura de manera independiente por dos evaluadores, la coordinadora de la guía comparó las tablas de exclusión realizadas. En caso de discrepancia entre los dos evaluadores, el líder clínico de la guía decidió si el documento debía ser incluido para la revisión final o no. Aunque el proceso descrito anteriormente fue el procedimiento empleado en la mayoría de preguntas de la guía, algunas preguntas debido a su naturaleza específica precisaron de estrategias de búsqueda y selección de la literatura diferentes.

4. Síntesis y evaluación de la evidencia científica

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se llevo a cabo empleando criterios desglosados del AMSTAR⁴. Para las evaluaciones económicas se emplearon los criterios descritos por López-Bastida y cols⁵. El grupo acordó una serie de aspectos para evaluar la calidad de los estudios primarios que variaban según fuesen estudios de evaluación de pruebas diagnósticas o estrategias predictivas, de intervenciones o de factores de riesgo. Se siguieron las recomendaciones de GRADE. Para ello se empleó el software de libre acceso del GRADE Working Group, GRADEpro (ims.cochrane.org/grade) Según esta metodología, la evidencia derivada de los ECA fue considerada de «calidad alta» y la de los estudios observacionales de «calidad baja». No obstante, para cada trabajo se consideraron una serie de circunstancias que pueden disminuir la calidad de los ECA o aumentar la de los estudios observacionales. De esta forma, se disminuyó la calidad de los ECA ante limitaciones en el diseño o en la ejecución, resultados inconsistentes, ausencia de evidencia científica directa, imprecisión y presencia de sesgos (de publicación o de notificación). Los estudios observacionales aumentaron su calidad cuando el efecto observado era de magnitud importante, se demostró la presencia de un gradiente dosis respuesta, o ante situaciones en las cuales todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido la asociación observada.

Los componentes descritos permiten clasificar la calidad de la evidencia para cada variable de resultado. Una calidad alta significa que es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen nuestra confianza en el resultado; una calidad moderada indica que es probable que nuevos estudios puedan modificar la confianza que tenemos en el resultado; una calidad baja muestra que es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado observado y una calidad muy baja que el resultado estimado es incierto.

La síntesis de la evidencia se realizó empleando unas tablas creadas específicamente para esta guía basadas en las empleadas en otras guías del programa de GPC del SNS. En el caso de RS, la calidad se evaluó empleando el AMSTAR (criterios desglosados para su cumplimentación dentro de la tabla resumen de revisiones sistemáticas). En el resto de tablas se emplearon criterios de calidad que sintetizan los propuestos por diferentes grupos de trabajo. Las personas encargadas de la cumplimentación de las tablas (autores y colaboradores) recibieron junto con las mismas vía correo electrónico un pequeño manual explicativo propio elaborado específicamente para esta guía sobre la cumplimentación de las mismas. Los artículos seleccionados fueron leídos por el responsable de cada pregunta junto con los colaboradores. En el caso de considerar tras la lectura completa del artículo que éste no era pertinente para la respuesta de la pregunta seleccionada el artículo se descartó tras la realización de un breve informe de los motivos de exclusión.

Por último, en algunos apartados en los que la evidencia disponible provenía únicamente de estudios individuales, se realizaron los correspondientes metaanálisis. Para realizar los MA o la actualización de los mismos se utilizó el software de acceso libre RevMan 5 (<http://www.cc-ims.net/revman>). Esto se pudo llevar a cabo en la pregunta 1 (**Apartado 4**), en la pregunta 12 (**Apartado 5**) y en la pregunta 13 (**Apartado 6**).

Para la evaluación económica se planteó un esquema de trabajo en base a los cinco pasos característicos de la Medicina basada en la evidencia o en pruebas científicas: 1) pregunta, 2) búsqueda, 3) valoración, 4) aplicabilidad y 5) adecuación. Información adicional bajo petición. Así mismo, se han confeccionado ad-hoc cinco criterios de calidad para los estudios de evaluación económica: a) Pregunta bien definida: intervenciones o programas evaluados (uno o varios), medidas de resultados consideradas en términos de costes y efectos (coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o minimización de costes) y perspectiva (paciente, hospital, proveedor sanitario o sociedad); b) Análisis basado en estimaciones de efectividad válidas; c) Análisis basado en estimaciones de costes válidas; d) Consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes; e) Análisis correcto: ajustes temporales de los costes (tasa de descuento), análisis incremental y de sensibilidad (asunciones del modelo).

5. Formulación de las recomendaciones de la guía

Como señalábamos al principio de esta guía, para graduar la fuerza de las recomendaciones se ha tenido en cuenta la calidad de la evidencia científica, el balance beneficio-riesgo de la intervención, la opinión de los pacientes (en el caso de esta guía, los padres de los recién nacidos

con EHI) y aspectos económicos. Todos estos apartados han sido redactados de manera explícita en cada pregunta para ser fácilmente seguidos por el lector.

Las categorías de recomendaciones sugeridas por GRADE son: Fuerte a favor («Recomendamos hacer»), Débil a favor («Sugerimos hacer»), Débil en contra («Sugerimos NO hacer») y Fuerte en contra («Recomendamos NO hacer»). Se han podido hacer recomendaciones «fuertes» en aquellos casos en los que el grupo de trabajo, según la evidencia disponible, tenía certeza de que los potenciales efectos beneficiosos derivados de llevar a cabo la recomendación son mayores que los potenciales efectos perjudiciales (fuertes a favor) o viceversa, que los daños superaban a los beneficios (fuerte en contra). Cuando la información disponible no ofrece total confianza en que los potenciales efectos beneficiosos son mayores que los potenciales efectos perjudiciales o viceversa, el grupo de trabajo ha formulado recomendaciones «débiles» a favor o débiles en contra. Asimismo, se han formulado «pautas de buena práctica clínica» (✓) basándose en la experiencia clínica del equipo coordinador y clínico ante aspectos prácticos importantes sobre los que se ha querido enfatizar y para los cuales no existe evidencia científica que los soporte.

A partir de una primera propuesta realizada por el grupo coordinador se asignó la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) a cada una de las recomendaciones. En la guía se explicita la fuerza de cada recomendación y la dirección está implícita en el redactado. La revisión y el acuerdo final de todas las recomendaciones se llevó a cabo mediante una reunión final presencial de todo el grupo. Aquellas personas del grupo coordinador ausentes en la reunión pudieron hacer su valoración mediante correo electrónico.

6. Implicación de los familiares y cuidadores de los pacientes en la elaboración de la guía

Durante el proceso de elaboración de la guía se desarrolló un estudio cualitativo original de un año de duración con padres de niños/as con EHI para investigar sus sentimientos y necesidades. Este estudio se realizó ante la ausencia de trabajos que investigaran específicamente este aspecto y fue el principal sustrato para realizar el material de padres de esta guía. El estudio cualitativo fue liderado y coordinado por dos miembros del equipo coordinador que trabajaron en paralelo y a ritmos diferentes del resto del grupo. El resultado final de este apartado fue la guía para madres y padres incluida en esta guía (Anexo 1 de la versión completa).

La finalidad de este estudio era llevar a cabo una investigación que describiera hechos, situaciones, elementos o características vivenciadas por los padres alrededor del nacimiento y del ingreso hospitalario de su hijo recién nacido con EHI en la UCIN (Unidad Cuidados Intensivos de Neonatos) con el fin último de identificar las necesidades de información y ayuda de estas

familias, y poder desarrollar e incorporar elementos de mejora asistencial en su atención integral durante el tratamiento con hipotermia en la UCIN.

7. Revisión externa de la guía

Una vez el grupo coordinador aprobó el borrador de la GPC se llevó a cabo una fase de revisión externa independiente por parte de sociedades científicas y expertos a nivel estatal más relevantes que intervienen en el tratamiento y cuidado de estos pacientes. Al no existir asociaciones de padres de niños con EHI constituidas en el territorio español no se pudo contactar con las mismas. Esta etapa fue fundamental para matizar y enriquecer la guía así como para asegurar la exactitud de sus recomendaciones.

8. Actualización de la guía

La guía se actualizará entre los 3 y los 5 años del cierre de la búsqueda para garantizar la vigencia de sus recomendaciones. El equipo de coordinación establecerá mecanismos de monitorización periódica mediante alertas para valorar la necesidad de actualizar la guía antes del plazo mínimo. La actualización será, además, una oportunidad para incluir nuevas áreas relevantes y aspectos que, por cuestiones de factibilidad, no han podido ser incluidas en la presente edición.

2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

1. Búsqueda de estudios cuantitativos para responder a las preguntas de la GPC

Para cada búsqueda se indica lo siguiente:

- la pregunta PICO que se quiere responder.
- nombre de la base de datos consultada.
- estrategia de búsqueda utilizada.
- límites aplicados.
- nº de artículos/documentos obtenidos.

Las búsquedas se realizaron desde febrero de 2012 hasta abril de 2012, con alertas que se mantuvieron hasta enero de 2013. Estas alertas proporcionaron 40 estudios nuevos, de los cuáles 11 fueron pertinentes.

Pregunta 1: ¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del recién nacido de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbilidad neurológica?

PubMed

("Asphyxia Neonatorum"[Mesh] OR "Asphyxia"[Mesh]) AND ("Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR "Oxygen"[Mesh]) AND ("Resuscitation"[Mesh] OR "Resuscitation Orders"[Mesh] OR "Cardiopulmonary Resuscitation"[Mesh]) AND (((disability OR "severe disability" OR "neurological morbidity")) OR (((("Cerebral Palsy"[Mesh] OR "Brain Death"[Mesh] OR "Death"[Mesh] OR "Sudden Infant Death"[Mesh])) AND (infant, newborn[MeSH]))

Límites: newborn

("Asphyxia Neonatorum"[Mesh] OR "Asphyxia"[Mesh]) AND ("Oxygen Inhalation Therapy"[Mesh] OR "Oxygen"[Mesh]) AND ("Resuscitation"[Mesh] OR "Resuscitation Orders"[Mesh] OR "Cardiopulmonary Resuscitation"[Mesh]) AND (((disability OR "severe disability" OR "neurological morbidity")) OR (((("Cerebral Palsy"[Mesh] OR "Brain Death"[Mesh] OR "Death"[Mesh] OR "Sudden Infant Death"[Mesh])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (infant, newborn[MeSH]))

Límites: Metanalysis, Review, newborn

"Resuscitation"[Mesh]) AND (((("Oxygen"[Mesh]) OR ("Air"[Mesh])) AND (((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR ("Asphyxia"[Mesh] OR "Asphyxia Neonatorum"[Mesh])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (infant, newborn[MeSH]))

Límites: Metanalysis, Review, newborn

Cochrane

(MeSH descriptor Cerebral Palsy explode all trees OR (cerebral palsy) OR (severe disability) OR (neurological morbidity)) AND (MeSH descriptor Death explode all trees OR MeSH descriptor Fetal Death explode all trees) AND (MeSH descriptor Resuscitation explode all trees) AND (MeSH descriptor Oxygen explode all trees)

Pregunta 2: ¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?

PubMed

"neurological morbidity" AND ("Apgar Score"[Mesh]) AND ("Morbidity"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Fetal Mortality"[Mesh] OR "Infant Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh])

("Apgar Score"[Mesh] AND "neurological morbidity" AND "Asphyxia Neonatorum"[Mesh] AND infant, newborn[MeSH])

Límites: Newborn: birth-1 month

(disability OR severe disability OR ("Cerebral Palsy"[Mesh]) OR ("Brain Death"[Mesh] OR "Death"[Mesh]) OR (neurological morbidity)) AND ("Apgar Score"[Mesh]) AND ("Asphyxia Neonatorum"[Mesh]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

Cochrane

(MeSH descriptor Asphyxia Neonatorum explode all trees OR MeSH descriptor Asphyxia explode all trees) AND MeSH descriptor Apgar Score explode all trees AND neurological morbidity

(MeSH descriptor Cerebral Palsy explode all trees OR MeSH descriptor Death explode all trees OR neurological morbidity) AND (MeSH descriptor Asphyxia Neonatorum explode all trees OR MeSH descriptor Asphyxia explode all trees) AND MeSH descriptor Apgar Score explode all trees

Pregunta 3: ¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbica, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbilidad neurológica?

PubMed

(Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*) AND (((("Hypercapnia"[Mesh]) OR ("Hyperglycemia"[Mesh]) OR ("Hypoglycemia"[Mesh] OR "Persistent Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy"[Mesh]) OR ("Fever"[Mesh])))) AND (((((disability)) OR (severe disability)) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh])) OR ("Brain Death"[Mesh] OR "Death"[Mesh])) OR (neurological morbidity))

((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*)) AND (((("Hypercapnia"[Mesh]) OR ("Hyperglycemia"[Mesh]) OR ("Hypoglycemia"[Mesh] OR "Persistent Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy"[Mesh]) OR ("Fever"[Mesh])))) AND ((((((disability)) OR (severe disability)) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh])) OR ("Brain Death"[Mesh] OR "Death"[Mesh])) OR (neurological morbidity))) AND (infant, newborn[MeSH])

Límites: Newborn: birth-1 month

(Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*)) AND (((("Hypercapnia"[Mesh]) OR ("Hypocapnia"[Mesh]) OR ("Hyperglycemia"[Mesh]) OR ("Hypoglycemia"[Mesh] OR "Persistent Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy"[Mesh]) OR ("Fever"[Mesh])))) AND ((((((disability)) OR (severe disability)) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh])) OR ("Brain Death"[Mesh] OR "Death"[Mesh])) OR (neurological morbidity))) AND (infant, newborn[MeSH])

Cochrane

(MeSH descriptor Hyperthermia, Induced explode all trees OR MeSH descriptor Fever explode all trees OR MeSH descriptor Hypoglycemia explode all trees OR MeSH descriptor Hyperglycemia explode all trees OR MeSH descriptor Hypercapnia explode all trees) AND (MeSH descriptor Cerebral Palsy explode all trees OR MeSH descriptor Death explode all trees OR neurological morbidity)

Límites: Cochrane Reviews

(MeSH descriptor Hyperthermia, Induced explode all trees OR MeSH descriptor Fever explode all trees OR MeSH descriptor Hypoglycemia explode all trees OR MeSH descriptor Hyperglycemia explode all trees OR MeSH descriptor Hypercapnia explode all trees) AND (MeSH descriptor Cerebral Palsy explode all trees OR MeSH descriptor Death explode all trees OR neurological morbidity) AND (hypoxi* ischemi*)

Pregunta 4: ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

PubMed

("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*[ti]) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh]) OR ("Infant Mortality"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh] OR "Mortality, Premature"[Mesh]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR Hypothermia[ti]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms])

Limits: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

Cochrane

("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*[ti]) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh]) OR ("Infant Mortality"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh] OR "Mortality, Premature"[Mesh]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi*

AND ischemi*[All Fields]) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR Hypothermia[ti]) AND (infant, newborn[MeSH])

Límites: newborn, humans

Encefalopatía*hipoxi*ischemic* AND hipotermia*

(Development* disabilit* OR neurodevelopment* OR cerebral palsy OR mortalit*) AND (hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (newborn* OR infant* OR child* or neonat*)

Pregunta 5: ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal, la gravedad clínica de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia?

PubMed

((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] OR hypoxi*) OR ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh]) AND ("Cerebral Palsy"[Mesh]) OR ("Death"[Mesh] OR "Brain Death"[Mesh]) OR ("Developmental Disabilities"[Mesh] OR "Disabled Children"[Mesh]) OR (cognitive disorder* OR cognition disorder*) OR ("Cognition Disorders"[Mesh] OR "Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders"[Mesh])) AND ((hypothermia OR "therapeutic hypothermia") OR ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp])) AND infant, newborn[MeSH]))

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh] OR (light hypoxi*) OR (medium hypoxi*) OR (severe hypoxi*) OR (acute hypoxi*)) AND ((hypothermia OR "therapeutic hypothermia") OR ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh])) AND ((("Cerebral Palsy"[Mesh]) OR ("Death"[Mesh] OR "Brain Death"[Mesh]) OR ("Developmental Disabilities"[Mesh] OR "Disabled Children"[Mesh]) OR (cognitive disorder* OR cognition disorder*) OR ("Cognition Disorders"[Mesh] OR "Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders"[Mesh])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp])) AND infant, newborn[MeSH]))

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

Cochrane

((light hypoxi*) or (medium hypoxi*) or (severe hypoxi*) or (acute hypoxi*) OR MeSH descriptor Hypoxia-ischemia, Brain explode all trees)) AND (hypotherm*) AND ((cerebral palsy) or (death) or (brain death) or (disabilit*) or (cognitive disorders))

Límites: Cochrane Reviews

Pregunta 6: ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, la gravedad clínica de la EHI perinatal durante las primeras 6 horas de vida se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

Pregunta 7: ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, ha cambiado la hipotermia terapéutica la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

PubMed

("Physical Examination"[Mesh] AND (infant, newborn[MeSH])) AND ("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*) AND (("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* OR ischemi*[ti] OR hypoxi* OR ischemi*[All Fields]) AND (infant, newborn[MeSH])

Límites: Newborn: birth-1 month

("Physical Examination"[Mesh] AND (infant, newborn[MeSH])) AND ("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*) AND (("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* OR ischemi*[ti] OR hypoxi* OR ischemi*[All Fields]) AND (infant, newborn[MeSH]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* OR ischemi*[ti] OR hypoxi* OR ischemi*[All Fields])

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

Cochrane

(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Physical Examination explode all trees

(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Physical Examination explode all trees

Límites: Economic evaluations

Pregunta 8: ¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan la morbilidad neurológica?

PubMed

(((((("Drug Administration Schedule"[Mesh] AND (infant, newborn[MeSH])) OR ("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain/drug therapy"[Mesh] AND (drug*[ti] OR drug*[All Fields] OR pharmacolog*[ti] OR pharmacolog*[All Fields])) AND (infant, newborn[MeSH])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND (infant, newborn[MeSH])) AND ("Brain Injuries"[Mesh] OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND (infant, newborn[MeSH])

Límites: newborn, humans

(((((("Xenon"[Mesh]) OR ("Erythropoietin"[Mesh]) OR ("Allopurinol"[Mesh]) OR ("topiramate"[Supplementary Concept]) OR ("Phenobarbital"[Mesh]) OR ("Thiopental"[Mesh]) OR ("Barbiturates"[Mesh])) AND ((hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*) OR

("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND infant, newborn[MeSH]
Randomized Controlled Trial, Reviwe, Meta-analysis, Newborn: birth-1 month

Pregunta 9: ¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos como el topiramato, la eritropoyetina (EPO), el alopurinol o el xenon reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave frente al tratamiento sólo con hipotermia de estos pacientes?

PubMed

((("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia)) AND ((("Allopurinol"[Mesh] OR allopurinol[ti] OR allopurinol[All Fields]) OR ("Erythropoietin"[Mesh] OR erythropoietin[ti] OR erythropoietin[All Fields]) OR ("topiramate"[Supplementary Concept] OR topiramate[ti] OR topiramate[All Fields]) OR "Xenon"[Mesh])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ((infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH]))

Limites: Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years

((("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia)) AND ((("Allopurinol"[Mesh] OR allopurinol[ti] OR allopurinol[All Fields]) OR ("Erythropoietin"[Mesh] OR erythropoietin[ti] OR erythropoietin[All Fields]) OR ("topiramate"[Supplementary Concept] OR topiramate[ti] OR topiramate[All Fields]) OR "Xenon"[Mesh])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH]))

Limites: Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years, review, meta-analysis

(((((("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*[ti] AND ab)) OR ("Cerebral Palsy"[Mesh])) OR ("Infant Mortality"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Perinatal Mortality"[Mesh] OR "Mortality, Premature"[Mesh]))) AND (((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR "Hypothermia[ti]")) AND (infant, newborn[MeSH]) AND Search ("Allopurinol"[Mesh] OR allopurinol[ti] OR ("allopurinol"[MeSH Terms] OR "allopurinol"[All Fields])) OR ("Erythropoietin"[Mesh] OR erythropoietin[ti] OR ("erythropoietin"[MeSH Terms] OR "erythropoietin"[All Fields])) OR ("topiramate"[Supplementary Concept] OR topiramate[ti] OR ("topiramate"[Supplementary Concept] OR "topiramate"[All Fields]) OR ("Xenon"[Mesh] OR xenon))

((("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia)) AND ((("Allopurinol"[Mesh] OR allopurinol[ti] OR allopurinol[All Fields]) OR ("Erythropoietin"[Mesh] OR erythropoietin[ti] OR erythropoietin[All Fields]) OR ("topiramate"[Supplementary Concept] OR topiramate[ti] OR topiramate[All Fields]) OR "Xenon"[Mesh])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH:noexp] OR child, preschool[MeSH])) AND ((Developmental Disabilities OR neurodevelopment) OR (mortality))

Límites: Newborn: birth-1 month, Infant: 1-23 months, Preschool Child: 2-5 years

Cochrane

[(newborn*) or (infant*) or (child*) or (neonat*)] AND [(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*)] AND [(development* disabilit*) or (neurodevelopment*) or (cerebral palsy) or (mortalit*)] AND [(allopurinol) or (erythropoietin) or (topiramate) or (xenon)]

[(newborn*) or (infant*) or (child*) or (neonat*)] AND [(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*)] AND [(development* disabilit*) or (neurodevelopment*) or (cerebral palsy) or (mortalit*)] AND [(allopurinol) or (erythropoietin) or (topiramate) or (xenon)]

Pregunta 10: ¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

PubMed

("Brain Injuries"[Mesh] OR "Brain Damage, Chronic"[Mesh] OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND ((hypothermia OR "therapeutic hypothermia") OR "Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*) AND ("Drug Therapy"[Mesh]) AND (infant, newborn[MeSH])

Límites: Newborn: birth-1 month

("Brain Injuries"[Mesh] OR "Brain Damage, Chronic"[Mesh] OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND ((hypothermia OR "therapeutic hypothermia") OR ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh]) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*) AND ("Drug Therapy"[Mesh]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

"Seizures"[Mesh]) AND (((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR ("Asphyxia"[Mesh] OR "Asphyxia Neonatorum"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Cochrane

(hypoxi* ischemi*) AND (hypotherm*) AND (electrical seizures) AND (cerebral damage)

Pregunta 11: ¿La sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

PubMed

((("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid"[Pharmacological Action])) AND (((("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia)) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]))

((("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid"[Pharmacological Action])) AND (((("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia)) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) OR brain injur* OR brain damage* Limits: Newborn: birth-1 month)

(((((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia) AND (infant, newborn[MeSH])) AND ("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid"[Pharmacological Action]) AND (infant, newborn[MeSH])

("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[All Fields])) AND (((("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR "Analgesics, Opioid"[Pharmacological Action])) OR ("Morphine Derivatives"[Mesh])) OR ("Morphine"[Mesh])) OR ("Fentanyl"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Cochrane

(newborn*) or (infant*) or (child*) or (neonat*) AND (hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) and (brain damage) or (development* disabil*) or (cerebral palsy) AND MeSH descriptor Analgesics, Opioid explode all trees

Pregunta 12: En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

PubMed

((("Diagnostic Techniques, Neurological"[Mesh] OR "Electroencephalography"[Mesh] AND (infant, newborn[MeSH])) AND (Developmental Disabilities OR neurodevelopment)) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Límites: Newborn: birth-1 month review, meta-analysis

(((((hypoxia ischemia)) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) OR (hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Electroencephalography"[Mesh]) AND ((infant[MeSH] OR infant, newborn[MeSH]))

Límites: newborn, infant,

((((((hypoxia ischemia)) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) OR (hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Electroencephalography"[Mesh]) AND ((infant[MeSH] OR infant, newborn[MeSH])) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh]) AND ((infant[MeSH] OR infant, newborn[MeSH]))

Límites: newborn, infant,

((((((hypoxia ischemia)) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) OR (hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Electroencephalography"[Mesh]) AND ((infant[MeSH]

OR infant, newborn[MeSH])))) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh]) AND ((infant[MeSH] OR infant, newborn[MeSH]))

Límites: newborn, infant,

Cochrane

(Development* disabilit* OR neurodevelopment* OR cerebral palsy) AND (hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (newborn* OR infant* OR child* or neonat*) AND MeSH descriptor Diagnostic Techniques, Neurological explode all trees

(Development* disabilit* OR neurodevelopment* OR cerebral palsy) AND (hypoxi* ischemi*) NOT (hypotherm*) AND (newborn* OR infant* OR child* or neonat*) AND MeSH descriptor Diagnostic Techniques, Neurological explode all trees

(Development* disabilit* OR neurodevelopment* OR cerebral palsy) AND (hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (newborn* OR infant* OR child* or neonat*) AND MeSH descriptor Diagnostic Techniques, Neurological explode all trees

Límites: Economic evaluations

Pregunta 13: En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

PubMed

("Developmental Disabilities"[Mesh] AND neurodevelopment*) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND (("Ultrasonography, Doppler"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) OR ("Ultrasonography"[Mesh] OR "ultrasonography"[Subheading])) AND (infant, newborn[MeSH]) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])

Límites: Newborn: birth-1 month

("Developmental Disabilities"[Mesh] AND neurodevelopment*) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND (("Ultrasonography, Doppler"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) OR ("Ultrasonography"[Mesh] OR "ultrasonography"[Subheading])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH]) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])

Límites: Newborn: birth-1 month, review, meta-analysis

((("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*)) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND (("Ultrasonography, Doppler"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) OR ("Ultrasonography"[Mesh] OR "ultrasonography"[Subheading]))

Límites: Newborn: birth-1 month

((("Developmental Disabilities"[Mesh] OR neurodevelopment*)) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ((("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields])) AND ((("Ultrasonography, Doppler"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) OR ("Ultrasonography"[Mesh] OR "ultrasonography"[Subheading]))

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]) AND ((infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH]))

Límites: newborn, infant

(Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Diffusion Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[Mesh])) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND (infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH]))

Límites: newborn, infant, meta-analysis, RTC, Reviews, systematic reviews

((("Ultrasonography"[Mesh] OR "ultrasonography"[Subheading] OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields]) AND ((infant[MeSH] OR infant, newborn[MeSH]))

Límites: newborn, infant

("Ultrasonography"[Mesh] OR "ultrasonography"[Subheading] OR "Ultrasonography, Doppler"[Mesh])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (infant[MeSH] OR infant, newborn[MeSH]))

Límites: newborn, infant, meta-analysis, RTC, Reviews, systematic reviews

"Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh])) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])

"Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh])) AND (Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields])) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypotermia[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND (infant, newborn[MeSH] OR infant[MeSH]))

Límites: newborn, infant, meta-analysis, RTC, Reviews, systematic reviews

(MeSH descriptor Ultrasonography, Doppler explode all trees or MeSH descriptor Magnetic Resonance Imaging explode all trees or MeSH descriptor Ultrasonography explode all trees) AND (hypoxi* ischemi*) not (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*)

(MeSH descriptor Ultrasonography, Doppler explode all trees or MeSH descriptor Magnetic Resonance Imaging explode all trees or MeSH descriptor Ultrasonography explode all trees) AND (hypoxi* ischemi*) AND (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*)

Pregunta 14: ¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina, o LCR para predecir muerte o problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave tratado o no con hipotermia?

PubMed

((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND (("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND ("Biological Markers/blood"[Mesh] OR "Biological Markers/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Biological Markers/urine"[Mesh])

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ("Biological Markers/blood"[Mesh] OR "Biological Markers/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Biological Markers/urine"[Mesh]) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) AND (((((((("activin A"[Supplementary Concept])) OR ("Creatine Kinase, BB Form"[Mesh])) OR ("Myelin Basic Proteins"[Mesh])) OR ("Glial Fibrillary Acidic Protein"[Mesh])) OR ("S-100 calcium-binding protein beta subunit"[Supplementary Concept])) OR (neuron specific enolase)) AND (infant, newborn[MeSH]) newborn

((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND (("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND ("Biological Markers/blood"[Mesh] OR "Biological Markers/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Biological Markers/urine"[Mesh])

Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

((Hypoxia-Ischemia, Brain[Mesh] OR hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*[All Fields]) AND ("Biological Markers/blood"[Mesh] OR "Biological Markers/cerebrospinal fluid"[Mesh] OR "Biological Markers/urine"[Mesh]) NOT ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypothermia[ti] OR hypothermia[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Límites: Meta-Analysis, Review, Newborn: birth-1 month

hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) AND (((((((("activin A"[Supplementary Concept])) OR ("Creatine Kinase, BB Form"[Mesh])) OR ("Myelin Basic Proteins"[Mesh])) OR ("Glial Fibrillary Acidic Protein"[Mesh])) OR ("S-100 calcium-binding protein beta subunit"[Supplementary Concept])) OR (neuron specific enolase)) AND (infant, newborn[MeSH])

Límites: newborn

Cochrane

(hypoxi* ischemi*) not (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Biological Markers explode all trees

(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Biological Markers explode all trees

(hypoxi* ischemi*) not (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Biological Markers explode all trees

Límites: 2011-2012, reviews only

(hypoxi* ischemi*) and (hypotherm*) AND (Development* disabilit*) or (neurodevelopment*) AND MeSH descriptor Biological Markers explode all trees

Límites: 2011-2012, reviews only

Pregunta 15: ¿Los datos actuales de predicción de daño neurológico en base tanto a datos clínicos y/o al patrón de afectación en la RMN permiten establecer programas diferenciales y eficientes de seguimiento neuroevolutivo?

No se realizó ninguna búsqueda específica.

2. Búsqueda general de estudios de coste-efectividad:

Cost_EHI_hipo

PubMed

((hypoxi* AND ischemi*[ti] OR hypoxi* AND ischemi*)) OR ("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh])) AND (((cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expeditur*[ti])) OR (("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh] OR "Cost of Illness"[Mesh] OR "Cost Control"[Mesh] OR "Cost Sharing"[Mesh] OR "Cost Savings"[Mesh] OR "Technology, High-Cost"[Mesh] OR "Health Care Costs"[Mesh] OR "Drug Costs"[Mesh]) OR "Health Expenditures"[Mesh]))

Cost_EHI_hipo

NHSEED

hypothermia AND hypox*

Outcomes EHI review RTC

PubMed

"Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Fatal Outcome"[Mesh] OR "Outcome and Process Assessment (Health Care)"[Mesh]) AND (((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) OR ("Asphyxia"[Mesh] OR "Asphyxia Neonatorum"[Mesh])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

Outcomes EHI hipotermia, review RTC

PubMed

("Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "Fatal Outcome"[Mesh] OR "Outcome and Process Assessment (Health Care)"[Mesh]) AND (((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh])) OR ("Asphyxia"[Mesh] OR "Asphyxia Neonatorum"[Mesh])) AND ("Hypothermia"[Mesh] OR "Hypothermia, Induced"[Mesh] OR hypotermia[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND infant, newborn[MeSH])

3. Búsqueda de estudios cualitativos

La búsqueda bibliográfica responde al objetivo general del estudio: detectar el impacto que se produce en las familias cuyos hijos/as han tenido una EHI y han precisado un tratamiento con hipotermia moderada sostenida. En este sentido la estrategia de búsqueda se centra en aquellos descriptores relacionados con la encefalopatía, la hipotermia y la familia. Ante la inexistencia de bibliografía específica, se realizó una búsqueda teniendo en cuenta tanto aquellos conceptos relacionados tanto con la situación clínica de urgencia, riesgo vital, separación padres-hijo y estrategias de afrontamiento que experimentan las familias, como los que hacían relación a la propia metodología cualitativa.

Para cada búsqueda se indica lo siguiente:

- nombre de la base de datos consultada
- estrategia de búsqueda utilizada
- límites aplicados
- nº de artículos/documentos obtenidos

PubMed

(ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND (((("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND ("Family"[Mesh] OR "Family Nursing"[Mesh] OR "Family Therapy"[Mesh] OR "Parents"[Mesh] OR "Single Parent"[Mesh] OR "Parenting"[Mesh])

(ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND (("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND ("Family"[Mesh] OR "Family Nursing"[Mesh] OR "Family Therapy"[Mesh] OR "Parents"[Mesh] OR "Single Parent"[Mesh] OR "Parenting"[Mesh])

Límites: newborn (birth-1 month)

(ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND (("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND (stress[TI])

Límites: newborn (birth-1 month)

(ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND (("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND (family AND stress)

(ischem*[TI] OR ischaem*[TI]) AND encephalopathy AND hypoxi*[TI] AND (("Hypoxia-Ischemia, Brain"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Hypoxia, Brain"[Mesh]) AND (parent* AND neonatal intensive care)

("Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month) AND ("Family Health"[Mesh]) OR "Family Nursing"[Mesh] Limits: Humans, Newborn: birth-1 month)

Límites: newborn (birth-1 month)

PsycINFO

hypoxic ischemic encephalopathy AND parents

hypoxic ischemic encephalopathy AND family

neonatal intensive care AND coping

sibling AND Intensive care nursing AND newborn

sibling AND Intensive care unit AND newborn

family nursing AND Intensive care unit AND newborn

family nursing AND Intensive care nursing AND newborn

parent stress index AND Intensive care nursing AND newborn

parent stress index AND Intensive care unit AND newborn

parents AND neonatal AND transport

parents AND critical neonatal AND transport

parents AND newborn AND transport

CINHAL

parenting stress index AND Intensive care nursing AND newborn

parenting AND Intensive care nursing AND newborn

parenting AND Intensive care unit AND newborn

sibling AND Intensive care nursing AND newborn

sibling AND Intensive care unit AND newborn

critical neonatal AND transport

critical newborn AND transport

newborn AND transport AND parent

neonatal AND transport AND parents

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

20	Domain 3 - Rigour of Development				
21	Q7 - Systematic methods were used to search for evidence.	6	3	5	14
22	Q8 - The criteria for selecting the evidence are clearly described.	6	3	6	15
23	Q9 - The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	4	1	5	10
24	Q10 - The methods for formulating the recommendations are clearly described.	3	2	6	11
25	Q11 - The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	5	2	5	12
26	Q12 - There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	7	2	5	14
27	Q13 - The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	2	1	3	6
28	Q14 - A procedure for updating the guideline is provided.	6	3	5	14
29		39	17	40	Caution: Empty Cells
30	Domain 3 Score for 3 Appraiser(s):				96
31					50%
32	Domain 4 - Clarity of Presentation				
33	Q15 - The recommendations are specific and unambiguous.	5	4	7	16
34	Q16 - The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	4	1	5	10
35	Q17 - Key recommendations are easily identifiable	4	4	6	14
36		13	9	18	Caution: Empty Cells
37	Domain 4 Score for 3 Appraiser(s):				40
38					57%

39	Domain 5 - Applicability				
40	Q18 - The guideline describes facilitators and barriers to its application.	6	2	5	13
41	Q19 - The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	2	2	4	8
42	Q20 - The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	5	4	4	13
43	Q21 - The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	3	1	5	9
44		16	9	18	Caution: Empty Cells
45	Domain 5 Score for 3 Appraiser(s):				43
46					43%
47	Domain 6 - Editorial Independence				
48	Q22 - The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	3	2	4	9
49	Q23 - Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	1	1	5	7
50		4	3	9	Caution: Empty Cells
51	Domain 6 Score for 3 Appraiser(s):				16
52					28%
53	Overall Guideline Assessment				
54	1. Rate the overall quality of this guideline. Scoring: 1 (Least Quality) - 7 (Highest Quality)	5	3	5	
55	2. I would recommend this guideline for use. Scoring: "Yes", "Yes, with modifications", "No"	Yes, with mod.	no	yes	
56					

Average Standard Deviation of Items by Domain		
Domain	Standard Deviation	Discrepancy Level
1	0,96	LOW
2	1,23	LOW
3	1,77	LOW
4	1,59	MEDIUM
5	1,45	LOW
Overall Guideline Assessment	1,15	LOW

4. MATERIAL METODOLÓGICO PREGUNTA 1

Pregunta 1: ¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbilidad neurológica?

A modo de análisis secundario, para la elaboración de esta guía se han tratado de obtener resultados combinados ("compound outcome") de mortalidad y afectación grave del neurodesarrollo (NDP), que no se habían efectuado en los estudios primarios ni en los metanálisis efectuados hasta el momento. Para ello, usando un software standard (revman) se efectuó la combinación de resultados de los estudios que aportaron datos sobre mortalidad y que posteriormente han aportado datos de seguimiento de NDP. El resultado de dicho metanálisis no presenta heterogeneidad ($I^2=0\%$) y, siguiendo un modelo de efectos fijos, muestra que la utilización de aire supondría para este compound outcome un Risk Ratio de 0.88 [CI 95%: 0.68, 1.16] respecto el uso de O₂ al 100%. Por tanto expone que no habría diferencia estadísticamente significativa entre la utilización de aire u O₂ al 100% para este resultado (**Figura 1**). Sin embargo, en el seguimiento de pacientes para NDP, estos tres estudios presentan bastantes pérdidas –de 547 pacientes elegibles, 414 evaluados (24,3%) pérdidas– por lo que asumiendo el peor y el mejor de los resultados para dichos pacientes e integrando estos datos en el metanálisis tendríamos en el peor escenario: RR 1.67 [95% CI: 0.62, 4.55] (**Figura 2**) y mejor escenario: RR 0.55 [0.32, 0.94] (**Figura 3**), en ambos casos con alta heterogeneidad por lo que se usó un modelo de efectos aleatorios.

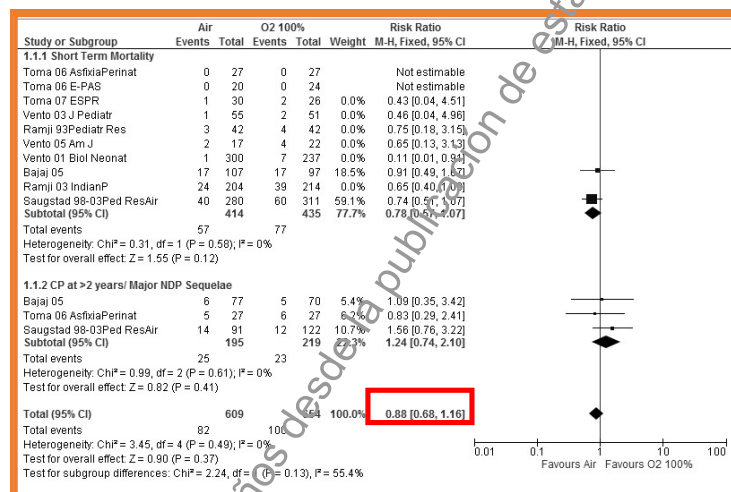


Figura. 1 Sin tener en cuenta las pérdidas producidas en el seguimiento (24,3% de los pacientes)

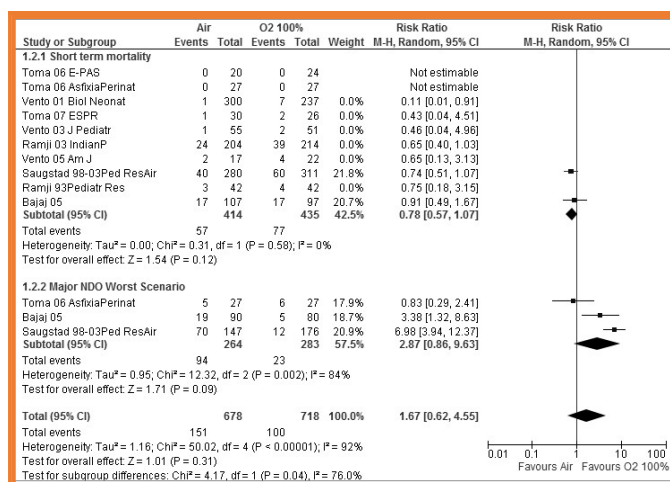


Figura. 2 Asumiendo el peor escenario frente a las pérdidas

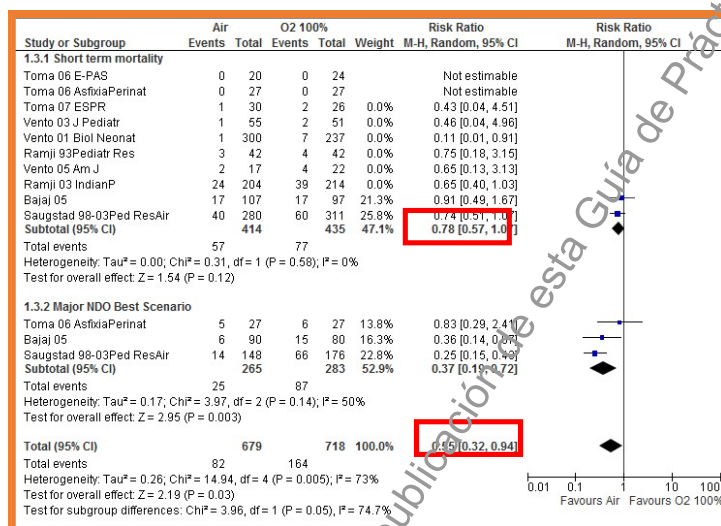


Figura 3 Asumiendo el mejor escenario frente a las pérdidas

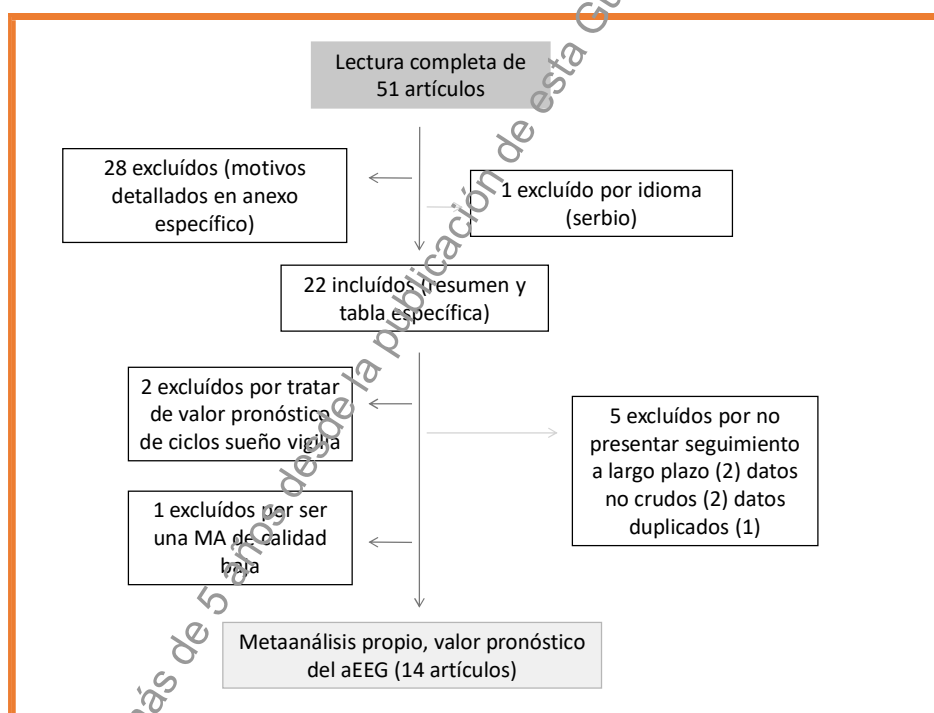
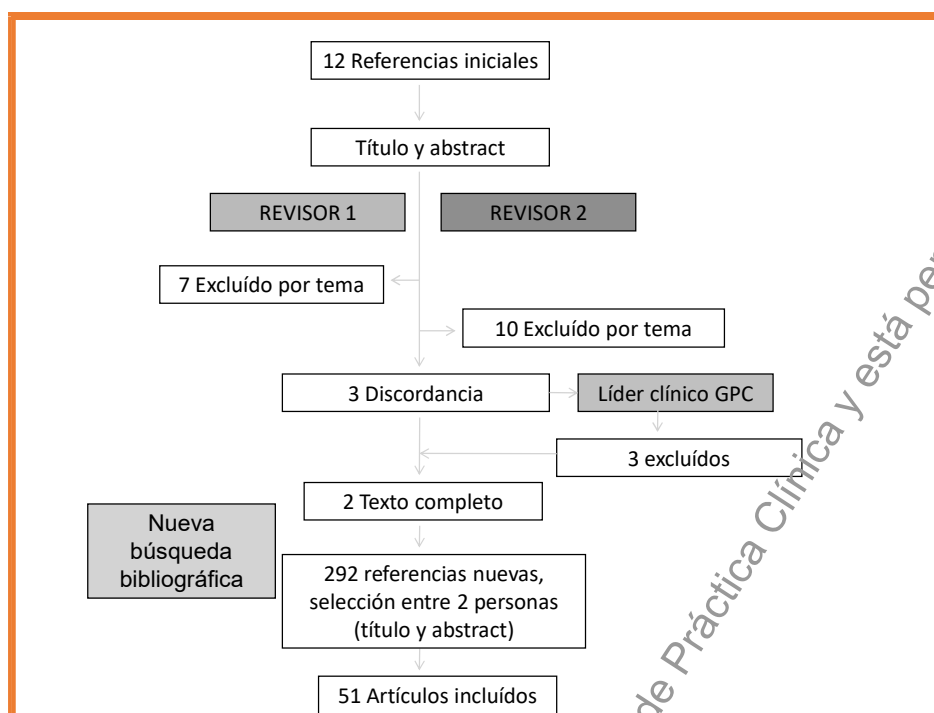
5. MATERIAL METODOLÓGICO PREGUNTA 12

Pregunta 12: En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cual es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Para la realización del metanálisis original de esta pregunta se consideraron todos los trabajos sobre el valor pronóstico del aEEG publicados hasta diciembre 2012. La población diana eran recién nacidos con EHI, tratados o no con hipotermia monitorizados con electroencefalograma integrado por amplitud y con seguimiento a largo plazo de al menos 12 meses.

La búsqueda bibliográfica realizada se especifica en el manual metodológico de esta guía. No se establecieron restricciones de idioma y se rastrearon las citas bibliográficas de los artículos seleccionados que se leyeron de manera completa. Finalmente sólo se incluyeron artículos en inglés o castellano, excluyéndose un artículo en serbio. En caso de no disponer de todos los datos para la correcta interpretación de un artículo se intentó contactar con el autor principal. El MA se limitó al valor pronóstico del patrón de base del aEEG (voltaje o patrón), dejando fuera la presencia/ausencia de ciclos sueño-vigilia debido a la escasez de trabajos específicos en este sentido y a la imposibilidad de obtener datos crudos de uno de los trabajos más relevantes (Osredkar 2005).

El proceso de selección de la literatura siguió el siguiente esquema siguiendo dos fases:



La lista de los trabajos incluyó 14 artículos y 722 pacientes. A continuación detallamos los autores así como la definición de muerte, discapacidad y parálisis cerebral que se realiza en cada uno de

los trabajos. Para la realización del meta análisis, en cada uno de los trabajos finalmente incluidos se realizó además una evaluación final de calidad (ver tabla más adelante y tablas resumen de cada artículo). La calidad se consideró inicialmente alta si la población diana y el desenlace estaban bien definidos. El patrón oro del aEEG fue el neurodesarrollo a los dos años. No se consideró que la calidad disminuía ante tamaños muestrales pequeños ni en análisis retrospectivos. Se bajó la calidad ante mala definición de la población diana, alteraciones en la interpretación del aEEG o seguimientos de los pacientes irregulares/mal definidos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

Autor	HT	Nº pacientes	Tipo de registro de aEEG	Seguimiento	Definición Discapacidad	Definición PC	Calidad
Thornberg 1994	No	38 RN con asfixia de 36 o más semanas de EG <i>No se sabe si consecutivos o no</i>	CFM Lectromed® y CFAM (CF analyzing monitor), health care®, biparietal	Al menos 18 meses	Test de Denver a los 5, 10 y 18 meses	No especificado	Alta
Hellstrom Westas 1995	No	47 RN con asfixia (51% EHI grados II o III de Sarnat. 5 pacientes EHI grado I. 9 no EHI y 9 no se sabe grado de EHI) <i>Consecutivos</i>	Lectromed® CFM 4640 biparietal P3-P4	Al menos 12-18 meses	No se especifica escala. Secuelas neurológicas definidas como PCI de cualquier grado o retraso psicomotor que requiere entrenamiento especial)	No se especifica	Alta
Eken 1995	No	34 RN a término con EHI <i>Consecutivos Prospectivo</i>	Lectromed® CFM 4640 biparietal	3, 9, 18 y 24 meses	Griffiths Mental developmental scale, Amiel-Tison, Grenier, Touwens. Anormal C desarrollo menor de 85 en escala de Griffith	Criterios de Hagberg	Alta
al Naqeeb 1999	No	40 RN con asfixia (14 EHI grado I, 17 grado II y 7 grado III) <i>Consecutivos? Prospectivo</i>	Lectromed® CFM 5330 biparietal	18-24 meses	Griffiths Scale (GQ) y optimal score (OS) (anormal si alteraciones neuromotoras y OS <20 y/o GQ <85)	No especificado	Alta
Shalak 2003	No	50 RN a término con asfixia (15 sin EHI, 3 EHI leve, 13 EHI moderada, 2 EHI grave) <i>Consecutivos Prospectivo</i>	Lectromed® CFM 5330 frontoparietal	18 meses	Escala de Bayley, además de evaluación visual y auditiva	trastorno motor no progresivo fundamentalmente espástico	Baja (1 sola lectura y no continuada de EEGa; retraso del desarrollo moderado o grave no bien definidos)
Ter Horst 2004	no	30 RN a término con asfixia perinatal <i>Consecutivos Retrospectivo</i>	Lectromed® CFM 4640 biparietal	24 meses	Touwen	Criterios de Hagberg	Alta

Autor	HT	Nº pacientes	Tipo de registro de aEEG	Seguimiento	Definición Discapacidad	Definición PC	Calidad
Van Rooij 2005	No	171 RN a término con asfixia <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	Lectromed® CFM 4640 biparietal	al menos 12 meses	Griffith's scale. Desenlace adverso si CD menor a 85 en GQ, sordera que necesita amplificaciones bilaterales y/o epilepsia	Criterios de Hagberg	Alta
Shany 2006	No	55 RN con EHI <i>Consecutivos</i>	Lectromed® CFM 5330 biparietal	Al menos 30 meses	Evaluación neurológica según manual de Amiel-Tison y Gosselin. Bayley II para evaluación del desarrollo, en <42 meses; Test de Leiter-R en mayores de 42 meses (outcome adverso si puntuación menos de 79)	no especificado	Baja (Población no homogénea incluyendo población de hábito seminómada, con dificultad de evaluación con pruebas de desarrollo estándar)
Ancora 2009	No	32 RN con asfixia <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	Lectromed® CFM 5330 (no especifica posición electrodos)	al menos 24 meses	Griffiths Scale	Criterios de Hagberg. Palisano	Alta
Hallberg 2010	Si	23 RNT con EHI tratados con hipotermia (1 de ellos de 36+6) <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	Nervus® (Vyasis, EEUU) no se especifica posición	12 meses	Alberta Infant Motor Scale a los 4 meses (anormal AIMS <5)	Espasticidad	Alta
Thoresen 2010	Si y no	74 RN con EHI (31 tratados con hipotermia, 43 no tratados) <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	Electrodos biparitales, Lectromed® Olympic®	18 meses	Bayley II. Anormal si MDI menor de 70 según Bayley II o ausencia de visión eficaz	Anormal GMFCS nivel 3-5	Alta
Ancora 2011	Si	10 RNT (6 EHI moderada y 4 EHI grave) <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	Biparietal, CFM 5330 Olympic biomedical® No se especifica posición	18 meses	Griffith's developmental Scale (anormal si global quotient menor de 88,7)	Criterios de Hagberg	Baja (Investigadores que evalúan EEG no ciegos: Alto porcentaje de pacientes con EHI leve (la mitad) Mortalidad baja.)

Autor	HT	Nº pacientes	Tipo de registro de aEEG	Seguimiento	Definición Discapacidad	Definición PC	Calidad
Shankaran 2011	Si y no	108 RN de 36 semanas o más con asfixia perinatal <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	Moberg neonatal EEG monitor®. 4 Electrodo C3,C4, referencia y tierra	18 meses	Discapacidad grave: MDI <70 ceguera o alteración de audición que requiere prótesis auditivas; moderada: MDI 70-84 alteración de audición sin prótesis auditivas o convulsiones persistentes a los 18 meses	Discapacidad grave: GMFCS 3-5; discapacidad moderada GMFCS 2	Alta
Gucuyener 2012	Si	10 RN (6 con EHI grado II y 4 con EHI grado III) <i>Consecutivos</i> <i>Prospectivo</i>	CFM 6000 Natus monocanal®, no se especifica posición	No especificado	Bayley II. Discapacidad grave: MDI o PDI <70	No especificado	Baja Variabilidad en seguimiento que hace difícil de interpretar los datos o (quizás por ello no hayan niños sin discapacidad grave)

La lista de los trabajos excluidos tras lectura completa y realización de tabla resumen del mismo fue (se detalla motivo de exclusión):

Toet 1999: Trabajo en 2 centros (Lund y Utrecht) El artículo señala que 18 de los pacientes de Lund se publican en la serie de Hellstrom Westas. Al no presentar datos por separado de los pacientes de Utrecht y Lund y para evitar incluir pacientes por duplicado en el MA, dejamos este artículo fuera.

-Toet 2006: datos presentados como mediana y rango intercuartílico. Se contacta con el autor no obteniéndose respuesta para conseguir datos crudos.

-Wyatt 2007: se incluyen pacientes con EHI I. resultados en forma de OR sin datos crudos para calcular VP, VN, FP y FN.

-Sarkar 2008: no aparecen datos de seguimiento a largo plazo

-Massaro 2012: no aporta datos de seguimiento a largo plazo

Domenec Martínez 1993: evalúa el uso del *EEG convencional* como herramienta de valoración pronóstica a largo plazo en pacientes con EHI.

Lamblin 1996: describe la exploración clínica, el *electroencefalograma convencional* y la ecografía cerebral de 29 recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica.

Sinclair 1999: comparar el valor pronóstico de dos patrones de bases en el *EEG convencional* precoz en los pacientes afectados de EHI: el patrón "Burst supresión" y el "Burst supresión modificado".

Wertheim 1994: Estudio de cohortes realizado en 37 recién nacidos a término en el hospital Hammersmith de Londres en el que se evalúa el valor pronóstico del *EEG convencional* registrado durante al menos 12 horas en diferentes momentos de vida de recién nacidos con asfixia. Al no evaluar el EEG integrado por amplitud es un trabajo no pertinente para la respuesta de esta pregunta.

Azzopardi 1999: evalúa si *electroencefalograma convencional continuo* aplicado en las primeras 12 horas tras el nacimiento puede predecir la severidad de las complicaciones neurológicas y del neurodesarrollo después de una asfixia perinatal. Para ello calcula la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y CPP del EEG continuo a las 4h y 12h y lo relaciona con el grado de EHI y discapacidad en el neurodesarrollo.

Gire 2000: Estudio retrospectivo en el que se incluyen 26 recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica para valorar la relación entre la exploración neurológica, el *electroencefalograma convencional*, la TAC o la RMN, y el pronóstico neurológico a medio plazo

Biagioni 2001: Evaluación de valor pronóstico de RMN cerebral y EEG convencional precoz en 25 recién nacidos a término con asfixia.

Baumgart 2001: comentario al artículo de Biagioni citado anteriormente y por lo tanto, no susceptible de ser revisado para esta pregunta.

Biagioni 2002: investiga la correlación entre el *EEG convencional*, las lesiones en la RMN en niños con lesiones perinatales y la función visual

Mandel 2002 : El objetivo de este estudio es evaluar y comparar el valor predictivo de: los antecedentes (RCP inicial de más de 10 min), el examen clínico (Escala de glasglow, Ausencia de actividad espontánea respiratoria a las 24h, Ausencia de reflejos pupilares a las 24h), datos biológicos (bicarbonato, lactato, pH, GPT, GOT y CK) y datos electrofisiológicos (*EEG convencional* y PES) con respecto al pronóstico de los niños con EHI de 2 meses o mayores que estaban recibiendo ventilación mecánica.

Ancora 2007: incluye *un solo caso* evaluando capacidad predictiva del aEEG y el NIRS en un paciente con hipotermia. Posteriormente en el año 2011 presenta otro trabajo con más casos en el que se incluye éste por lo que se analizó este último trabajo para responder a la pregunta.

El-Ayouty 2007: estudia el valor predictivo de discapacidad a los 18 meses del *EEG convencional precoz* y la RMN convencional en los pacientes con EHI.

Leisjer 2007: Estudio retrospectivo realizado en 23 pacientes con asfixia en Leiden. Se evalúa el valor predictivo de la ecografía craneal, la resonancia y el *EEG convencional*.

Selton 1997: El estudio se centra en el valor predictivo para desarrollo neurológico del *electroencefalograma convencional* en recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica. Es un estudio prospectivo de 38 recién nacidos con diagnóstico de EHI a los que se les realiza un EEG convencional en las primeras 48 horas de vida y entre los 2 y los 7 días de vida. Se valora el desarrollo neurológico al año de vida.

Shany, 2007: El objetivo de este artículo es comparar la efectividad de la lidocaina y el midazolam en el tratamiento de convulsiones refractarias en recién nacidos a término o después

de las 36 semanas de gestación afectos de encefalopatía hipóxico-isquémica y que tuvieron la actividad cerebral monitorizada con el electroencefalograma de amplitud integrada. Se concluye que los resultados sugieren que la lidocaína puede ser más efectiva que el midazolam en reducir o controlar las convulsiones neonatales refractarias. La respuesta más baja fue más evidente en el recién nacidos con EHI más severa (grado 3).

Van Rooij 2007: Estudio que analiza el valor pronóstico en recién nacidos del *status epilepticus* detectado mediante aEEG. Incluye pacientes con asfixia pero también otros pacientes con otras patologías como hemorragia intraventricular o hemorragias parenquimatosas.

Mariani 2008: Estudio realizado en Italia en el que se evalúa el valor pronóstico del *EEG convencional* en 23 recién nacidos con asfixia.

Murray 2009: Estudio de cohortes prospectivo realizado en el Hospital Universitario de Cork (Irlanda) de mayo 2003 a –mayo 2005. *En él se evalúa el valor pronóstico del EEG convencional* precoz en pacientes con asfixia (registrado con el Nicolet One, Viasys) Posteriormente se correlaciona el patrón del EEG con el outcome a los 24 meses. El EEG se evalúa a intervalos fijos a las 6, 12, 24 y 48 horas.

Rafay, 2009: Artículo que se centra en el valor predictivo de las convulsiones diagnosticadas mediante *EEG convencional* en pacientes recién nacidos con asfixia o *infarto*.

Doyle 2010: Artículo en el que se evalúa la capacidad predictiva de un modelo automático que integra diferentes características del *EEG convencional* junto con valores de electrocardiograma en recién nacidos a término. Incluye pacientes descritos por Murray 2009 (misma cohorte).

Hathi 2010 : El objetivo de este estudio es evaluar el Índice basado en el EEG (llamado CHIndex en recién nacidos CHI/b) para identificar recién nacidos con altos valores de la escala de Sarnat y EEG anormales como marcadores de EHI después de una asfixia perinatal. El CHIndex es un índice multiparamétrico que incorpora el espectro, aspectos temporales y probabilísticos del EEG en una medida unificada única. Para ello se realizó un estudio retrospectivo utilizando 30 minutos de EEG convencional de 20 RN a término con EHI y 20 RN sanos. Los resultados concluyeron que el CHI/b identifica recién nacidos con valores de la escala de Sarnat altos y EEG anormales. Este resultado da soporte a valorar su potencial como un objetivo indicador de lesión neurológica en recién nacidos con EHI.

Abend 2011: revisión general sobre la importancia de la utilización del EEG como elemento pronóstico en el momento agudo para la determinar el outcome a largo plazo. Describe puntualmente el papel del EEGa en las Unidades de Cuidados Intensivos pero no permite extraer datos pronósticos a largo plazo que nos ayuden a responder a la pregunta planteada.

Flisberg 2011: Estudio realizado en 21 recién nacidos a término con asfixia en Gotemburgo (Suecia) para la respuesta de esta pregunta. Se realiza *EEG convencional* continuo y se estudia el tiempo de supresión por hora para después relacionarlo con el neurodesarrollo.

Hamelina 2011: estudio caso/control cuyo objetivo es determinar el valor pronóstico del *electroencefalograma convencional* en recién nacidos a términos con encefalopatía hipóxico isquémica tratados con hipotermia comparados con aquellos que no reciben hipotermia.

Iwata 2011: revisión general sobre la evidencia que existe de la hipotermia moderada sostenida como tratamiento. También revisa algunos de los puntos a mejorar así como posibles terapias futuras a asociar a la hipotermia para mejorar el actual NNT.

Lamblin 2011: artículo de revisión general en que se revisa la contribución el *electroencefalograma en el recién nacido* con encefalopatía hipóxico isquémica. Se revisan tanto en EEG convencional como el aEEG en recién nacido normal y en recién nacido con EHI.

Nash 2011: El objetivo de este artículo es describir la evolución de EEG convencional y las incidencias de convulsiones durante la hipotermia, e identificar los patrones electroencefalográficos predictivos de insulto cerebral en la RMN. Para ello se estudiaron 41 recién nacidos que fueron sometidos a hipotermia. Un EEG continuo se realizó durante la hipotermia y el recalentamiento. Tras el recalentamiento se realizó una RMN. Se calculó la sensibilidad y especificidad del EEG para la detección de lesión cerebral de moderada a severa siendo evaluada por intervalos de 6 horas durante la hipotermia (inicio, medio y final del enfriamiento) y el recalentamiento.

Wusthoff 2011: El objetivo de este estudio es determinar la incidencia y el momento de aparición de crisis eléctricas en recién nacidos a término tratados con hipotermia terapéutica corporal total. Las crisis son diagnosticadas mediante EEG convencional continuo matenido durante las 72 horas de tratamiento con hipotermia y las 24 horas posteriores a completar el tratamiento.

Vasiljević B. Artículo en serbio. Se evalúa el valor pronóstico del aEEG en 90 RN de más de 32 semanas de manera prospectiva. El seguimiento neurológico se realiza hasta los 12 meses de vida.

Relación de trabajos incluidos para cada desenlace, VP,VN, FP y FN.

2.1 Muerte o discapacidad grave

a) 6 horas de vida

En esta primera franja horaria se incluyeron los siguientes trabajos

	VP	FP	FN	VN	Sumatorio	Horas	Hipotermia
Eken 1995	15	3	1	12	31	6	no
Hellstrom Westas 1995	18	3	1	25	47	6	no
Ter horst 2004	6	6	0	10	22	6	no
Van Rooij 2005	77	6	8	69	160	6	no
Ancora 2010	2	0	2	23	27	6	no
Shany 2006	9	4	3	21	37	6	no
Ancora 2011	4	4	0	4	12	6	si
Thoresen 2010	17	10	0	16	43	6	si
Thoresen 2010	16	3	4	8	31	6	no
Hallberg 2010	6	11	0	5	22	6	si
Gucuyener 2012	2	5	0	3	10	6	si
Shalak 2003	8	0	3	20	31	12	no
Shankaran 2011	23	14	6	8	51	9	no
Shankaran 2011	24	23	0	10	57	9	si
Al naqueeb 1999	9	1	1	10	21	12	no

Observamos cómo se ha decidido incluir 3 trabajos en los que la edad del aEEG fue durante las primeras 9 o 12 horas de vida al considerar que la mayoría de pacientes incluidos aquí el aEEG se realizó en las primeras 6 horas de vida. Así para la predicción de muerte o discapacidad a las **6 horas de vida** encontramos:

b) 24 horas de vida

	VP	FP	FN	VN	sumatorio	Hipotermia
Thornberg 1994	10	0	2	8	20	no
Hallberg 2010	6	4	0	13	23	si
thoresen 2010	16	7	1	19	43	si
thoresen 2010	16	0	3	11	30	no
ancora 2011	3	6	2	1	12	si
ter horst 2004	11	1	0	18	30	no
van rooij 2005	72	6	13	75	160	no
ancora 2010	4	0	0	23	27	no

c) 36 horas de vida

	VP	FP	FN	VN	sumatorio	Hipotermia
Thornberg 1994	11	0	1	8	20	no
Hallberg 2010	6	3	0	14	23	si
Ter horst 2004	10	0	1	15	26	no
Thoresen 2010	13	0	6	11	30	no
Thoresen 2010	15	1	2	25	43	si

d) 48 horas de vida

	VP	FP	FN	VN	sumatorio	Hipotermia
Thornberg 1994	15	0	3	13	31	no
Hallberg 2010	4	0	1	17	22	si
Thoresen 2010	14	0	3	26	43	si
Thoresen 2010	13	0	6	11	30	no
Ter horst 2004	9	0	1	6	16	no

e) 72 horas de vida

	VP	FP	FN	VN	sumatorio	Hipotermia
Thornberg 1994	10	0	4	9	23	no
Hallberg 2010	2	0	3	18	23	si
Thoresen 2010	12	0	5	26	43	si
Thoresen 2010	13	0	6	11	30	no
Ter horst 2004	7	1	0	3	11	no

2.2 Muerte primeros 2 años de vida

a) 6 horas de vida

Outcome 2: Muerte	vp	fp	fn	vn	horas	hipotermia
Van Rooij 2005	70	13	0	77	6	no
ancora 2010	1	1	0	25	6	no
Shany 2006	8	5	0	26	6	no
ter horst 2004	5	7	0	10	6	no
eken 1995	15	3	0	13	6	no
al naqueeb	6	3	1	10	12	no
shalak 2003	6	2	1	22	12	no
gucuyener 2012	2	5	0	3	6	si
ancora 2011	2	9	0	1	6	si
thoresen 2010	9	10	0	11	6	no
thoresen 2010	10	20	0	13	6	si

Nuevamente observamos cómo se ha decidido incluir 2 trabajos en los que la edad del aEEG fue durante las primeras 9 ó 12 horas de vida.

b) 24 horas de vida

Outcome 2: Muerte	vp	fp	fn	vn	hipotermia
Van Rooij 2005	69	3	1	87	no
ancora 2010	1	3	0	23	no
ter horst	8	4	0	18	no
gucuyener	2	2	0	6	si
ancora 2011	2	8	0	2	si
thoresen 2010	9	7	0	14	no
thoresen 2010	10	13	0	20	si

c) 36 horas de vida

muerte	vp	fp	fn	vn	hipotermia
ter horst 2004	7	3	1	15	no
thoresen 2010	8	5	1	16	no
thoresen 2010	10	6	0	27	si

d) 48 horas de vida

Outcome 2: muerte	vp	fp	fn	vn	hipotermia
ter horst 2004	6	3	1	7	no
gucuyener 2012	2	2	0	6	si
thoresen 2010	8	5	1	16	no
thoresen 2010	10	4	0	29	si

e) 72 horas de vida

Outcome 2: muerte	vp	fp	fn	vn	Hipotermia
ter horst 2004	4	3	0	4	no
gucuyener 2012	2	2	0	6	si
thoresen 2010	8	5	1	16	no
thoresen 2010	10	4	0	29	si

2.3. Parálisis cerebral

a) 6 horas de vida

	VP	FP	FN	VN	horas	hipotermia
Ancora 2010	1	1	2	23	6	no
Shany 2006	1	12	0	26	6	no
Hellstrom westas 1995	9	12	0	26	6	no
Hallberg 2010	4	13	0	5	6	si
Ancora 2011	3	8	0	1	6	si

b) 24 horas de vida

	VP	FP	FN	VN	Hipotermia
Ancora 2010	3	1	0	23	no
hallberg 2010	4	6	0	12	si
ancora 2011	3	7	0	2	si

c) 36 horas de vida

Parálisis cerebral	vp	fp	fn	vn	hipotermia
Hallberg 2010	4	5	0	13	si

d) 48 horas de vida,

Parálisis cerebral	vp	fp	fn	vn	hipotermia
Hallberg 2010	3	2	1	16	si

e) 72 horas de vida,

Parálisis cerebral	VP	FP	FN	VN	hipotermia
Hallberg 2010	1	2	3	16	si

2.4 Discapacidad moderada/grave**a) 6 horas de vida**

Discapacidad moderada/grave	VP	FP	FN	VN	Horas de vida	Hipotermia
Van Rooij 2005	7	76	8	69	6	no
Shany 2006	0	4	3	21	6	no
ter horst 2004		11	0	10	6	no
eken 1995	0	18	1	12	6	no
shalak 2003	2	6	2	21	12	no
thoresen 2010	8	11	2	9	6	no
thoresen 2010	7	23	0	13	6	si

Por razones similares a los anteriores apartados se incluye un estudio en el que las horas de vida medias de inicio del registro del aEEG fueron las primeras 12 horas de vida.

b) 24 horas de vida

	vp	fp	fn	vn	hipotermia
Van Rooij 2005	3	69	12	76	no

ter horst 2004	3	9	0	18	no
thoresen 2010	7	9	3	11	no
thoresen 2010	6	17	1	19	si

c) 36 horas de vida

Outcome 3: discapacidad moderada/grave	VP	FP	FN	VN	Hipotermia
ter horst 2004	3	7	0	16	no
thoresen 2010	5	8	5	12	no
thoresen 2010	5	11	2	25	si

d) 48 horas de vida

Outcome 3: discapacidad moderada/grave	VP	FP	FN	VN	Hipotermia
ter horst 2004	3	7	0	7	no
thoresen 2010	5	8	5	12	no
thoresen 2010	4	10	3	26	si

e) 72 horas de vida

Outcome 3: discapacidad moderada grave/grave	VP	FP	FN	VN	Hipotermia
ter horst 2004	3	4	0	4	no
thoresen 2010	5	8	5	12	no
thoresen 2010	2	10	3	26	si

Figuras de resultados para cada desenlace y horas de vida:

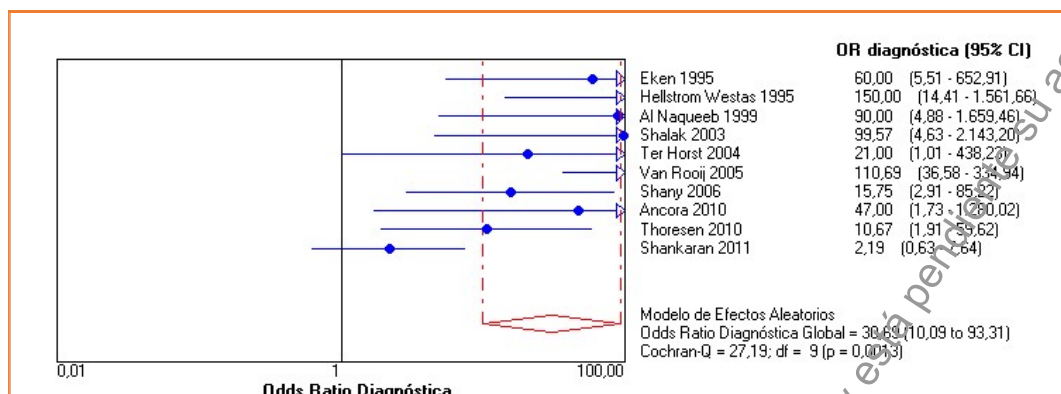


Figura 1: Capacidad pronóstica del aEEG a las 6 horas de vida, pacientes no tratados con hipotermia

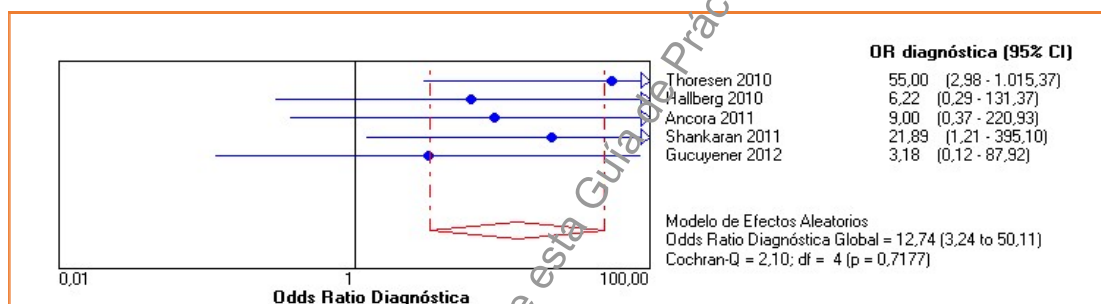


Figura 2: Capacidad pronóstica del aEEG a las 6 horas de vida, pacientes tratados con hipotermia

6. MATERIAL METODOLÓGICO PREGUNTA 13

Pregunta 13: En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Tabla 6.1. Principales características de los estudios incluidos

Autor y año	Tipo estudio	Hipotermia	N/n	EHI grado Sarnat (1/2/3)	Edad RM	Desenlace negativo	Seguimiento mínimo (meses)	Tipo de evaluación	Calidad
Kuenzle 1994	Prospectivo cohortes	No	41/43	NR	1-14d	Discapacidad grave (déficit mental o PC)	12	Examen neurológico (Precht) y Griffith	Baja
Rutherford 1996	Prospectivo base de datos	No	16/16	5/10/1	1-4 semanas	PC	12	Exploración NRL (OS) y Griffiths	Muy baja
Rutherford 1998	Prospectivo base de datos	No	73/75	23/37/13	1-17d	Muerte o discapacidad grave	12	Examen neurológico (OS) y Griffiths	Baja
Mercuri 2000	Prospectivo cohortes	No	52/52	15/37/0	1-4 semanas	Discapacidad grave, PC, déficit cognitivo	12	Examen neurológico y Griffiths	Baja
Gire 2000	Prospectivo cohortes	No	26/26	0/10/16	1-7d	Discapacidad grave, PC, muerte	12	NR	Muy baja
Biagioni 2001	Prospectivo cohortes	No	25/25	8/16/1	7-28d	Muerte o discapacidad grave	24	Examen neurológico y Griffiths	Muy baja
Robertson 2001	Prospectivo cohortes	5/14	14/14	3/9/2	1-5d	Muerte o discapacidad grave	12	Optimality Score (OS) y Griffiths	Muy baja
Barnett 2002	Prospectivo cohortes	No	65/65	21/30/14	7-28d	Muerte o discapacidad	66	Expl neurológica (Townen's), evaluación motora (k-abc) y cognitiva (WPPSI)	Baja
Khong 2004	Prospectivo cohortes	No	20/20	0/15/5	2-13d	Muerte o discapacidad	18	Examen neurológico y GMFCS	Baja
Belet 2004	Prospectivo cohortes	No	24/24	2/16/6	5-19d	Muerte o discapacidad	42	Expl Neurológica, Test Denver y Baley	Muy baja
Boichot 2006	Retrospectivo de cohortes	No	20/20	NR	2-12	Muerte o discapacidad	12	Exploración neurológica	Muy baja
Jyoti 2006	Prospectivo cohortes	No	20/25	(11/2/7)	7-10d	Discapacidad grave y PC	12	Examen Neurol y Griffiths	Muy baja
Leijser 2007	Retrospectivo cohortes	No	23/23	1/12/9	1-7d	Muerte o discapacidad grave	24	Examen neurológico (Hempel), PC (Hagberg)	Muy baja

Van Shie 2007	Prospectivo cohortes	No	32/46	7/25/0	1-45d	PC y déficit cognitivo	12	Escala habilidades motoras Alberta, Bayley II, GMFCS	Baja
Meyer-Witte 2008	Retrospectivo	No	26/26	NR	1-9d (4)	Discapacidad grave o muerte	12	Examen Neurol (Amiel-Tison) y evaluación del neurodesarrollo y cognitiva	Muy baja
Vermeulen 2008	Prospectivo cohortes	No	46/46	10/26/10	1-45d (5,5)	Discapacidad motora	24	Bayley II	Baja
El Ayouty 2007	Prospectivo	No	25/30	3/21/10	8-28d	Parálisis cerebral	18	Exploración NRL y Test de Denver	Muy baja
Twomey 2010	Retrospectivo	No	26	3/15/8	2-10d (5)	Muerte o discapacidad	24	Bayley, Clasificación funcional de la PC no referida	Muy baja
Rutherford 2010	Subestudio ECA (TOBY)	SI HT 63/NT67	131/325	NR	2-30d (8)	Muerte o discapacidad	18	Bayley II, GMFCS	Moderada
Ancora 2010	Prospectivo Cohortes	No	31/32	17/13/1	7-10d	Discapacidad	24	Exploración NRL, Griffith, PC según Hagberg	Muy baja
Alderliesten 2011	Retrospectivo	No	81/95	NR	2-25	Muerte o discapacidad	18	Expl neurológica y Griffiths	Baja
Polat 2012	Prospectivo	No	25/25	NR	7-14d	Discapacidad	44	Expl neurológica y test de Denver	Muy baja
Shankaran 2012	Subestudio ECA (NICHD)	SI HT 73/NT 63	136/208	NR	15d±12d	Muerte o discapacidad	18	Bayley II, GMFCS	Moderada
Tusor 2012	Prospectivo cohortes	SI	43/70	NR	1-21d	Muerte o discapacidad	12	Expl neurológica, Griffiths, GMFCS	Muy baja

Tabla 6.2. Principales características de los estudios incluidos (parte II)

Autor y año	Patrón de RM considerado significativo	Discapacidad moderada-grave
Kuenzle 1994	Lesión difusa en ambos hemisferios, lesión moderada o grave de los NGC	Parálisis cerebral, cociente de desarrollo < 70
Rutherford 1996	Anormalidad GB o múltiples áreas de lesión de la SB	PC cuadripléjica, retraso grave del desarrollo
Rutherford 1998	PLIC anormal (bilateral)	Muerte o discapacidad grave
Mercuri 2000	Anormalidad moderada o grave de los ganglios basales, alteración grave de la SB	PC Cuadriplejia y CD<70
Gire 2000	Alteración difusa con pérdida de la diferenciación SB-SG o hiper/hipointensidad de los núcleos grises centrales	PC, ceguera, sordera, retraso mental, epilepsia no controlable
Biagioni 2001	Lesión moderada o grave de NGC o lesiones extensas de SB	Muerte o discapacidad moderada/grave (PC o DQ<70)
Robertson 2001	PLIC anómala o alteración intensidad en n. lenticular y tálamos	DQ ≤ 70 o muerte
Barnett 2002	Lesión moderada o grave de NGC o lesiones extensas de SB	Muerte o discapacidad (Puntuación <p5 para Towne y para k-abc, CI <80 o PC)
Khong 2004	Lesión GB o lesión extensa de SB asociadas a alteración de la señal PLIC	Muerte o discapacidad grave (PC grave)
Belet 2004	Lesión GBT, encefalomalacia difusa	Discapacidad moderada/grave: PC, retraso global del desarrollo, epilepsia
Boichot 2006	Afectación GBT junto con córtex	Muerte o discapacidad grave
Jyoti 2006	Alteración de la señal de la PLIC, afectación central > al 30% o alteración de la periferia > al 30%.	Deambulación no esperable, sedestación ausente a los 12 meses, CD <-2DS, ceguera, sordera o muerte
Leijser 2007	Lesión moderada o grave de los GBT o lesión grave SB o ausencia PLIC	Muerte o parálisis cerebral
El Ayouty 2007	Lesión moderada o grave de los GBT o lesión grave SB	PC
Van Shie 2007	Anormal señal en todo el córtex y NGC o ausencia PLIC	PC, déficit cognitivo
Meyer-Witte 2008	Diferenciación SB-SG ausente o hiperintensidad de la señal de la PLIC en T1 ausente o hiperintensidad en T1 o T2 de los NGC en más de una localización	“secuelas mayores”
Vermeulen 2008	Lesión ganglios basales o lesión global	Discapacidad motora (IDP<70 en el test de Bayley)
Twomey 2010	Lesión NGC o difusa	PC moderada o grave, o IDM<70 en el test de Bayley

Rutherford 2010	Lesión NGC moderada o grave, PLIC anormal, lesiones extensas de SB	Muerte o discapacidad moderada/grave (Bayley IDM < 70, GMFCS grado 3-5)
Ancora 2010	Lesión moderada o grave de NGC, ausencia PLIC	Discapacidad: parálisis cerebral o CD <85
Alderliesten 2011	Lesión no focal de GB y T, PLIC anormal,	Muerte o discapacidad moderada/grave (PC o CD <85)
Polat 2012	Tronco del encéfalo, zona ventral cerebelo, GB, T, regiones perirrolándicas	Disfunción motora moderada o grave, retraso psicomotor (score Denver <30% valores de normalidad para la edad) o convulsiones periodo postnatal
Shankaran 2012	Clasificación NICHD 2-3 (lesiones en GB y T y cápsula interna asociado o no a afectación de otras áreas; patrón global de lesión)	Muerte o discapacidad (Bayley IDM < 70, GMFCS grado 3-5)
Tusor N 2012	Lesión NGC moderada o grave, PLIC anormal, lesiones extensas de SB	Muerte o discapacidad moderada/grave (Bayley IDM < 70, GMFCS grado 3-5)

7. TABLAS RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Pregunta 1:

¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbilidad neurológica?

TABLA 1.1. Saugstad 2008

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: OXÍGENO EN NIÑOS CON EHI					
Cita Saugstad; Neonatology. 2008; 94 (3) Objetivo: Evaluar en recién nacidos que requieren reanimación, si el uso de aire vs O2 100% determina diferencias en mortalidad y EHI. Tipos de estudio: Aleatorizados o quasi-aleatorizados, con o sin enmascaramiento Ámbito: Hasta marzo 2008	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Medline/PubMed, EMBASE, Cochrane, consulta a expertos, resúmenes de congresos, conferencias y simposios; hasta marzo 2008 CI: RN que a juicio del médico necesitaban ventilación ("deprimidos"), generalmente apnea y FC < 80-100 lpm al nacimiento, < 1min de edad Todas las EG y > 1000g peso Estudios aleatorizados o quasi-aleatorizados, con o sin enmascaramiento CE: No consta N/n (estudios/pacientes): 10 estudios (cuando no se había reportado outcome se contactó el autor principal; 3 resúmenes, se contactó con el autor principal). Pacientes: 2133 1082 aire; 1051 O2 100% Características (Edad; sexo; intervenciones): Inclusión <1 min de vida Sexo no consta	Intervención experimental (tiempo): Reanimación con aire ambiente Intervención control (tiempo): Reanimación con O2 100% Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Mortalidad neonatal 2as: EHI estadio 2 ó 3 (Sarnat y Sarnat) Riesgo basal:	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: No disponible Búsqueda completa: Fuentes completas. Palabras clave / MESH sí Restricción por idioma o tipo publicación: No consta. Lista de estudios incluidos-excluidos: No constan los excluidos. Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: Sí Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí Valoración sesgo de publicación: No Consideración de conflictos de intereses: Sí	Pérdidas: No constan Criterio 1: MUERTE <u>Todos los estudios</u> N=2133. aire: 5 / 1082 RN (1.1%) O2 100%: 15 / 1051 RN (3.9%) RR 0.69 (IC 95% 0.54-0.88) NNT 25 (IC 95% 16-100) <u>Subgrupo</u> 6 aleatorizados, todos realizados en Europa, incluidos RN a término o prematuros tardíos. N=836. aire: 5 / 449 RN (1.1%) O2 100%: 15 / 387 RN (3.9%) RR 0.32 (IC 95% 0.12-0.84) Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL y Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE y Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE Ver revisión sistemática posterior centrada en neurodesarrollo realizada por los mismos autores (tabla 2) EA: No evaluado	Limitaciones: - 4 estudios (n= 1297; 60.8% del total de RN) no han sido adecuadamente aleatorizados - Estos 4 estudios incluyen RN en su mayor parte del tercer mundo, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables a nuestro entorno. - Además han incluido pacientes de cualquier edad gestacional, con patologías de base que han precisado reanimación (no sólo asfixia) Por ello es interesante el análisis del subgrupo aleatorizado (6 estudios), realizado en Europa, en RNT y prematuros tardíos, que muestra hallazgos semejantes al total. - 7 estudios no estaban enmascarados Los autores señalan en la discusión que cuando se evaluó el subgrupo (3 estudios) enmascarado, aleatorizado, en Europa, en RNT y prematuros tardíos los hallazgos también fueron semejantes. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Las guías de RCP actuales recomiendan O2 100%. Una proporción significativa de RN requirió pasar de aire a O2 100%, aunque el nº de fallos en la reanimación ha sido el mismo en los 2 grupos de estudio. Es posible que algunos grupos de neonatos precisen reanimación con concentraciones mayores de O2. No se ha estudiado la utilidad de concentraciones intermedias de O2. Conflictos de intereses: Los investigadores que tuvieron la idea de reanimar con O2 ambiente y que han desarrollado la mayoría de los estudios son los mismos que realizan la revisión.

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 1.2. Saugstad 2012

Estudio	Muestra	Intervención	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: OXÍGENO EN NIÑOS CON EHI					
Cita Saugstad; Neonatology. 2012;102(98) Objetivo: Evaluar en recién nacidos que requieren reanimación, si el uso de aire vs O2 100% determina diferencias en el neurodesarrollo (1-2 años). Tipos de estudio: Aleatorizados o quasi-aleatorizados, con o sin enmascaramiento, que presentan resultados de seguimiento. Ámbito (Lugar; Período): Hasta diciembre 2010.	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Medline/PubMed, EMBASE, Cochrane, consulta a expertos, resúmenes de congresos, conferencias y simposios; hasta marzo 2008 CI: RN que a juicio del médico necesitaban ventilación ("deprimidos"), generalmente en apnea y FC < 80-100 lpm al nacimiento, < 1 min de edad. Todas las EG y > 1000g peso. Estudios aleatorizados o quasi-aleatorizados, con o sin enmascaramiento CE: No consta. N/n (estudios/pacientes): 3 estudios (cuando no se había reportado el seguimiento, se contactó con el autor principal). Pacientes: 547 elegibles 414 seguidos (76%) 195 aire; 219 O2 100% Características (Edad; sexo; intervenciones): Inclusión <1 min de vida; Seguimiento 1-2 años de edad (un estudio no corregida para EG, otro corregida, otro RNT) Sexo: no consta	Intervención experimental (tiempo): Reanimación con aire ambiente Intervención control (tiempo): Reanimación con O2 100% Medidas de resultado (tiempo): 1°: Neurodesarrollo a los 1-2 años de edad evaluado mediante algunos de los siguientes: - evaluación clínica no sistematizada. - Alterado si parálisis cerebral o retraso mental. - Amiel-Tison y test de screening de Baroda. Alterado si puntuación < 97% - Bayley. Alterado si puntuación "riesgo moderado o alto" Riesgo basal:	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: No disponible Búsqueda completa: Fuentes completas. Palabras clave / MESH sí Restricción por idioma o tipo publicación: No consta. Lista de estudios incluidos-excluidos: No constan los excluidos. Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: Sí Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí [I]² = 0.0, no significativa Valoración sesgo de publicación: No Consideración de conflictos de intereses: No	Pérdidas: 24.3% Criterio 1: MUERTE No consta como meta-análisis, sino para cada estudio por separado. Todos los estudios están incluidos en la revisión que se muestra en la tabla anterior. Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL Uno de los estudios incluidos (Saugstad 2003) realizó seguimiento de 66% de los 230 neonatos elegibles hasta los 18-24 meses. Se diagnosticó PC cuando el explorador encontró al niño espástico e hiperreflexico. RR 1.34 (IC 95% 0.55-3.24) Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE Datos no aportados como subgrupo NEURODESARROLLO ALTERADO Nota: Los autores de la revisión responden a esta pregunta que no estaba planteada por los autores de la guía. RR típica 1.24 (IC 95%: 0.73, 2.10) Peor y mejor escenario (pérdidas elevadas): - Extremos favorecen aire: RR 0.33 (IC 95%: 0.22, 0.50) - Extremos favorecen O2: RR 4.09 (IC 95%: 2.63, 6.38) Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE No analizado en la revisión. Resultados del análisis secundario* realizado para la elaboración de esta guía: RR 0.88 (CI 95%: 0.68, 1.16) Peor y mejor escenario: - Extremos favorecen aire: RR 0.55 (IC 95%: 0.32, 0.94) - Extremos favorecen O2: RR 1.67 (IC95%: 0.62, 4.55) EA: No evaluado	Limitaciones: - Pérdidas en el seguimiento elevadas - Solo 1 estudio adecuadamente aleatorizado - El número de pacientes es relativamente pequeño - La mayor parte de los pacientes son del tercer mundo, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables a nuestro entorno. - Se han incluido pacientes de cualquier edad gestacional, con patologías de base que han precisado reanimación (no sólo asfixia) - La evaluación del neurodesarrollo fue informal, no estructurada, en el estudio que aporta el 51.4% de los pacientes. - La edad de seguimiento en el estudio que aporta 51.4% de los pacientes se determinó según edad cronológica, no corregida para EG. - Ninguno de los 3 estudios estaba enmascarado Relación directa (importancia/aplicabilidad). No se han encontrado diferencias significativas entre grupos en relación al neurodesarrollo a los 1-2 años de edad, aunque la estimación es imprecisa. Conflictos de intereses: El investigador que tuvo la idea de reanimar con O2 ambiente y que ha desarrollado la mayoría de los estudio es el primer autor del estudio que aporta 51.4% de los pacientes.

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Pregunta 2:

¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?

TABLA 2.1. Harrington, 2007

Estudio	Muestra	Prueba- estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; I ² , Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: TEST DE APGAR					
Cita Harrington. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196(5) Objetivo: Apgar 10 min = 0 Tipos de estudio: Revisión sistemática de series de casos y est. cohortes Ámbito (Lugar; Período): 1966-abril 2005 + estudio propio	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Medline 1966-abril 2005 CI: MeSH: Apgar score, resuscitation, cardiopulmonary resuscitation Text key words: Apgar, resuscitation, ten minutes and 10 minutes Del abstract → Series de caso o cohortes que proporcionaban datos sobre outcome de RN con Apgar 10 min=0 CE: No especificado N/n (estudios/pacientes): 7 estudios + datos propios (hospital John Radcliff, Oxford, 1991-2004, 9 pts de ≥24sem) n= 94 Características (Edad; sexo; intervenciones): RN, sexo no especificado, cuidado habitual. Incluidos prematuros en varios estudios (incluso desde 24 sem EG)	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): Apgar 10=0 Criterios de evaluación (tiempo): No especificado Probabilidad preprueba:	Diseño a priori: No consta el detalle Extracción de datos duplicada: No Búsqueda completa: No (sólo Medline) No restricción por idioma o tipo publicación: No consta Lista de estudios incluidos-excluidos: 33 abstracts → 25 artículos leídos → 18 excluidos por falta de datos sobre outcome Evaluación de la calidad de estudios incluidos: No Consideración de la calidad: No Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): No Valoración sesgo de publicación: No Consideración de conflictos de intereses: No	Pérdidas: 3 pacientes (3%) Criterio 1: MUERTE Muerte = 78 (83%) Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL No especificado Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE Discapacidad grave/moderada = 12 (12.8%) No es exactamente lo mismo. Si no vale, no especificado. Criterio 3: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE 90 (95.7%) Supervivencia libre de discapacidad mod/grav: 1 (1.06% del total / 6.25% de los supervivientes)	Limitaciones: No constan malformaciones congénitas en algunos No consta EG en algunos Datos clínicos de seguimiento pobres (en duración y evaluación clínica) Algún estudio antiguo (1965-1975) En un estudio Apgar 10 aportado solo para pacientes fallecidos o con secuelas, no si la evolución fue favorable. Antes de la disponibilidad de tratamiento con hipotermia Posibles muertes precoces con referidas a hospitales terciarios podrían no constar y subestimar tasa de mortalidad Relación directa (importancia/aplicabilidad) Aplicable, pero baja calidad. Era prehipotermia: el porcentaje de supervivencia sin discapacidad moderada/grave en RN asfícticos a término sin malformaciones congénitas, manejo más preciso, con hipotermia, previsiblemente será mayor. Conflictos de intereses: No

AUC: área bajo la curva; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; EA: efectos adversos; Es: especificidad; I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IN: indeterminados; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; N: tamaño muestral; Se: sensibilidad; Ppre: probabilidad preprueba; Ppos: probabilidad postprueba; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos;

TABLA 2.2. Laptook 2009

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo:					
Cita Laptook. Pediatrics. 2009; 124(6) Objetivo: Determinar si el test de Apgar 10 min se asocia con muerte o discapacidad después de EHI perinatal Diseño: Cohortes Ámbito (Lugar; Período): Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network hypothermia trial. 15 centros. USA Inclusión de pacientes de Julio 2000 a Mayo 2003	CI (definición EHI): ≥36s y ≤ 6h vida + a) pH ≤7.0 o EB ≤ -16 mmol) o b) (pH 7.01-7.15 o EB -15.9 a -10 mmol o gases no disponibles) + (DIPs I ó II, o Evento centinela) + (Apgar 10 ≤ 5 o Ventilación ≥ primeros 10 min de vida) Y (a) o (b)+ Encefalopatía mod/severa (Sarnat modificado) CE: Malformaciones mayores, CIR severo (≤1800g), RN moribundo, datos sobre T^a outcome no disponibles N: 239 elegibles → 208 en el estudio → 188 en el análisis (3 pérdidas, 17 no datos Apgar score 10) Características (Edad; sexo; intervenciones): 39± 2 Sexo varón caso 49% control 63%	Factor de exposición: Apgar 10 minutos Factor de comparación: Apgar 10 minutos Criterio de Evaluación (tiempo): 1^a: - muerte - discapacidad 18-22 meses grave (Bayley II < 70 GMFCS 3-5, ceguera, sordera con amplificación) * moderada (Bayley II 70-84) + GMFCS 2 + convulsiones o sordera sin amplificación.	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Pérdidas seguimiento: 98.4% Valoración independiente/ciega: Sí Control de la relación temporal exposición-efecto No procede Control de la relación nivel exposición – grado de efecto (dosis-respuesta). Sí. Regresión logística: Cada punto de disminución Apgar Score 10 se asoció con un incremento del 45% de la odds para muerte o discapacidad. Ajuste de covariables: Sí: peso RN, EG, sexo, lugar de nacimiento (intra o extramuros, grupo de tratamiento)	Pérdidas: No seguimiento + Apgar 10 min no disponible: 9.6% RN con Apgar 10 min=0: n=25 Criterio 1: MUERTE Muerte = 12 (48%) Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL No especificado Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE Discapacidad grave/moderada = 7 (28%) No es exactamente lo mismo. Si no vale, no especificado. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE Muerte o discapacidad mod/grave: 19 (76%) Supervivientes: 13 Supervivencia libre de discapacidad mod/grav: 6 (24% del total / 46.2% de los supervivientes) NOTA 1: Resultados con respecto a Apgar 10 min = 1 y 2 Apagar 10 min = 1 (n=11) Muerte = 7 (64%) Muerte o discapacidad mod/grave: 9 (82%) Apagar 10 min = 2 (n=15) Muerte = 7 (47%) Muerte o discapacidad mod/grave: 12 (80%) NOTA 2: El tratamiento con hipotermia disminuyó la probabilidad de muerte o discapacidad mod/grave en relación a la puntuación de Apgar a los 10 minutos (OR 0,44, IC 95% 0,23-0,83) y de muerte (OR 0,5, IC 95% 0,25-0,97)	Limitaciones: - No hay datos sobre los niños que ingresaron en UCIN y fallecieron o estaban tan graves que no se incluyeron en el estudio: podría sobreestimar la tasa de supervivencia libre de síntomas. - Escaso tamaño muestral Relación directa (importancia/aplicabilidad) Elevada: actualmente las guías de RCP neonatal recomiendan finalizar las maniobras de si a los 10 min la puntuación de Apgar es 0, pero 24 % sobrevivirían libres de secuelas moderadas/graves. Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I⁰: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 2.3 Laptook 2008

Estudio	Muestra	Factor Exposición	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios
Factor de riesgo: HIPERTERMIA					
Cita Laptook. Pediatrics 2008;122(3) Objetivo: Evaluar si la hipotermia aumenta la muerte o discapacidad Diseño: Cohortes Partiendo de ensayo controlado aleatorizado multicéntrico Ámbito NIH and human dev Neonat Res Network, 15 hospitales USA. Inclusión entre Julio 2000- Mayo 2003	CI (definición EHI): ≥ 36.5 y ≤ 37.5 vida + a) pH ≤ 7.0 o EB ≤ -16 mmol) o b) (pH 7.01-7.15 o EB -15.9 a -10 mmol o gases no disponibles) + (DIPs I ó II, o Evento centinela) + (Apgar 10 ≤ 5 o Ventilación $\geq$ primeros 10 min de vida) Y (a) o (b)+ Encefalopatía mod/severa (Sarnat modificado) CE: Malformaciones mayores, CIR severo (≤ 1800g), RN moribundo, datos sobre Tª / outcome no disponibles N: Total: 239 elegibles 208 en el estudio 12 No analizados (no Tª, no outcome o violación del protocolo) Controles: 106 – 4 – 3 = 99 Características (EG media 39+2 No diferencias en sexo	- Tª a 72h vida Medidas Tª esófago y piel casos: c/15min x 4h c/60 min 5-12h c/4h hasta 72h (26 valores/pt) controles c/4h (17/pt) Factor de comparación: Para cada niño: Tª elevada: media de Tª del cuartil superior durante las 72h. Tª baja: media de Tª para el cuartil inferior. Se utilizó este valor para análisis de regresión logística. Criterio de Evaluación (tiempo): Outcome a 18-22 m: - muerte -discapacidad grave (Bayley II < 70 GMFCS 3-5, ceguera, sordera con amplificación) -discapacidad moderada (Bayley II 70-84) + GMFCS 2 + convulsiones o sordera sin amplificación.	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Pérdida 3 seguimientos + 4 sin Tª Valoración independiente/ciego: Sí Control de la relación temporal exposición-efecto: Sí	Pérdidas: 4 por falta de datos sobre Tª + 3 por falta de outcome Regresiones logísticas con ajuste de covariables A) Manejo estándar (controles) Criterio 1: MUERTE (M) Tª Esfágica: - Para la media del cuartil de Tª superior, la OR de M aumentó x 6.2 (2.1-17.9) por 1°C de incremento de Tª - Para la media del cuartil intermedio, la OR de M aumentó x 5.9 (1.5–22.7) por 1°C de incremento de Tª - Para la media del cuartil inferior, OR no elevada significativamente Tª Piel: - Para la media del cuartil superior, el riesgo de M aumentó x 3.2 (1.21-8.3) por 1°C de incremento de Tª - Para la media de cuartiles medio e inferior, OR no elevada significativamente Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No especificado Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE Tª esofágica y Tª piel: OR no elevadas significativamente para ninguno de los cuartiles. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE Tª Esfágica: - Para la media del cuartil superior, el riesgo de M o M/D OR aumentó x 4 (1.5-11.2) por 1°C de incremento de Tª - Para la media de cuartiles intermedio e inferior, OR no elevada significativamente Tª Piel: - Para la media del cuartil superior, OR aumentó x 3.6 (1.3-10.4) por 1°C de incremento de Tª - Para la media de cuartiles medio e inferior, OR no elevada significativamente B) Grupo hipotermia Tª esofágica y Tª piel: OR no elevadas significativamente para ninguno de los cuartiles en relación a ninguno de los criterios.	Limitaciones: Observacional (obligatorio actualmente) Secundario Que el manejo de los niños con mayor Tª sea globalmente peor: mal control no sólo de la Tª, sino de otros factores también, por manejo médico o de enfermería. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sugiere que evitar hipotermia en 1as primeras 72h de vida podría disminuir el riesgo de muerte o discapacidad neurológica. Valor relativo, porque actualmente está indicado el tratamiento con hipotermia. Conflictos de intereses: No

Pregunta 3:

¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbia, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbilidad neurológica?

TABLA 3.1. Klinger 2005

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOCARBIA E HIPOERXIA					
Cita Klinger . Arch Dis Child Fetal Neonatal 2005; 90(1) Objetivo: Determinar si la hipoxia o la hipercarbia incrementan el riesgo de daño cerebral después de asfixia intraparto. Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo Ámbito (Lugar; Período): Hospital for sick children, Toronto 1985-1995	CI (definición EHI): 4 obligatorios: - Apgar 5 $\leq$ 5 ó EB a cordón umb $\geq$ 16 ó retraso inicio resp $\geq$ 5 min o cesárea por RPBF - VM inmediatamente al nacimiento - Encefalopatía RN - Afectación multiorgánica (EHI + otro) CE: < 37 semanas, malformaciones congénitas, errores congénitos del metabolismo, infecciones congénitas, shock séptico o hemorrágico, meningitis, SAM grave, traumatismo craneal obstétrico. N: 244 elegibles 218 (89%) con outcome 173 con gases 20–120 min. Características (Edad; sexo; intervenciones): Término 40.0 (SD 1.6) Varones 60%	Factor de exposición: De 20 a 120 min de vida: Hipoxia - mod PaO₂ >100 - severa: PaO₂ >200 Hipercarbia - mod < 25 mmHg (3.3 kPa) - severa < 20 mmHg (2.6 kPa) Criterio de Evaluación (tiempo): Muerte o discapacidad grave, definida como: - PC grave (grave afectación de actividades diarias, hipertonía o hiperreflexia) a los 12 meses de edad - PC leve a moderada y retraso desarrollo (Bayley <2 SD) a los 21-24 meses - Cualquier PC con ceguera cortical o sordera neurosensorial a los 12 meses de edad	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: 89% con seguimiento. Valoración independiente/ciega: Sí Control de la relación temporal exposición-efecto: Sí (Cochran-Armitage trend test p=0.02) Ajuste de covariables: Sí para edad de inicio de respiración espontánea, Apgar 5, EB, número de gases por paciente.	Pérdidas: 89% con seguimiento; 63.8% de ellos con gases -> pérdidas de 40.4% de los elegibles Criterio 1: MUERTE (M). No especificado Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No especificado Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE No especificado. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE Análisis univariante: Al menos un episodio de hipoxia severa o de hipercarbia severa se asoció con muerte o discapacidad grave. Tasa de outcome adverso: - 80% si hipoxia severa e hipercarbia severa - 71% si exposición a uno de los dos - 49% si no hubo hipoxia severa ni hipercarbia severa Análisis multivariante: Controlado para gravedad (Apgar 5 min, inicio respiraciones espontáneas, EB al nacimiento) - Hipercarbia severa OR 2.34 (1.02-5.37), p = 0.044 - No asociación con hipercarbia moderada - Hipercarbia severa + hipoxia severa OR 4.56 (1.4-14.9), p=0.012.	Limitaciones: Retrospectivo Cohorte muy antigua, tras cambios importantes en el manejo de estos pacientes. Periodo pre-hipotermia. No permite establecer causalidad, tan solo asociación. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sí, sugeriría un manejo respiratorio que evite la hipercarbia grave. Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 3.2. Pappas 2011

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOCARBIA E HIPERCARBIA					
Cita Pappas. J Pediatr. 2011; 158(5) Objetivo: Evaluar si la hipocarbica aumenta el riesgo de muerte o discapacidad moderada/grave Diseño: Cohortes, Partiendo de ensayo controlado aleatorizado multicéntrico Ámbito (Lugar; Período): NIH and human dev Neonat Res Network, 20 hospitales USA. 2000-2003	CI (definición EHI): $\geq 36s$ y $\leq 6h$ vida + a) $pH \leq 7.0$ o $EB \leq -16$ mmol) o b) $(pH 7.01-7.15$ o $EB -15.9$ a -10 mmol o gases no disponibles) + (DIPs I ó II, o Evento centinela) + (Apgar $10 \leq 5$ o Ventilación $\geq$ primeros 10 min de vida) y (a) o (b)+ EHI moderada/severa (Sarnat modificado) CE: Malformaciones mayores, CIR severo ($\leq 1800g$), RN moribundo, datos sobre T^a / outcome no disponibles N: 239 elegibles → 208 en el estudio → 204 en el análisis con datos Características (Edad; sexo; intervenciones): 39 ± 2 Sexo varón caso 49% control 63%	Factor de exposición: PCO2 (corregido T^a): preinclusión, inclusión, 4, 8 y 12h de intervención (16.9 ± 2.2 h vida). - PCO2 mínima y máxima acumulada (diferencia entre 35 mmHg y el valor hallado multiplicado por el tiempo por debajo de 35 mmHg) entre RN-12h postinclusión - PCO2 > 50 mmHg acumulada. RN tratados con hipotermia con manta, servo x 72h - RN manejo estándar (servo-control de la T^a piel abdominal en calor radiante) Criterio de Evaluación (tiempo): - muerte - discapacidad 18-22 meses * grave (BayleyII < 70 GMFCS 3-5, ceguera, sordera con amplificación) * moderada (BayleyII 70-84) + GMFCS 2 + convulsiones o sordera sin amplificación.	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: 98.1% con seguimiento Valoración independiente/ciega: Sí Control de la relación temporal exposición-efecto: Sí (desde 35% muerte/discapacidad cuando no hubo hipocarbica hasta 64% en máxima exposición acumulada, > 75 cuartil) Ajuste de covariables: Sí. pH en el momento de la inclusión, grado de EHI, grupo de tratamiento, tiempo hasta el inicio de las respiraciones espontáneas, días de ventilación mecánica.	Pérdidas: 1.9% Criterio 1: MUERTE (M). No especificado Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No especificado Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE No especificado. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE PCO2 (mediana, 25-75 percentil) muerte o discapacidad 22 (20-29) vs No muerte o discapacidad 26 (21-32) $P < 0.05$ -Regresión logística múltiple para análisis ajustado de PCO2 mínima y máxima y fluctuaciones de PCO2 con muerte/discapacidad mostró que sólo PCO2 mínima se asoció con este resultado (OR 2.0, CI 95% 1.1-3.4, $P=0.015$). -Análisis por grupos de tratamiento: la PCO2 mínima se asoció a evolución adversa en los niños no tratados con hipotermia (OR 2.19, CI 95% 1.04-4.63, $P=0.04$) pero no se encontró asociación en los niños con hipotermia (OR 1.64, CI 95% 0.71-3.78, $P=0.25$) -La exposición acumulada a hipocarbica moderada ($PCO2 < 35$ mmHg) se asoció a muerte/discapacidad: cuartil > 75: OR no ajust 4.1/ ajust 6.9 (1.5-31.9), $p=0.049$ cuartil 50-75: OR no ajustada 3.4/ ajust 7.7 (1.8-33.4) cuartil 25-50: OR no ajust 2.6/ ajust 4.4 (1.0-19.4) cuartil < 25: OR no ajust 1.6/ ajust 2.5 (0.6-10.4) -Exposición acumulada a hipercarbica: no asociado a muerte /discapacidad (datos no mostrados) - En 150 RN con gases arteriales en 1ª muestra postnatal se analizó PO2. Poca correlación hiperoxia hipocarbica. No asociación de hiperoxia con muerte/discapacidad.	Limitaciones: Retrospectivo Observacional secundario Que el manejo de los niños con hipo/hipercarbica sea globalmente peor: mal control no sólo de la PCO2, sino de otros factores también, por manejo médico o de enfermería. Breve periodo de tiempo analizado, con determinaciones intermitentes, de muestras arteriales, venosas y capilares. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sí, durante el manejo ventilatorio de los pacientes sugiere hipocarbica en el primer día de vida. Conflicto de intereses: no

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRA: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 3.3 Nadeem 2010

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOCARBIA E HIPERCARBIA					
Cita Nadeem. Am J Perinatol. 2010; 27(5) Objetivo: En RNT con EHI, analizar la relación entre los niveles de pCO ₂ en sangre con el neurodesarrollo. Diseño: Cohortes retrospectivo Ámbito (Lugar; Período): Hospital. Irlanda. Mayo 2003 a diciembre 2005.	CI RN término. ,2 ó más criterios:- pH inicial capilar o arterial < 7.1 - Apgar 5 minutos <5 - Lactato inicial capilar o arterial > 7mmol/L - Alteración neurológica o convulsiones clínicas. CE: No consta. N: 55 RN, 551 determinaciones realizadas. PCO ₂ normal en 416 (75.5%) Hipocarbica moderada 32 (5.8%)10 (31%) espontánea 22 (69%) V mecánica Hipocarbica severa 5 (0.9%), Todos en v mecánica Hipercarbica 98 (17.8%) 49 (50%) espontánea 49 (50%) V mecánica Normocapnia x 3 días 6/52 (11.5%) Mayoría de los episodios de hipo/hipercarbica ocurrieron en las 1as horas de vida. Características Sexo: varones 34/52 (65.4%) EG: 39+1 (1.5)	Factor de exposición: PCO ₂ determinada entre 9 minutos y 72 horas de vida (según indicación clínica) Definiciones: Hipocarbica severa < 2.6 kPa (<20mmHg) Hipocarbica moderada 2.6-3.3 kPa (20-25 mmHg) Hipercarbica > 6.6 kPa (50mmHg) Criterio de Evaluación (tiempo): EHI (Sarnat) Neurodesarrollo a los 24m (Escala de desarrollo mental de Griffith revisada) Evolución adversa (24 meses) - muerte o - cociente de Griffith < 87 - o discapacidad motora significativa	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Sí en 52 niños. Valoración independiente/ciega: No consta Control de la relación temporal exposición-efecto: ≥ 2 horas de exposición a hipo o hipercarbica no se asoció con mayor riesgo de evolución adversa. ≥ 2 episodios de hipo o hipercarbica no se asoció con mayor riesgo de evolución adversa. Ajuste de covariables: Si	Pérdidas: 3 (5.45%) Criterio 1: MUERTE (M). No evaluado específicamente. Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No evaluado específicamente. Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE. No evaluado específicamente. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE PCO ₂ media en niños con evolución normal vs evolución adversa no fue significativamente diferente. No se encontró asociación entre hipocarbica moderada, hipocarbica severa, ni hipercarbica con evolución adversa: Hipocarbica moderada: OR 1.84 (IC 95% 0.49-6.89) Hipercarbica severa: OR 3.16 (IC 95% 0.14-28.45) Hipercarbica: OR 1.07 (IC 95% 0.24-5.45) Análisis multivariante para controlar según grado de encefalopatía: las fluctuaciones de PCO ₂ no fueron significativas.	Limitaciones: Retrospectivo, de datos obtenidos prospectivamente para otro estudio. Pocos pacientes. Pre-hipotermia. Determinaciones de gases no preestablecidas, realizadas en sangre arterial, venosa o capilar. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Muestra la dificultad de conseguir normocapnia, que no parece asociarse con evolución adversa a diferencia de lo que sugerían datos de experimentación animal y estudios sin seguimiento a largo plazo. Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 3.4. Salhab 2004

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOGLUCEMIA					
Cita Salhab. Pediatrics. 2004; 114(2) Objetivo: Determinar la contribución potencial de la hipoglucemia inicial en el daño cerebral de recién nacidos con acidemia fetal grave. Diseño: Cohortes retrospectivo Ámbito (Lugar; Período): UCIN Parkland Hospital, EEUU. Enero 1993 - Diciembre 2002	CI: RN término + pH a umbilical <7 CE: No consta N: 185 RN Características (Edad; sexo; intervenciones): Neurológico alterado vs normal 39.3± 1.5 vs 39.7± 1.4 Sexo no consta CIR: 7 RN (3.7%) Tratamiento de hipoglucemia: bolo de S glucosado 10%, 2 mL/Kg si persiste, repetido; si persiste, aumento de aportes EV.	Factor de exposición: Hipoglucemia obtenida en los primeros 30 min de vida, definida como glucosa <40 mg/dl, confirmada en sangre venosa en laboratorio. Factor de comparación: Criterio de Evaluación (tiempo): Evolución neurológica adversa: Muerte neonatal debida a EHI grave o EHI moderada/grave (Sarnat)	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Sí. Objetivo a corto plazo. Valoración independiente/ciega: No Control de la relación temporal exposición-efecto: Controlado, no había diferencias entre duración de hipoglucemia y outcome. Ajuste de covariables: No	Pérdidas: 0 Criterio 1: MUERTE (M). 14 RN (34%) con EHI fallecieron No evaluada específicamente la relación entre muerte e hipoglucemia, sino en el contexto de evolución neurológica adversa (ver abajo) Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No evaluado. Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE No evaluado. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE No evaluado. NOTA. Criterio "evolución neurológica adversa" = muerte neonatal debida a EHI o EHI moderada/grave. 27 (14.5% del total) tuvieron hipoglucemia. 15 (56%) de los 27 RN con hipoglucemia vs 26 (16%) de los 158 RN sin hipoglucemia tuvieron evolución neurológica adversa. OR 6.3 (IC 95%: 2.6-15.3). Análisis multivariante: 4 variables se asociaron de forma significativa con evolución neurológica adversa: hipoglucemia inicial (OR: 18.5; IC 95%: 3.1-111.9) pH a umbilical ≤ 6.90 (OR: 9.8; IC 95%: 2.1- 44.7) Apgar 5 min ≤ 5 (OR: 6.4; IC 95%: 1.7- 24.5) Intubación en sala de partos (OR: 4.7; IC 95%: 1.2-17.9)	Limitaciones: Retrospectivo Pre-hipotermia No se evalúan directamente ninguno de los criterios establecidos en la pregunta. Que el manejo de los niños con hipoglucemia podría haber sido globalmente peor, de forma que los hallazgos reflejarían un mal control, no sólo de la glucosa, sino de otros factores de valor pronóstico. Relación directa (importancia/aplicabilidad). La asociación con evolución adversa sugiere que evitar hipoglucemias haciendo controles más precoces e instaurando tratamiento o prevención de forma más temprana se podría disminuir el riesgo de daño cerebral. Sin embargo la asociación entre hipoglucemia y evolución adversa no permite establecer si hay relación de causalidad Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 3.5. Basu 2009

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOGLUCEMIA					
Cita Basu. Eur J Pediatr. 2009; 168(7) Objetivo: Correlacionar el potencial papel de la hipoglucemia inicial en el daño cerebral de recién nacidos con asfixia. Diseño: Cohortes. Se escogieron en 2 días de cada semana por un sencillo método aleatorio (no descrito) Ámbito (Lugar; Período): Hospital, India. 1 año.	CI RN término. Glucemia materna Normal. - Controles sanos (gestación y parto normales; Apgar 5 min > 7) - Casos (asfixia): Moderada Apgar 5 min 4-6 Grave Apgar 5 min ≤ 3 CE: Malformaciones, sospecha de metabolopatía, patología materna o tratamientos que puedan producir depresión neonatal, fiebre materna en las 2 semanas previas al parto. N: 60 casos + 60 controles Características (Edad; sexo; intervenciones): Casos 26 ♀/ 34♂ Controles 24♀/36♂ Definición de hipoglucemia: Glucosa < 40 mg/dL	Factor de exposición: Hipoglucemia obtenida en los primeros minutos de vida (antes del inicio de cualquier perfusión iv) Factor de comparación: Criterio de Evaluación (tiempo): EHI (Sarnet + EEG) Mortalidad	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Sí. Objetivo a corto plazo. Valoración independiente/ciega: No Control de la relación temporal exposición-efecto: No Ajuste de covariables: No	Pérdidas: 0 Criterio 1: MUERTE (M). 6 con EHI grave fallecieron No evaluada específicamente la relación entre muerte e hipoglucemia Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No evaluado. Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE No evaluado. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE No evaluado. Hipoglucemia según estadio: - controles: 56.9±5.5 - EHI 1: 50.7±5.1 (p<0.01) - EHI 2: 33.57±6.5 (p<0.003) - EHI 1: 26.8±2.7 (P<0.0001) (comparado cada estadio vs controles)	Limitaciones: Caso control Probablemente no se ha realizado tratamiento con hipotermia (no consta) No se evalúan directamente ninguno de los criterios establecidos en la pregunta. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Muestra asociación entre hipoglucemia y gravedad de EHI, pero no permite establecer si hay relación de causalidad. Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 3.6. Nadeem 2011

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOGLUCEMIA					
Cita Nadeem. BMC Pediatr. 2011; 4(11) Objetivo: En RNT con EHI, examinar el perfil de glucemia y relacionar los niveles de glucosa en sangre con el neurodesarrollo. Diseño: Estudio retrospectivo de cohortes Ámbito (Lugar; Período): Hospital. Irlanda. Mayo 2003 a diciembre 2005.	CI RN término. 2 ó más criterios: - pH inicial capilar o arterial < 7.1 - Apgar 5 minutos <5 - Lactato inicial capilar o arterial > 7mmol/L - Alteración neurológica o convulsiones clínicas. CE: No consta. N: 55 RN, 465 determinaciones de glucemia. 76 alteradas: hipoglucemia 51.3% 11/39 en 1ª muestra 20/39 en 1as 6h hiperglucemia 48.7% 12/37 en 1ª muestra 33/37 en 1as 6h Características (Edad; sexo; intervenciones): Sexo: varones 34/52 (65.4%) EG: 40+1 (35+6 – 42+1) Tratamiento de hipoglucemia: bolo de S glucosado 10%, 2 mL/Kg; luego ajustada perfusión para mantener niveles > 50 mg/dL.	Factor de exposición: Determinaciones de glucemia en las primeras 72h de vida según indicación clínica. Glucosa inicial, determinada en - Inborn: 25 min (rango 9-30) - Outborn: 80 min (rango 70- 100) Definiciones: hipoglucemia < 46.8 mg/dL hiperglucemia > 150 mg/dL Criterio de Evaluación (tiempo): EHI (Sarnat) Neurodesarrollo a los 24m (Escala de desarrollo mental de Griffith revisada) Evolución adversa (24 meses) - muerte o - cociente de Griffith < 87 - o discapacidad motora significativa	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Sí en 52 niños. Valoración independiente/ciega: No consta Control de la relación temporal exposición-efecto: No evaluado Ajuste de covariables: No	Pérdidas: 3 (5.45%) Criterio 1: MUERTE (M). 4 fallecidos. EHI moderada: 2/18 (11%) EHI grave: 2/9 (22%) No evaluada específicamente la relación entre muerte y glucemia. Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. No evaluado específicamente. Criterio 3: PARÁLISIS CEREBRAL MOD/GRAVE No evaluado específicamente. Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE Glucemia en niños con evolución normal vs evolución adversa [21RN (40.4%)]: media 4.89 (2.28) mmol/L vs 5.02 (2.35) mmol/L, p = 0.15. Hipoglucemia precoz (0-6h de vida): OR 5.8 (IC 95% 1.04-32) Hipoglucemia tardía (6-72h): OR 0.22 (IC 95% 0.04- 1.14) Hiperglucemia precoz (0-6h): OR 0.81 (IC 95% 0.2-3.2) Hiperglucemia tardía (6-72h): OR 0.22 (IC 95% 0.04- 1.14) Hipoglucemia hipoglucemia precoz + tardía, no se asoció con evolución adversa. Análisis univariante: 3 variables se asociaron con evolución adversa: hipoglucemia precoz (p < 0.025), Apgar ≤ 5 a los 5 min (p < 0.035) y EHI grave (p < 0.001). Análisis multivariante: sólo EHI moderada y severa continuaron estando significativamente asociadas con evolución adversa.	Limitaciones: Retrospectivo, de datos obtenidos prospectivamente para otro estudio. Pocos pacientes. Pre-hipotermia. Determinaciones de glucemia no preestablecidas, realizadas en sangre arterial, venosa o capilar. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Muestra la dificultad de conseguir normoglucemia. Muestra asociación con EHI grave y, por tanto, con evolución adversa. No permite establecer si hay relación de causalidad. Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 3.7. Tam 2012

Estudio	Muestra	Factor Exposición Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RR, OR, HR, FA, DM, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Factor de riesgo: HIPOFLUCEMIA					
Cita Tam. J Pediatr. 2012; 161(1) Objetivo: Determinar el efecto de la hipoglucemia en las primeras 24 horas de vida sobre el daño cerebral en RNT con riesgo de EHI Diseño: Estudio de cohortes prospectivo Ámbito 1994 a 2010, University of California, San Francisco	CI RN término con 1 de los siguientes: - pH arteria umbilical < 7.1 - Apgar 5 minutos <5 - EB arteria umbilical > -10 mmol/L CE: RN de <36 semanas, malformaciones infecciones metabólicas; si no se puede realizar RMN (muy inestables para transporte o fallecen antes) N: 94 RN Características 79 niños no hipoglucemia, 15 niños hipoglucemia. pH AU menor en niños con hipoglucemia. Score EHI y % convulsiones mayor en niños con hipoglucemia. Hipotermia en 11 niños (10 sin hipoglucemia)	Factor de exposición: Determinaciones de glucemia en las primeras 24h de vida según indicación clínica, en niños de riesgo a las 1,2,4,6,9 y 12 horas. Definiciones: hipoglucemia < 40 mg/dL Factor de comparación: no Criterio de Evaluación (tiempo) -Score de EHI a las 24 horas de vida (tono, reflejos, existencia de crisis y respiración) -RM a los 4 días de mediana (rango 2-5) -Neurodesarrollo a los 12 meses (Score <i>neuromotor con escala</i> desde 0=normal hasta 5=cuadriplejiaespástica y donde Score >3 representa discapacidad funcional. Déficit cognitivo evaluado por neuropsicólogo con Test de Bayley II y III.	Exposición bien definida: Sí Criterio de evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Seguimiento completo: Sí Valoración independiente/ciega: Sí Control de la relación temporal exposición-efecto: No evaluado Ajuste de covariables: Sí	Pérdidas 4/94 para realización de RM (4,3%) 21/94 para seguimiento de 1 año (22,34%) 38/94 para realización de Test de Bayley (40%) Criterio 1: MUERTE (M). Hasta el año de vida 0/79 niños sin hipoglucemia 1/15 niños con hipoglucemia Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL. El análisis multivariante ajustado para factores de hipoxia isquemia perinatal mostró un incremento en el OR de incremento de puntuación en el socre neuromotor de un punto de 4,82 veces (IC95% 1,09 a 21,35) Criterio 4: MUERTE O DISCAPACIDAD MOD/GRAVE Hipoglucemia se asoció tras análisis multivariante a 15 puntos menos en el MDI score del test de Bayley II (IC 95% -26 a -3) Resultados similares para el Bayley III (disminución del MDI en niños con hipoglucemia tras análisis multivariante de 12 puntos, desde -23 a-2) Otros: Asociación entre hipoglucemia y lesión en el haz espinoalámico(RM) Esto aumenta el riesgo de alteración motora al año en 6,47 veces (IC 95% 2,18 a 19,22) sin asociarse a mayor alteración en el Bayley II o III	Limitaciones: -Escaso tamaño muestral -Evaluación sólo hasta el año de vida -Determinación de glucemias puntual según criterios clínicos (podría infraestimar hipogucemia real) Relación directa (importancia/aplicabilidad). Contesta directamente a los desenlaces de discapacidad y atracción motora votados por el grupo Conflictos de intereses: No. Financiado a través de becas del National Institute for Health

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Pregunta 4:

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

TABLA 4.1. Gluckmann 2005

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: HIPOTERMIA					
Cita Gluckmann. Lancet. 2005; 365(9460) Objetivo: Investigar si hipotermia craneal selectiva + hipotermia sistémica leve durante 72h y comenzada en las primeras 6h desde el nacimiento mejora los resultados de neurodesarrollo a los 18m en RN con EHI moderada-severa Diseño: Ensayo clínico controlado aleatorizado Ámbito (Lugar): Período: 25 unidades Nueva Zelanda, UK, USA y Canadá (coordinación NZ); 1999-2002	CI (definición EHI): -Apgar ≤5 a los 10' ó -Necesidad continua de rea. a los 10' ó -Acidosis severa (pH<7,0 o DB≥16mmol/L en sg de cordón o sg venosa o arterial obtenida en 1ªh de vida) + EHI moderada o severa (Sarnat): letargia, estupor o coma más ≥1 de los criterios: hipotonía, reflejos aN (incl. oculomotor o pupilares), succión ausente o débil o convulsiones clínicas + EEGa (≥20' registro: 1-6,5h, excepto 30' tras tto anticonvulsivo): voltaje moderadamente o severamente suprimido moderadamente o crisis eléctricas CE: -edad >5,5h - tto profiláctico con dosis altas de anticomic. - MC mayores - Trauma craneal con hemorragia IC mayor - CIR severo, - PN<1800g - PC <-2DE con peso y talla N - RN críticamente enfermo con poca probabilidad de beneficiarse de cuidados intensivos - no disponibilidad de equipamiento esencial - ppac planeada concurrente en otros ttos experimentales N (GI/GC): 116/118 Características (Edad; sexo; co-intervenciones): RN<6h, 112 mujeres / 122 varones, resto de ttos según estándar local	Intervención experimental (tiempo): Gorro Tª regulada con termostato (Olympic Medical Cool Care System) + Calor radiante servocontrolado mediante sonda cutánea abdominal. 1º Cooling cap: 8-12°C, calor radiante apagado. 2º Cd Tª ≤35,5°C, encendido calor radiante y, ajuste cool-cap. Tª rectal diana: 34-35°C. Iniciado en 1ªs 6h de vida. Mantenido durante 72. Recalentamiento: ≤0,5°C/h hasta 36,5-37,5°C Tª rectal. Intervención control (tiempo): Calor radiante servocontrolado para tª cutánea abdominal. Tª rectal diana: 36,8-37,2°C. Cuidados clínicos estándar. Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Combinación de muerte y discapacidad severa a los 18m. Discap severa: GMF 3-5, Bayley MDI <70, ceguera cortical bilateral. 2ª: Disfunción multiorgánica (EA en ≥3 sistemas), Bayley PMDI <70, epilepsia (convulsiones recurrentes tras pº neonatal requiriendo tto), discapacidades múltiples (≥2: GMF ≥3, MDI <70, epilepsia, ceguera cortical o SNS). Riesgo basal: Outcome primario en GC 66%	Intervención bien definida: Sí Medida de resultado válida: Sí Muestra representativa: Sí Aleatorización adecuada (ulta): Sí, estratificada por centro y por bloques de 6 Ciego: No, sí evaluación de resultados Seguimiento completo: Sí (pérdidas =8,5%) Análisis por intención de tratar: Sí Ajuste de covariables: Alt EEGa: severa o convulsiones versus moderada	Pérdidas: 4/116 asignados a enfriamiento no enfriados, 16 perdidos para el seguimiento. Total: 8,5% de pérdidas 1. Muerte: RAR 4,8%(-7,9/17,6%), RRR 12,7%(-20,6/46,0%), NNT 21(6/-13), RR 0,87(0,61-1,25), OR 0,81(0,46-1,41) 2. Muerte neonatal: RAR -2,1%(-13,0/8,8%), RRR -9,4%(-58,9/40,0%), NNT -48(11/-8), RR 1,09(0,68-1,75), OR 1,12(0,61-2,08) 3. Discap grave: No descrito 4. PC grave (GMFCS 3-5): RAR 11,4%(-2,9/25,7%), RRR 37,0%(-9,2/83,3%), NNT 9(4/-35), RR 0,63(0,35-1,14), OR 0,54(0,25-1,18) 5. Muerte o PC (calculado por mí): RAR 11,0%(-2,2/24,2%), RRR 19,2%(-3,9/42,2%), NNT 9(4/-45), RR 0,81(0,62-1,05), OR 0,64(0,38-1,10) 6. Spv intacta: no descrito EA: Solo diferencias significativas en arritmia cardíaca menor. Glucemia entre 4-24h más alta en enfriados. FC durante el enfriamiento más baja en enfriados. Edema c cabelludo más fc en enfriados. 7. Coagulop: RAR -4,3%(-14,0/5,3%), RRR -30,1%(-96,9/36,6%), NNT -23(19/-7), RR 1,3(0,73-2,34), OR 1,37(0,68-2,76) 8. Arritmias graves: Ningún caso en ninguno de los dos grupos 9. HTP: RAR -0,2%(-4,9/4,6%), RRR -5,4%(-145,2/134,5%), NNT -551(22/-20), RR 1,05(0,27-4,11), OR 1,06(0,26-4,33)	Limitaciones: En análisis post-hoc posteriormente publicado (Wyatt, Pediatrics 2007): Hipertermia (Tª rectal >38°C en ≥1 determinación): 11% hipotermia vs. 31% control. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sí Conflictos de intereses: Declaración de posibles conflictos al final.

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.2. Azzopardi 2009

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: HIPOTERMIA					
Cita Azzopardi. N Engl J Med. 2009; 361(14) Objetivo: Conocer si la HT mejora los resultados de neurodesarrollo en RN con encefalopatía asfíctica Diseño: Ensayo clínico controlado aleatorizado Ámbito (Lugar; Período): Internacional, 41 centros de UK, Hungría, Suecia, Israel y Finlandia. 1Dic 2002 – 30Nov 2006.	CI (definición EHI): RN≥36sEG + -Apgar≤5 a los 10' o -Necesidad continuada de re-a a los 10' o -Acidosis en 1ª h de vida (ph<7,00 ó DB≥16mmol/L en sg cordón, art o capil) +E moderada-severa: letargia, estupor o coma + Hipotonía, reflejos aN (incl oculomotores opupilares), succión ausente o débil o convulsiones clínicas +EEG: trazado de fondo aN ≥30min o crisis CE: Edad (real o prevista) >6h a la hora de la aleatorización,- Malform mayores con indicación de cx - Sosp cromosomopatía - Sosp s.genético asociado disgenesia CE N (GI/GC): 163/162 Características (RN<6h, V/M 189/136; Guías estandarizadas de manejo general. Sedación con morfina o hidrato de cloral si signos de distrés.	Intervención experimental (tiempo): Enfriamiento mediante manta con líquido, cuya temperatura se regula mediante termostato de ajuste manual (Tecotherm TS 200, Te-Com). Tª rectal diana: 33-34°C Típicamente termostato entre 25-30°C.(1ªs 6 h de vida) Duración: 72h Recalentamiento: ≤0,5°C/h hasta 37±0,2°C Tª rectal. Intervención control (tiempo): Estándar de tratamiento actual; calor radiante o incubadora, servocontrolados de acuerdo a la temperatura de la piel abdominal. Tª rectal diana: 37±0,2°C Medidas de resultado (tiempo): 1ª: A los 18 meses: resultado combinado de muerte o discapacidad severa, definida como: -MDI<70 (BSID-II), GMFCS 3-5, ceguera cortical bilateral, no visión útil 2ªs: A los 18 meses: -muerte, -discapacidad severa, -puntuación del BSID-II, -PC, -pérdida auditiva no corregida con ayudas, -convulsiones en tto antiepiléptico, -microcefalia (PC <-2DE), -alteraciones múltiples del neurodesarrollo (>1 de: GMFCS 3-5, BSID-II MDI <70, ceguera cortical o sordera), -supervivencia sin alteración neurológica (BSID-II MDI >84, PMDI >84, GMFCS 0, visión y audición N). Riesgo basal: Muerte o discap severa GC: 53%	Intervención bien definida: Sí Medida de resultado válida: Sí Muestra representativa: Sí Aleatorización adecuada (oculta): Sí (balanceada por grado de alt EEGa y por centro) Ciego: No de tto; sí de evaluación de desenlaces. Seguimiento completo: Sí (pérdidas del 0,6%) Análisis por intención de tratar: No (N/A) Ajuste de covariables: Sí: -Alt EEGa: severa vs moderada - edad aleatorización: <4h vs 4-6h (no diferencias, resultados no detallados en esta tabla)	Pérdidas: 0,6%, mayor para outcomes específicos RESULTADOS -1. Muerte (a los 18m, no describen muerte neonatal): RAR 1,4% (-8,2/11,0%), RRR 5,1% (-30,2/40,4%), NNT 72 (9/-12), RR 0,95 (0,66-1,36), OR 0,93 (0,57-2,52) -2. Discapacidad severa: RAR 9,2% (-2,5/21,0%), RRR 25,7% (-7,0/58,5%), NNT 11 (5/-40), RR 0,74 (0,51-1,09), OR 0,65 (0,37-1,13) -puntuación del BSID-II: -- <70: RAR 10,2% (-1,7/22,1%), RRR 29,5% (-4,8/63,8%), NNT 10 (5/-60), RR 0,70 (0,47-1,06), OR 0,61 (0,34-1,09) -- 70-84: RAR 5,7% (-1,4/12,8%), RRR 52,2% (-12,9/117,3%), NNT 18 (8/-71), RR 0,48 (0,19-1,23), OR 0,45 (0,16-1,24) -- ≥84: RAR -15,9% (-28,4/-3,4%), RRR -29,1% (-52,0/-6,2%), NNT -6 (-29/-4), RR 1,29 (1,05-1,59), OR 1,99 (1,15-3,44) -3. PC: RAR 13,5% (1,6-25,5%), RRR 33,0% (3,8-62,1%), NNT 7(4-64), RR 0,67 (0,47-0,96), OR 0,55 (0,32-0,94) -4. PC grave (GMFCS score 3-5):RAR 10,8% (-0,2/21,8%), RRR 35,0% (-0,8/70,8%), NNT 9 (5/-420), RR 0,65 (0,41-1,02), OR 0,56 (0,31-1,02) -5 muerte o PC (calculado por mí): RAR 10,8% (0,0-21,7%), RRR 19,0% (0,0-37,9%), NNT 9 (5-8521), RR 0,81 (0,65-1,00), OR 0,65 (0,42-1,00) -6 spv sin alteración neurológica (a los 18m): RAR -15,8% (-26,1/-5,5%), RRR -56,8% (-93,8/-19,8%), NNT -6 (-18/-4), RR 1,57 (1,16-2,12), OR 2,01 (1,26-3,19) EA: Coagulopatía: No descrita coagulopatía sgcativa, descritos: -Tª coag alargado: RAR 3,6%(-7,2/14,4%), RRR 8,1%(-16,0/32,2%), NNT 28(7/-14), RR 0,92(0,71-1,18), OR 0,86 (0,56-1,34) -Trombocitopenia: RAR -8,0% (-18,8/2,8%), RRR -16,1%(-37,8/5,7%), NNT -13(35/-5), RR 1,16(0,95-1,42), OR 1,38 (0,89-2,14) Arritmias relevantes: Ofrecidos resultados de cualquier arritmia (8/11 fueron bradic sinusal, 3/11 arritmia ventricular) -Cualquier arritmia: RAR -3,1%(-7,0/0,9%), RRR -165%(-376,3/46,3%), NNT -33(117/-14), RR 2,65 (0,72-9,81), OR 2,74(0,71-10,5) -Arritmia V: RAR 0,6%(-1,5/2,7%), RRR 50,3%(-118,2/218,8%), NNT 161(37/-69), RR 0,50(0,05-5,43), OR 0,49(0,04-5,5) HTP: RAR -4,3%(-10,0/1,5%), RRR -76,7%(-180,6/27,2%), NNT -23(66/-10), RR 1,77 (0,80-3,88), OR 1,85(0,79-4,32)	Limitaciones: Tª grupo control media 36,9±0,6°C, >38°C en 1 ocasión en 9% y en más de una en 14% Relación directa (importancia/aplicabilidad). Si Conflictos de intereses: No

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.3. Guillet 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: EVALUACIÓN NEUROLÓGICA					
Cita: Guillet. Pediatr Res. 2012; 71(2) Objetivo: comprobar si los resultados de la evaluación neurológica a los 18-22 meses predice el resultado funcional a los 7-8 años en los supervivientes del Coolcap Trial Diseño: Evaluación de supervivientes del ensayo clínico multicéntrico Coolcap (no está descrito, lo dan por conocido!!!!). Ámbito (Lugar; Período): Multicéntrico (Reino Unido, Nueva Zelanda, Canadá y Estados Unidos), periodo no descrito.	CI: Pacientes supervivientes del ensayo clínico multicéntrico CoolCap. CE: no descritos, al ser pacientes supervivientes del CoolCap trial, se puede presuponer que son los del CoolCap. N: 135 pacientes del CoolCap trial, supervivientes y que tenían evaluación neurológica a los 18 meses. De los 234 pacientes que participaron en el CoolCap, quedan excluidos inicialmente para esta evaluación 83 fallecidos (78 antes de los 18 meses y 5 entre los 18 meses y los 7 años) y 16 que no fueron evaluados a los 18m (total 99). Características: Los 62 que finalmente evaluaron (ver perdidas en resultados), los compararon con los 73 perdidos; desde el punto de vista de las características sociodemográficas, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Y también compararon ambos grupos desde el punto de vista de los resultados primarios (GMF score, Bayley, Bilateral cortical visual impairment, bilateral hearing loss, epilepsy, cerebral palsy, multiple handicaps), figura una tabla con los resultados de ambos grupos pero sin evaluación estadística (sin p)...	Prueba – Estrategia evaluada: si un resultado primario favorable a los 18-22 meses predice un resultado funcional normal a los 7-8 años. Criterios de evaluación: Un investigador único entrenado y certificado pasó la escala WeeFIM (the Functional Independence Measure for Children, Uniform Data System for Medical Rehabilitation, Buffalo, NY), de forma telefónica. Se definió como desfavorable un score WeeFIM <1DS por debajo de la media para la edad. Ppre: Resultado primario favorable a los 18 meses en los supervivientes del CoolCap, fue del 68% en el grupo de hipotermia y del 54% en los controles.	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: NO (* entrevistan sólo al 46% de los pacientes del CoolCap evaluados a los 18 meses, y aunque el grupo al que entrevista incluye una muestra representativa de pacientes, en cuanto a que aproximadamente un 50% de pacientes fueron tratados con hipotermia. No queda claro si la muestra de pacientes evaluados no presenta diferencias estadísticamente significativas con el grupo de pacientes perdidos, en relación a los resultados primarios a los 18 meses). Comparación independiente: Dudoso (* utilizan una escala validada, pero se trata e una encuesta telefónica, no existe una valoración objetiva, es la valoración que hacen los padres del estado del niño). Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: NO APLICABLE Análisis correcto: SI	Pérdidas: De los 234 pacientes que participaron en el CoolCap, quedan excluidos inicialmente para esta evaluación 83 fallecidos (78 antes de los 18 meses y 5 entre los 18 meses y los 7 años) y 16 que no fueron evaluados a los 18m (total 99). De los 135 elegibles, se perdieron 73 (14 porque pertenecían a centros que declinaron participar, 1 por negativa familiar y 58 perdidos en el seguimiento) Resultados: - La evaluación neurológica a los 18 meses está fuertemente relacionada con la puntuación global WeeFIM a los 7-8 años (p<0.001). - El resultado favorable a los 18 meses predice una puntuación global en el rango de la normalidad en el WeeFIM a los 7-8 años: Se 0.87 (IC95% 0.77 a 0.93); Es 0.56 (IC95% 0.42 a 0.66); VPP 0.74 (IC95% 0.66 a 0.8); VPN 0.74 (IC95% 0.55 a 0.87). - Un resultado primario favorable a los 18 meses predice una movilidad WeeFIM normal (p<0.0001): Se 0.87 (IC95% 0.80 a 0.91); Es 0.81 (IC95% 0.62 a 0.93); VPP 0.93 (IC95% 0.86 a 0.97); VPN 0.68 (IC95% 0.52 a 0.78). - No se encontraron efecto en las puntuaciones WeeFIM en el grupo tratado con hipotermia (p 0.83).	Limitaciones: - Con un 50% de perdidas en el seguimiento, este estudio no permite examinar si la hipotermia terapéutica mejora el resultado funcional en la edad escolar. - Evaluación telefónica, ausencia de evaluación personal por observador neutral. - Muchos países y estados participantes y cada uno con escaso número de pacientes. Relación directa (importancia/aplicabilidad). primer estudio de pronóstico neurológico en la edad escolar de niños tratados con hipotermia terapéutica. Conflictos de intereses: No constan.

AUC: área bajo la curva; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; EA: efectos adversos; Es: especificidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IN: indeterminado; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; N: tamaño muestral; Se: sensibilidad; Ppre: probabilidad preprueba; Ppos: probabilidad postprueba; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos

TABLA 4.4. Gunn 1998

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Hipotermia					
Cita Gunn. Pediatrics. 1998; 102(4 Pt 1) Objetivo: Seguridad de la hipotermia Diseño: Ensayo clínico Ámbito Enero 1996 a Octubre 1997; Hospital Auckland, Nueva Zelanda	CI (definición EHI): >37 semanas de gestación. 1.- pH arteria umbilical ≤7.09 o apgar a los 5min ≤6. Y 2.- Encefalopatía (letargia/estupor, hipotonía, reflejos anómalos incluyendo succión débil o ausente. CE: >5h de vida a la aleatorización; Edad gestacional <37; Malformaciones congénitas "mayores"; Enfermedades metabólicas N (GI/GC): 22 (Gla 6, Glb 6; GC 10) Características (Edad, sexo; co-intervenciones): Entre Enero y Diciembre de 1996 se randomizan a grupo control (GC) o grupo de Hipotermia mínima (Gla). Entre Enero y Octubre 1997 se randomizan a GC o grupo de hipotermia leve (Glb)	Intervención experimental (tiempo): <i>Hipotermia Mínima</i>. Enfriamiento selectivo cefálico a 36-36.5°C <i>Hipotermia leve</i>: Enfriamiento selectivo cefálico a 35.5-35.9°C <i>En ambos grupos</i> se realiza mediante gorro con tubuladuras por las que circula agua a 10°C. Acompañado de los calentadores de las cunas térmicas servocontrolados a la temperatura de la piel para obtener la temp rectal deseada. Se inicia el tratamiento después de la evaluación clínica entre las 2 y 5h de vida. Se mantiene durante 72h. Si el paciente se "recupera neurológicamente" entre las 48 y las 72h de vida se retira la hipotermia. Intervención control (tiempo): Mantenimiento de temperatura rectal a 36.8-37.2°C con servocontrol de temperatura rectal mediante calentador de cuna térmica. Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Monitorización de efectos adversos y evidencia de afectación multisistémica 2ª: Muerte o afectación en el neurodesarrollo a los 6-12 meses de vida. Riesgo basal:	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI (la n tan reducida hace que el grupo de hipotermia leve presente menor gravedad de encefalopatía) Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: NO en la intervención ni en la evaluación de resultados Seguimiento completo: SI (0% pérdidas) Análisis por intención de tratar: no aplicable Ajuste de covariables: NO	Pérdidas: Ninguna Resultado 1: Efectos adversos sin diferencias en ninguno de los 3 grupos. Efectos adversos evaluados: Hipotensión (MAP <40 mmHg) Bradicardia (FC <80 lpm) Arritmias cardíacas Hipertensión pulmonar que requiera óxido nítrico Aspiración de meconio que requiera ventilación mecánica Infección Trombocitopenia (<150 x 10E9/L) Hipoglucemia (glucosa <2.6mM) Acidosis Metabólica máxima Diselectrolitemias (Na<135mM, K<3.5mM) Fallo renal agudo que incluya oliguria (diuresis<0.5ml/kg/h durante al menos 24h), proteinuria, hematuria y niveles máximos de creatinina. Resultado 2: Estudio no diseñado para este resultado. No se especifican ni la edad de evaluación, ni el método utilizado para evaluar neurodesarrollo, ni se definen los grados de neurodesarrollo (leve, moderado, grave) Muerte: GC 2/10, Gla 2/6, Glb 0/6 Discapacidad grave: GC 1/10, Gla 1/6, Glb 0/6 Discapacidad leve-moderada: GC 2/10, Gla 1/6, Glb 0/6 Normal a los 6-12m: GC 5/10, Gla 2/6, Glb 6/6	Limitaciones: - La n=22, la componen pacientes nacidos en casa, pacientes nacidos en un nivel I (ambos trasladados al hospital del estudio) y los nacidos en el hospital del estudio (nivel III). Los nacidos en casa y trasladados por la comadrona (traslado no reglado) son el 20% y ambos están en el grupo control. No establece cuantos de los otros 20 nacen en nivel III o I. - No existe enmascaramiento en la intervención ni en la valoración del resultado - Todos los grupos presentan temperaturas centrales previas al inicio con rangos que incluyen >38°C. - La discontinuación de la hipotermia entre las 48 y las 72h si se "recupera neurológicamente" no queda definida, pero se realiza en GC 3/10, Gla 2/6 y Glb 4/6 - Seguimiento neurológico no valorable Relación directa (importancia/aplicabilidad). -Limitada importancia hoy en día de los efectos adversos de la hipotermia a temperaturas leves (35.5-37°C) Conflictos de intereses: No constan

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.5. Jacobs 2011

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada:					
Cita Jacobs. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(8) Objetivo: Determinar la efectividad de la hipotermia en RN con EHI Diseño: RCT Ámbito (Lugar; Período): 28 centros de Australia, Nueva Zelanda, Canadá y EEUU.	CI (definición EHI): EG≥35s <6h Encefalopatía moderada o severa e Indicadores de hipoxia-isquemia perinatal CE: >6h PN<2kg Malformaciones congénitas mayores Sangrado FiO2>80% Muerte inminente Inicio de hipotermia terapéutica antes de la evaluación N (GI/GC): 221(110/111) Características (Edad; sexo; co-intervenciones):	Intervención experimental (tiempo): Hipotermia (33-34°C Tª rectal) apagando fuentes de calor y exponiendo al RN a Tª ambiente. Si Tª>35,5°C, paquetes de gel refrigerado (retirados cuando Tª cayó por debajo de 35°C y 34,5°C). Ajuste manual del calentador ajustado cada 15-30 min si Tª<33,5°C. Paquetes de gel también aplicados si durante la fase de mantenimiento la Tª era >34°C. Inicio hipotermia en primeras 6h y mantenimiento durante 72h. Después, recalentamiento en 8-12h (0,5°C cada 2h). Intervención control (tiempo): Calor radiante para Tª central 36,8-37,3°C. Medidas de resultado (tiempo): 1ª: muerte o discapacidad neurológica mayor a los 2 años. 2ª: componentes, spv libre de secuelas Riesgo basal: 67/101 (66,3%)	Intervención bien definida: si Medida de resultado válida: si Muestra representativa: si Aleatorización adecuada (oculta): si Ciego: no para intervención, sí para evaluación de resultado Seguimiento completo: si Análisis por intención de tratar: si Ajuste de covariables: *Ensayo interrumpido tempranamente por evidencia externa creciente a favor de hipotermia.	Pérdidas:5,8% Resultado 1: RR 0,77 (0,62-0,98) EHI moderada 0,64 (0,45-0,91) EHI grave 0,94 (0,76-1,15) Resultado 2: Muerte: RR 0,65 (0,43-0,97) Discapacidad mayor 0,83 (0,54-1,26) Parálisis cerebral 0,92 (0,54-1,59) Supervivencia libre de discapacidad 1,75 (1,13-2,7) EA: Solo significativamente asociados a hipotermia: alargamiento QT; no diferencias en EA votados	Limitaciones: Incluidos casos de EHI leve Relación directa (importancia/aplicabilidad). si Conflictos de intereses: No declaran conflicto por financiación

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.6. Jacobs 2008

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: HIPOTERMIA					
Cita Jacobs. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4) Objetivo: Determinar el efecto de la hipotermia terapéutica en la mortalidad y la discapacidad del neurodesarrollo, y sus efectos secundarios clínica mente importantes en recién nacidos con EHI Tipos de estudio: Revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados o cuasi-randomizados Ámbito: Publicaciones en cualquier idioma hasta junio 2007	Búsquedas : Bases de datos: Medline (1966-junio2007), Oxford Database, Cochrane hasta junio 2007. Abstracts Conferencias, Simposium, reuniones Sociedades Pediatría (2003-2009), expertos. Revisión citas bibliográficas artículos y revisiones previas en cualquier idioma CI: Ensayos clínicos randomizados y cuasi-randomizados de eficacia de hipotermia sistémica o selectiva de la cabeza durante al menos 48h en EHI neonatal grave en RN >35 semanas CE: Estudios de cohorte, retrospectivos, series de casos, casos, revisiones y comentarios N/p: 8 estudios/638 pacientes Características: Hipotermia sistémica 4 estudios, selectiva de cabeza 4 estudios. Hipotermia moderada (<=34°C) 4 estudios, leve (>34°C) 4 estudios.	Intervención experimental: Enfriamiento sistémico o selectivo de cabeza a 32,5-35°C (rectal, esofágica) antes de las 6h y durante 48-72, con diferentes dispositivos y recalentamiento pasivo (un estudio) ó a 0,5°C/h Intervención control: Mantenimiento T^a corporal 36,5-37,5°C (rectal, esofágica) Medidas de resultado: Factor activador plaquetas en LCR, RMN, clasificación de Palisano, valoración neurodesarrollo (Bayley, CAT/CLAMS, Vineland, Griffiths o Brunet-Lezine), valoradas al menos hasta los 12 meses 1ª: Muerte o discapacidad neurodesarrollo grave (PCI, retraso en desarrollo con Bayley o Griffiths mas de 2DE por debajo media, retraso cognitivo con CI mas de 2DE por debajo media, déficits visuales o auditivos moderados o severos) 2as: Mortalidad, discapacidad neurodesarrollo grave en supervivientes, PCI, Retraso cognitivo , retraso psicomotor , déficit visual severo, déficit auditivo severo), efectos secundarios de hipotermia Riesgo basal: Riesgo de muerte o discapacidad grave en grupo control 65%	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: Sí Búsqueda completa: Sí No restricción por idioma o tipo publicación: Sí Lista de estudios incluidos-excluidos: Sí Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: Sí Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí Valoración sesgo de publicación: No Consideración de conflictos de intereses: Sí	Pérdidas: 18,5% pacientes en estudio que valoró neurodesarrollo a los 12 meses. 3% pacientes perdidos en 3 estudios con seguimiento a los 18-22 meses. Resultado 1 (calculados sobre recuentos) : 4 estudios /506 pacientes. Pérdidas 6,7% pacientes RAR 15,5% (IC 95%: 7-24%) RR 0,76 (IC 95%: 0,65-0,89) RRR 24% (IC 95%: 10,8-37,3%) OR 0,53 (IC 95%: 0,37-0,75) NNT 6 (IC 95%: 4-14) I² 0% p=0,42 Resultado 2: - Mortalidad (8 estudios/638 pacientes): RAR 9% (2-16%), RR 0,74 (0,58-0,94), NNT 11 (6-50) - Discapacidad neurodesarrollo grave (4 estudios/506 pacientes): RAR 5% (2-13%), RR 0,79 (0,57-1,09) - Parálisis cerebral (3 estudios/306 pacientes): RAR 9% (1-19%), RR 0,74 (0,52-1,05) - Déficit visual severo (4 estudios/328 pacientes): RAR 6% (1-13%), RR 0,57 (0,30-1,08) - Retraso cognitivo (4 estudios/319 pacientes): RAR 10% (1-20%), RR 0,74 (0,53-1,02) - Retraso psicomotor (4 estudios/311 pacientes): RAR 10% (0-21%), RR 0,73 (0,53-1,00) EA (calculados sobre recuentos): - Bradicardia (5 estudios/552 pacientes): RAR 7,37% (3,8-10,8%), RR 7,78 (2,36-25,6), NND 14 (9-26) - Hipotensión que precisa soporte inotrópico (5 estudios/505 pacientes): RAR 7,4% (1,3-16,2%), RR 1,16 (0,97-1,39) - Trombocitopenia (4 estudios/531 pacientes): RAR 9,4% (2,53-16,4%), RR 1,55 (1,12-2,18), NND 11 (6-40)	Limitaciones: Diferencias en los criterios de inclusión en los distintos estudios Intervención, características pacientes y definición y grado de discapacidad heterogéneos. Riesgo de sesgo en la mortalidad si existiese menor limitación de esfuerzo terapéutico en el grupo de hipotermia. Algunos estudios (3/8) no informaron de número de limitación esfuerzo terapéutico antes de muerte Solo 3 estudios describen resultados a largo plazo (18-22 meses) Amplios IC El análisis de subgrupos se realizó con pocos estudios y pacientes y no se estudiaron posibles sesgos. Relación directa (importancia/aplicabilidad). La hipotermia reduce la mortalidad y discapacidad neurológica grave en casos de EHI, sin aumentar la discapacidad grave.. Elevada magnitud del efecto Análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela Conflictos de intereses: No constan

TABLA 4.7. Schulzke 2007

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: HIPOTERMIA					
Cita Schulzke. BMC Pediatrics. 2007;7 Objetivo: Valorar la hipotermia terapéutica como tratamiento de neonatos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica Tipos de estudio: Revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados Ámbito: Publicaciones en cualquier idioma hasta julio 2006	Búsquedas : Bases de datos: Medline, Embase, CINAHL, Cochrane hasta julio 2006. Abstracts reuniones Sociedades Pediatría . Revisión citas bibliográficas en cualquier idioma CI: Ensayos clínicos randomizados de eficacia de hipotermia sistémica o selectiva de la cabeza durante al menos 48h en EHI neonatal grave en RN >35 semanas CE: Ensayos clínicos cuasirandomizados, estudios de cohorte, retrospectivos, series de casos, casos, revisiones y comentarios N/n : 5 estudios/552 pacientes Características: Hipotermia sistémica 3 estudios, selectiva de cabeza 2 estudios. Hipotermia moderada (</=34°C) 2 estudios, leve (>34°C) 3 estudios.	Intervención experimental: Enfriamiento sistémico o selectivo de cabeza a 32,5-35°C (rectal, esofágica) antes de las 6h y durante 48-72 , con diferentes dispositivos y recalentamiento a 0,5°C/h Intervención control: Mantenimiento Tª corporal 36,5-37,5°C (rectal, esofágica) Medidas de resultado: Clasificación de Función Motora Grossa de Palisano, valoración neurodesarrollo (Bayley, Griffiths), valoradas a los 18 meses 1ª: Muerte o discapacidad neurodesarrollo (PCI, retraso de desarrollo en Bayley o Griffiths mas de 2DE por debajo media, retraso cognitivo con CI mas de 2DE por debajo media, déficits visuales o auditivos moderados o severos) 2as: Mortalidad, discapacidad neurodesarrollo grave en supervivientes, PCI, Retraso cognitivo , retraso psicomotor , déficit visual severo, déficit auditivo severo), efectos secundarios de hipotermia Riesgo basal: Riesgo de muerte o discapacidad grave en grupo control 65%	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: Sí Búsqueda completa: Sí No restricción por idioma o tipo publicación: Sí Lista de estudios incluidos-excluidos: Sí Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: Sí Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí Valoración sesgo de publicación: Sí Consideración de conflictos de intereses: Sí	Pérdidas: No informadas. Resultado 1(calculados sobre recuentos) : 3 estudios /449 pacientes. RAR 14% (IC 95%: 4,9-23,1%) RR 0,78 (IC 95%: 0,66-0,92) RRR 22,4% (IC 95%: 7,8-37%) OR 0,57 (IC 95%: 0,39-0,82) NNT 7 (IC 95%: 4-21) I² 0% p=0,64 Resultado 2: - Mortalidad (5 estudios/552 pacientes) : RR 0,75 (0,59-0,96), NNT 11 (6-100) - Discapacidad neurodesarrollo a los 18 meses (3 estudios/468 pacientes): RR 0,72 (0,53-0,98), NNT 9(5-100) - Parálisis cerebral (3 estudios/468 pacientes): RR 0,69(0,46-1,03) - Déficit visual severo (3 estudios/468 pacientes): RR 0,52 (0,27-1,02) - Déficit auditivo (3 estudios/468 pacientes): RR 0,97 (0,36-2,59) - Retraso del desarrollo (3 estudios/468 pacientes): RR 0,76 (0,54-1,06) EA: - Bradicardia(4 estudios/526 pacientes) : RR 7,42(2,52-21,87), NND 13(8-20) - Trombocitopenia (3 estudios/318 pacientes) : RR 1,47(1,07-2,03), NND 8(5-50)	Limitaciones: - Diferencias en los criterios de inclusión en los distintos estudios - Intervención (cefálica vs. Sistémica, instrumentos para enfriamiento, temperaturas objetivo, lugar de monitorización de Tª, duración de intervención), características pacientes (lugar nacimiento, Tª y edad de enfriamiento) y definición y grado de discapacidad heterogéneos. - Solo 3 estudios describen resultados a largo plazo (18-22 meses) - Baja proporción de discapacidad moderada en todos los estudios incluidos en la revisión - Estudios incluidos heterogéneos (pequeños de centro único o grandes multicéntricos) - Amplios IC - El análisis de subgrupos se realizó con pocos estudios y pacientes y no se estudiaron posibles sesgos. Relación directa (importancia/aplicabilidad). - La hipotermia reduce la mortalidad y discapacidad neurológica en casos de EHI postasfíctica Conflictos de intereses: No constan

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRA: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.8. Shah 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: HIPOTERMIA					
Cita Shah. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007; 161(10) Objetivo: Estudio de la eficacia y seguridad de la hipotermia para el tratamiento de la EHI neonatal postasfíctica en RN a término o casi a término Tipos de estudio: Revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados o cuasi-randomizados Ámbito: Publicaciones en cualquier idioma hasta noviembre 2009	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Bases de datos: Medline, Embase, CINAHL, Cochrane hasta noviembre 2009. Abstracts reuniones Sociedades Pediatría (2003-2009). Revisión citas bibliográficas artículos en cualquier idioma CI: Ensayos clínicos randomizados y cuasi-randomizados de eficacia de hipotermia sistémica o selectiva de la cabeza durante al menos 48h en EHI neonatal moderada o severa en RN >35 semanas CE: Estudios de cohorte, retrospectivos, comparativos pre-post, series de casos, casos, revisiones y comentarios N/n :13 estudios/1440 pacientes Características: Edad; sexo; intervenciones; Hipotermia sistémica 7 estudios, selectiva de cabeza 6 estudios. Hipotermia moderada (<=34°C) 8 estudios, leve (>34°C) 5 estudios.	Intervención experimental: Enfriamiento sistémico o selectivo de cabeza a 33-35°C (rectal, esofágica o nasofaríngea) antes de las 6h y durante 48-72, con diferentes dispositivos y recalentamiento pasivo ó a 0,5°C/h Intervención control: Mantenimiento T^a corporal 36,5-37,5°C (rectal, esofágica o nasofaríngea) Medidas de resultado: Evaluaciones neurológicas, clasificación de Palisano, valoración neurodesarrollo (Bayley, Griffiths o Brunet-Lezine), valoradas al menos hasta los 12 meses 1^a: Mortalidad o discapacidad neurodesarrollo moderada-severa (GMFS>=2, espasticidad moderada-severa, PCI, MDI <=84, déficits visuales o auditivos moderados o severos) 2^{as}: Mortalidad, discapacidad neurodesarrollo moderada-severa en supervivientes, PCI severa, Retraso cognitivo (MDI<70), retraso psicomotor (PDI<70), déficit visual severo, déficit auditivo severo, epilepsia, limitación esfuerzo terapéutico, efectos secundarios de hipotermia Riesgo basal: Riesgo de muerte o discapacidad moderada-severa en grupo control 59%	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: No Búsqueda completa: Sí No restricción por idioma o tipo publicación: Sí Lista de estudios incluidos-excluidos: No Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: No Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí Valoración sesgo de publicación: No Consideración de conflictos de intereses: Sí	Pérdidas: un estudio (129 pacientes) no incluido por haberse presentado en reunión científica pero a la espera publicación para disponer de los datos. Resultado 1 (calculados sobre recuentos): 6 estudios /979 pacientes. Pérdidas 6,7% pacientes RAR 16,1% (IC 95%: 9,9-22,3%) RR 0,73 (IC 95%: 0,64-0,83) RRR 27,3% (IC 95%: 16,8-37,8%) OR 0,52 (IC 95%: 0,41-0,67) NNT 6 (IC 95%: 4-10) I² 51% p=0,07 Resultado 2: - Mortalidad (12 estudios/1390pacientes): RAR 7% (2-12%), RR 0,78 (0,65-0,92), NNT 15 (8-50) - Discapacidad neurodesarrollo moderada-severa (6estudio/687pacientes): RAR 12% (5-19%), RR 0,67 (0,54-0,84), NNT 8(5-20) - Parálisis cerebral (3 estudios/518pacientes): RAR 11% (3-18%), RR 0,65(0,48-0,88), NNT 9(6-33) - Déficit visual severo (4 estudios/535pacientes): RAR 5%(1-11%), RR 0,59 (0,35-0,98), NNT 20(9-100) - Retraso cognitivo o MDI<70 (4 estudios/522pacientes): RAR 11%(3-9%), RR 0,70 (0,54-0,90), NNT 9(11-33) - Retraso psicomotor ó PDI<70 (4estudios/522pacientes): RAR 11%(3-9%), RR 0,70 (0,54-0,90), NNT 9(11-33) EA: - Arritmia (5estudios/806 pacientes): RAR 4% (1-6%), RR 4,08(1,55-10,74), NND 25(16-100) - Trombocitopenia (4 estudios/638 pacientes): RAR 10%(3-18%), RR 1,28(1,07-1,52), NND 10(5-33)	Limitaciones: Intervención (cefálica vs. Sistémica, instrumentos para enfriamiento, temperaturas objetivo, lugar de monitorización de T^a, duración de intervención), características pacientes (lugar nacimiento, T^a y edad de enfriamiento) y definición y grado de discapacidad heterogéneos. Diferencias en los criterios de inclusión en los distintos estudios Estudios incluidos heterogéneos Definición de severidad de EHI poco uniforme entre estudios (mezcla de criterios clínicos y aEEG) El análisis de subgrupos se realizó con pocos estudios y pacientes y no se estudiaron posibles sesgos. Relación directa (importancia/aplicabilidad). La hipotermia reduce la mortalidad y discapacidad neurológica en casos de EHI postasfíctica. Elevada magnitud del efecto Análisis de subgrupos deben interpretarse con cautela y deben ser objeto de más investigación Conflictos de intereses: No constan

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.9. Shankaran 2005

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada:					
Cita Shankaran. N Engl J Med. 2005; 353(15) Objetivo: Evaluar si el enfriamiento corporal total iniciado en las 1^{as} 6h y mantenido durante 72h en RNT con encefalopatía reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-22m en comparación con los niños que reciben los cuidados habituales Diseño: RCT Ámbito (Lugar; Período): 15 centros del NICHD NRN (USA). Julio 2000-Mayo 2003	CI (definición EHI): EG $\geq 36S$ Crit fisiológicos: -pH ≤ 7 o DB ≥ 16 en sg de cordón o de la primera hora de vida -si pH 7,01-7,15, DB 10-15,9 o gasometría no disponible, crit adicionales: evento agudo perinatal + Apgar a los 10min <5 o PPI desde el nacimiento hasta ≥ 10min + Crit de examen NRL: -encefalopatía moderada o severa o -convulsiones CE: -Edad $>6h$ -Malformación congénita mayor -CIR severo (PN $\leq 1800g$) -No consentimiento -RN moribundo N (GI/GC): 203 (102/106) Características (Edad; sexo; co intervenciones):	Intervención experimental (tiempo): Manta Blanketrol pre-enfriada a 5°C. Sonda esofágica. Tª esofágica 33,5°C mediante servocontrol. 72h de hipotermia. Recalentamiento posterior aumentando el "set point" 0,5°C por h. Después de 6h, control de la Tª mediante calor radiante servo-controlado (sola cutánea en abdomen); ajuste de Tª 0,5°C por encima de la Tª cutánea y aumento de 0,5°C por h hasta "set point" de 36,5°C. Intervención control (tiempo): Calor radiante servocontrolado (sensor cutáneo en pared abdominal); objetivo: 36,5-37°C. Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Muerte o discapacidad moderada o severa (18-22m) Discap severa: IDM Bayley II $<-2DS$, GMFCS 3-5, deficit auditivo requiriendo ayudas o ceguera. Discap moderada: IDM Bayley II -1/-2DS y uno de los siguientes: GMFCS 2, sordera sin amplificación o epilepsia. 2ª: cada uno de los componentes de la 1ª Riesgo basal: 64/106 (62%)	Intervención bien definida: si Medida de resultado válida: si Muestra representativa: si Aleatorización adecuada (oculta): si Ciego: no a intervención; sí para el seguimiento Seguimiento completo: si Análisis por intención de tratar: si Ajuste de covariables: si (centro participante)	Pérdidas: 3/106 control y 0/102 hipotermia (1,4% de la población total) Resultado 1: Muerte o discapacidad severa: RR 0,72 (0,54-0,95) En EHI moderada: RR 0,69 (0,44-1,07) En EHI grave: RR 0,85 (0,64-1,13) Resultado 2: Muerte: RR 0,68 (0,44-1,05) PC: RR 0,68 (0,38-1,22) EA: No diferencias	Limitaciones: Hipertermia frecuente en grupo control: Tª esofágica media durante el pº de intervención = 37,2$\pm$0,6°C; Tª $>38^\circ C$ en al menos una determinación en 41/106 (38,6%) niños. Relación directa (importancia/aplicabilidad). sí Conflictos de intereses: declarada financiación y otras posibles fuentes de conflicto de intereses

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.10. Shankaran 2012

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Hipotermia corporal total					
Cita: Shankaran. NEJM 2012; 31(366) Objetivo: Determinar mortalidad, déficit cognitivo, trastornos del neurodesarrollo y del comportamiento o asociados con hipotermia corporal total a los 6-7 años de edad. Diseño: Ensayo clínico multicéntrico Ámbito: Hospitales miembros del NICHD. Julio 2000- Mayo 2003 (Trial inicial). Seguimiento a los 6-7 años, Agosto 2006- Agosto 2012.	CI: Todos los supervivientes del ensayo randomizado sobre hipotermia corporal total. (CI del trial: RN con EHI moderada o grave en las primeras 6 horas de vida. Con acidosis grave o necesidad de reanimación y evento centinela). CE: No descritos, se puede presuponer que son los mismos que los del trial inicial. N: 190 (GI 97/ GC 93) Características: No encontraron diferencias estadísticas, en cuanto a características maternas y neonatales entre el GI/GC ni entre los 190 en los que se realizó el análisis primario y los 18 perdidos en el seguimiento.	Intervención experimental: Enfriamiento corporal total a 33.5°C durante 72 horas con recalentamiento lento. Intervención control: Cuidados habituales (no descrito, se da por conocido están descritos en el ensayo original). Medidas de resultado: Utilizaron para la evaluación de parálisis cerebral (SCPE), para la función motora (GMFCS), para el CI (Wechsler Preschool and Priary Scale of Intelligence III, en menores de 7 años y la Wechsler Intelligence Scale for Children IV para mayores), para las funciones cognitivas superiores (NEPSY) y para la psicométrica (Child Health Questionnaire). *Discapacidad grave: CI<3DSpor debajo de la media (<55), GMFCS IV o V, o ceguera bilateral. *Discapacidad moderada: CI 2-3DS por debajo de la media (55-69), GMFCS III, sordera bilateral o epilepsia refractaria. * Discapacidad leve: CI 1-2 DS por debajo de la media (70-84), GMFCS I o II. * No discapacidad: CI>1DS (>84), no PCI, no déficit visual ni auditivo, no epilepsia. 1ª: Muerte o CI <70 a los 6-7 años de edad. 2ª: Muerte o discapacidad grave, grado de discapacidad, función motora, cognitiva, y salud psicosocial. Riesgo basal: Riesgo de muerte o CI<70 a los 6-7 años en el GC 62%, ajustado por gravedad de EHI (grave 82%; moderada 47%)	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): la randomización se hizo en el trial inicial. Ciego: NO Seguimiento completo: SI (8.5% pérdidas) Análisis por intención de tratar: NO APLICABLE Ajuste de covariables: SI, ajuste por gravedad de encefalopatía	Pérdidas: En el trial inicial se randomizaron 208 (GI 102/GC 106). Perdidos en el seguimiento 18 (GI 5/GC 13) Disponían de resultados primarios de 190 (GI 97/GC 93). Fallecieron antes de los 6-7 años, 68 (GI 27/GC 41). Resultado 1: Muerte o CI<70 a los 6-7 años: - GI 46/97 (47%); GC 58/93 (62%); RR 0.78 (IC95% 0.61 a 1.01) p 0.06 Ajustado por gravedad encefalopatía: - Moderada: RR 0.7 (IC 95% 0.45 a 1.09) p 0.11 - Grave: RR 0.97 (IC 95% 0.77 a 1.22) p 0.79 Resultado 2: Parálisis cerebral: - GI 12/69 (17%); GC 15/52 (29%); RR 0.6 (IC95% 0.31 a 1.18) p 0.14 Resultado 3: Sordera: - GI 3/63 (5%); GC 1/50 (2%); RR 2.38 (IC95% 0.26 a 22.2) p 0.45 Resultado 4: Ceguera bilateral: - GI 1/67 (1%); GC 2/50 (4%); RR 0.37 (IC95% 0.03 a 4) p 0.42 Resultado 5: Entre los supervivientes: - CI<70: GI 19/70 (27%); GC 17/52 (33%); RR 0.83 (IC95% 0.48 a 1.44) p 0.51 - Valoración de atención y ejecución <70: GI 2/48 (4%); GC 4/32(13%); RR 0.33 (IC95% 0.06 a 1.71) p 0.19 - Valoración visoespacial >70: GI 2/53(4%); GC 1/36(3%); RR 1.36 (0.13 a 14.4) p 0.8 EA: No descritos	Limitaciones: - Pérdidas cercanas al 10%, mayores en el GC (GI 2.4%; GC 6.3%). - No encuentran ninguna diferencia estadísticamente significativa. - Concluyen que el beneficio del tratamiento con hipotermia, se evidencia en la reducción de muerte y discapacidad a los 18-22 meses, publicado previamente. Y que el que no se nevuentren diferencias entre GI/GC apoya el que el tratamiento con hipotermia no aumenta el numero de suervivientes con discapacidad. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Primeros estudios con resultados de tratamiento con hipotermia y estado de los supervivientes en edad escolar. Conflictos de intereses: No constan. Financiado por National Instiutes of Health and the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network.

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo

TABLA 4.11. Simbruner 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Hipotermia					
Cita Simbruner. Pediatrics. 2010; 126(4) Objetivo: Eficacia de la hipotermia Diseño: Ensayo clínico multicéntrico Ámbito (Lugar; Período): 2001 a 2006; Red neo.nEURO. network: 22 hospitales de Europa (la mayoría alemanes), 1 de Suráfrica y 1 de Singapur	CI (definición EHI): RN ≥ 36 sem gestación ingresados en UCIN con EHI moderada-grave: asfixia neonatal (Apgar <5 a 10 min; maniobras resucitación >10 min; pH <7 cordón o arterial a 60 min; déficit base >16 mmol/L a 60 min) + signos encefalopatía (letargia, estupor o coma + 1 de los siguientes: hipotonía, reflejos anómalos, ausencia de succión, convulsiones) + alteraciones en aEEG o EEG (criterios de Naqeeb y Lamblin respectivamente) CE: $>5,5$ horas de vida a la aleatorización; edad gestacional <36 o <1.800 gr; altas dosis de anticonvulsivantes; microcefalia; malformaciones; hemorragia intensa; in extremis. N (GI/GC): 129 (GI 64, GC 65); Características (Edad; sexo; co-intervenciones): EHI grave en 61,3% GI y 73% GC; nacidos fuera de los centros participantes 65% y 67,7%; Apgar medio a los 5 minutos 3,4 y 3,2	Intervención experimental (tiempo): Enfriamiento corporal a $33,5^{\circ}\text{C}$ (33 a 34) mediante colchón refrigerado ajustado con temperatura rectal iniciado antes de 6 horas de vida y mantenido 72 horas; calentamiento progresivo posterior a $<0,5^{\circ}\text{C/hora}$; Intervención control (tiempo): Mantenimiento de temperatura corporal en 37°C (36,5 a $37,5$) con control de temperatura rectal. Ambos grupos recibieron morfina en infusión continua (0,1 mg/Kg/4 horas) o fentanilo equivalente. Medidas de resultado (tiempo): Evaluaciones neurológicas a los 7 días (Thompson store y eco craneal) y a los 6 meses (neurólogo ciego a la intervención, dimensiones cuerpo), 12, 18 y 21 meses (cuestionario Denver); valoración ciega final por cociente de desarrollo de Griffiths o Brunet-Lezine y clasificación de Palisano. 1^a: Muerte o discapacidad grave a los 18-21 meses (déficit de 3 sobre 5 de Palisano o cociente de desarrollo <2 DE o déficit visual cortical grave) 2^{as}: Muerte o discapacidad grave a los 18-21 meses en EHI graves; Muerte Riesgo basal: riesgo de muerte o discapacidad grave en el GC 83% (en EHI graves 90,7%) ; riesgo de muerte en GC 57%; Riesgo de parálisis cerebral discapacitante: 47,6% en GC;	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI (estratificada por centro y gravedad) Ciego: NO en la intervención pero sí valoración neurológica ciega Seguimiento completo: SI (10% pérdidas) Análisis por intención de tratar: NO (no aplicable) Ajuste de covariables: SI (anomalías moderadas de aEEG/EEG + encefalopatía leve/moderada o aEEG/EEG suprimido + encefalopatía grave)	Pérdidas: 4 pacientes en los primeros 7 días por renuncia paternal y por falta de datos del periodo de intervención; 2 pacientes excluidos posteriormente por renuncia paternal y diagnóstico de malformación; 12 pacientes perdidos en el seguimiento (7 en GI y 5 en GC) Resultado 1: Muerte o discapacidad grave a 18-21 meses - RAR 31,8% (15,2% a 48,4%); RRR 38,4% (18,4% a 58,5%) (calculado sobre los recuentos) - ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,21 (0,09 a 0,54); NNT: 4 (3 a 9); - ORa (ajustado por convulsiones al inicio, edad a la aleatorización, Apgar a 5 min, peso al nacimiento y sexo) 0,15 (0,05 a 0,48) Resultado 2: Muerte o discapacidad grave a 18-21 meses en EHI grave: - ORa (ajustado por gravedad de EHI) 0,17 (0,05 a 0,57) Resultado 3: Muerte - ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,48 (0,21 a 1,13) Resultado 4: Parálisis cerebral discapacitante: - ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,21 (0,06 a 0,67) Otras diferencias: Convulsiones en el periodo de intervención: - Clínicas: 27,4% GI; 49,2% GC ($p=0,04$) - aEEG/EEG: 46,8% GI; 56,5 GC ($p=0,242$) - Anticonvulsivantes: 62,9% GI; 74,6% GC EA: No diferencias	Limitaciones: - Alto porcentaje de pacientes nacidos fuera de los centros participantes. Ello implica alto riesgo basal y probablemente sobreestimación del efecto respecto otros estudios - No existe enmascaramiento en la intervención, aunque sí en la valoración del resultado. Es poco probable que esto comprometa los resultados. - Pérdidas cercanas al 10% (son asumibles, no obstante, podrían haber influido en los resultados) - No se controla el efecto de la cointervención con opioides (en ambos grupos). - La diferencia en convulsiones clínicas y por consiguiente en uso de anticonvulsivantes ha podido influir en los resultados aunque es poco probable Relación directa (importancia/aplicabilidad). Medidas de resultado de gran importancia clínica y relación directa; Magnitud del efecto alto; Riesgo basal de la muestra alto por lo que la efectividad en nuestro entorno podría ser diferente; Conflictos de intereses: No constan

TABLA 4.12. Tagin, 2012

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: Hipotermia					
Cita Tagin. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(6)	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Revisión de la Cochrane; última edición Junio 2007. Cochrane Central Register of Controlled Trials, Oxford Database of Perinatal Trials, MEDLINE, EMBASE; Junio 2007 – Mayo 2011	Intervención experimental (tiempo): Hipotermia. T ^a central objetivo: hipotermia sistémica: 33-34°C. Hipotermia selectiva de la cabeza: 34-35°C promedio. Iniciada en primeras 6h de vida, mantenida durante 72h (48-72h en 1 estudio), recalentamiento ≤0,5°C/h (recalentamiento pasivo en 1 estudio y no especificado en otro)	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: No Búsqueda completa: Sí No restricción por idioma o tipo publicación: Sí Lista de estudios incluidos-excluidos: Sí Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: Sí Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí Valoración sesgo de publicación: Sí Consideración de conflictos de intereses: No	Pérdidas ¿?, <17%, eAppendix? Resultado 1: RAR 15,3% (IC 95% 9,8-20,8%), RRR 24,2% (15,5-32,9%), NNT 7 (5-10), RR 0,76 (0,69-0,84), OR 0,54 (0,36-0,69), I ² =0%. Resultado 2: Muerte a los ≥18m (*no descrita muerte neonatal): RAR: 8,9% (3,9-13,9%), RRR: 25,3% (11,1-39,5%), NNT: 11 (7-26), RR: 0,75 (0,63-0,88), OR: 0,66 (0,52-0,83), I ² : 0% Discapacidad mayor: RAR: 31,9% (16,0-47,7%), RRR: 12,3% (6,2-18,5%), NNT: 8 (5-16), RR: 0,68 (0,56-0,83), OR: 0,57 (0,43-0,75), I ² : 12% Parálisis cerebral (*no definición operativa en términos de GMFCS): RAR: 11,9% (6,2-17,7%), RRR: 38,1% (19,7-56,4%), NNT: 8 (6-16), RR: 0,62 (0,49-0,78), OR: 0,53 (0,39-0,72), I ² : 33% Muerte o PC (calculado: Total= supervivientes elegibles para análisis PC + fallecidos): RAR 15,4% (9,9-20,8%), RRR: 27,4% (17,7-37,0%), NNT: 7 (5-10), RR: 0,73 (0,65-0,82), OR: 0,54 (0,43-0,67) Retraso en el desarrollo: RAR: 12,0 (5,7-18,2%), RRR: 34,4% (16,3-52,5%), NNT: 8 (5-18), RR: 0,66 (0,52-0,82), OR: 0,55 (0,41-0,76), I ² : 25% Ceguera: RAR: 4,4% (0,4-8,4%), RRR: 43,9 (4,3-83,5%), NNT: 23 (12-230), RR: 0,56 (0,33-0,94), OR: 0,53 (0,31-0,94), I ² : 0% Sordera: RAR: 2,1 (-1,1-5,3%), RRR: 36,0% (-19,7-91,6%), NNT: 48 (19-88), RR: 0,64 (0,32-1,27), OR: 0,63 (0,31-1,28), I ² : Supervivencia con función neurológica normal (a los ≥18m): RAR: -15,7% (-21,1/-10,3%), RRR: -65,3% (-87,8/-43,0%), NNT: -7 (-5/-11), RR: 1,63 (1,36-1,95), OR: 2,08 (1,61-2,7), I ² : 0% Resultado 1 desglosado por gravedad de encefalopatía: EHI moderada: RAR 16,9% (9,3-24,5%), RRR 32,5% (17,9-47,1%), NNT 6 (4-11), RR 0,67 (0,56-0,81), OR 0,50 (0,36-0,69), I ² =0%. EHI grave: RAR 13,7% (6,2-21,2%), RRR 17,7% (8,0-27,4%), NNT 7 (5-16), RR 0,83 (0,74-0,92), OR 0,51 (0,35-0,74), I ² =0%. Resultado 1 desglosado por método de enfriamiento: Enfriamiento corporal total: RAR 15,7% (8,9-22,4%), RRR 24,6% (14,0-35,1%), NNT 6 (4-11), RR 0,75 (0,67-0,85), OR 0,53 (0,40-0,70), I ² =9%. Enfriamiento selectivo de la cabeza: RAR 14,5% (4,9-24,1%), RRR 23,4% (7,9-39,0%), NNT 7 (4-20), RR 0,77 (0,64-0,92), OR 0,55 (0,37-0,82), I ² =15%. EA: No evaluados; sí en meta-análisis previo de Shah 2010	Limitaciones: Carácter no ciego de estudios incluidos (en cuanto al tto, sí en cuanto a la evaluación de desenlaces); seguimiento limitado a ≥18m.
Objetivo : Evaluar la efectividad de la HT en RN con EHI	CI: Ensayos clínicos aleatorizados comparando HT (sistémica o selectiva de la cabeza) con normotermia para el tratamiento de RN con EHI. Estudios seleccionados solo si incluían datos de muerte o discapacidad a ≥18m.	Intervención control (tiempo): Calentador radiante para T ^a central 37±2°C promedio.			Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sí
Tipos de estudio: Revisión sistemática de ensayos clínicos	CE: Ensayos con limitaciones metodológicas significativas.	Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Combinación de muerte o discapacidad mayor en el neurodesarrollo a largo plazo (≥18m), definida como: PC -Retraso en el desarrollo: puntuación <-2DE en MDI Bayley II, escalas cognitiva o del lenguaje de Bayley III, Griffiths, Brunet-Lézine, Gessell. -Déficit intelectual: IQ <-2DE -Ceguera: visión <6/60 ambos ojos -Sordera NS requiriendo amplificación			Conflictos de intereses: No
Ámbito (Lugar; Período):	N/n (estudios/pacientes): 7 estudios / 1214 pacientes Características (Edad; sexo; intervenciones): Inclusión: RN ≥35s EG (≥35sx1, ≥36sx4, ≥37sx2), HIP, encefalopatía moderada o severa ± EEGa aN (3 estudios). Exclusión: anomalías congénitas mayores, edad >6h. Intervenciones: hipotermia (corporal total x4, selectiva craneal x3) vs. normotermia (no medidas prevención hipotermia).	2as: -Cada uno de los componentes de 1ª -Supervivencia con fx neurológica normal (no PC, desarrollo/inteligencia N (≥-1DE), visión y audición N. Riesgo basal: (% sujetos con muerte o discapacidad grave en el grupo control): EHI cualquier grado: 63,1% EHI moderada: 52,0% EHI grave: 77,3%			Discusión: La hipotermia reduce la mortalidad sin aumentar la tasa de discapacidad entre supervivientes, probado por una disminución en la tasa de discapacidad mayor y un aumento en la tasa de supervivencia con función neurológica normal.

TABLA 4.13. Zhou 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada:					
Cita Zhou. J Pediatr. 2010; 157(3) Objetivo: Evaluar la efectividad de la hipotermia selectiva de la cabeza + hipotermia sistémica leve en comparación con tto estándar en RN asfícticos Diseño: RCT Ámbito (Lugar; Período): 6 centros de China, Mayo 2003-Agosto 2005	CI (definición EHI): 1. $\geq 37s$ y $\geq 2500g$ 2. $< 6h$ 3. crit fisiológicos: -apgar ≤ 3 al minuto y ≤ 5 a los 5 min. -pH sg cordón $< 7,0$ o DB ≥ 16 y -necesidad de RCP a los 5min. 3. Encefalopatía moderada o severa CE: Malformaciones congénitas mayores, infección, otra causa de encefalopatía, anemia severa. N (GI/GC): 235, aunque 194 disponibles para análisis (100 HT / 94 control) Características (Edad; sexo; co-intervenciones): 85% niños!!	Intervención experimental (tiempo): Gorro de enfriamiento; T° servocontrolada mediante sonda nasofaríngea (T^a diana $34 \pm 0,2^{\circ}C$). Calor radiante servocontrolado (T^a rectal diana $34,5-35^{\circ}C$). Enfriamiento iniciado en primeras 6h y mantenido 72h. Recalentamiento espontáneo. Intervención control (tiempo): Calor radiante servocontrolado (T^a rectal objetivo $36-37,5^{\circ}C$) Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Muerte o discapacidad severa a los 18m Discapacidad severa: GMFCS 3-5 o cociente de desarrollo (Gesell) < 70 De algunos niños se obtuvo información de neurodesarrollo del pediatra o el rehabilitador locales 2ªs: Componentes de 1, por grupos de gravedad de EHI Riesgo basal: outcome primario en controles 46/94 (49%)	Intervención bien definida: si Medida de resultado válida: si Muestra representativa: ¿? (ver limitaciones) Aleatorización adecuada (oculta): si Ciego: no a intervención, sí a seguimiento Seguimiento completo: ¿? Análisis por intención de tratar: sí Ajuste de covariables:	Pérdidas: 17% (además de pacientes que no se pueden incluir porque no se siguió bien la aleatorización y pacientes no evaluados a largo plazo por los investigadores, sino que los datos se obtuvieron de pediatra o rehabilitador de zona) Resultado 1: Muerte o discapacidad severa: OR 0,47 (0,26-0,84) En EHI moderada-grave (excluyendo leve) (N=155; 79 HT / 76 control): OR 0,42 (0,22-0,8) En EHI moderada: OR 0,33 (0,16-0,85) En EHI grave: OR 0,41 (0,15-1,13) Resultado 2: Muerte: OR 0,62 (0,32-1,2) Discapacidad severa: OR 0,4 (0,17-0,92) En EHI moderada-severa: OR 0,36 (0,15-0,87) En EHI moderada: OR 0,49 (0,18-1,33) En EHI severa: OR 0,63 (0,13-2,99) EA: No diferencias	Limitaciones: Elevadas pérdidas de seguimiento En algunos de los pacientes considerados evaluados los datos de seguimiento no se valoraron directamente, sino que se obtuvieron del pediatra o el rehabilitador de zona. 85% niños!! Hay niños con EHI leve Relación directa (importancia/aplicabilidad). sí Conflictos de intereses: declaran que no existen

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

TABLA 4.14. Valoración del estudio de evaluación económica de Regier y cols (Value Health. 2010; 13(6))

Alcance y objetivos	Estimar el coste-efectividad de la hipotermia total (E) en RN con EHI moderada grave (P)
Perspectiva	Desde el punto de vista social y del financiador (British National Health Service)
Opciones a comparar	Hipotermia total más cuidados intensivos en el RN con EHI moderada-grave (E) frente a los cuidados intensivos sólo (C)
Tipos de evaluación	Estudio de coste-efectividad
Datos de eficacia/efectividad	Obtenidos de 3 ECA: TOBY Trial, NICHD Trial y CoolCap Trial
Medidas y evaluación de resultados	Proceden de los 3 ECA y la efectividad incremental es medida principalmente con los años de vida ganados libres de discapacidad (AVGLD)
Utilización de recursos y costes	Procede de TOBY Trial y se obtuvieron datos del NHS Reference Cost database (para los cuidados) y del British National Formulation (para medicamentos)
Horizonte temporal de los costes y beneficios	18 meses de edad
Modelización	Modelo de decisión analítico (TreeAge Pro)
Descuentos por costes y beneficios	Tasa de descuento de 3,5% por año (como recomienda NICE)
Variabilidad e incertidumbre	Análisis de sensibilidad considerando diferentes escenarios: número de niños con hipotermia por año, inclusión o no del coste aEEG, horizonte temporal a 18 años
Equidad	Correcta
Transferibilidad de resultados	Correcta
Presentación de resultados	La hipotermia supone un incremento de coste de 5155 € (IC95% 3398 a 16694) y consigue un AVGLD de 0,19 (IC95% 0,07 a 0,31) en los primeros 18 meses. Según esto, el índice de coste-efectividad incremental por AVGLD es de 26290 €. En las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad se demuestra que hay un 69% de probabilidad de que la hipotermia sea coste-efectiva cuando el umbral del precio dispuesto a pagar es de uno 40000 €. Esta probabilidad es del 99% cuando el número anual de niños enfriados por centro es de 15 o cuando el horizonte temporal se amplía a 18 años. Resultados detallados expuestos en Tabla 3 (coste efectividad y análisis de sensibilidad), Figura 1 (diagrama de embudo de coste-efectividad) y Figura 2 (curvas de aceptabilidad de coste-efectividad).
Limitaciones del estudio	La efectividad no se valoró por años de vida ajustados por calidad (AVAC), que es la medida estándar de este tipo de estudios, sino por AVGLD (además, TOBY Trial no se diseñó para mostrar diferencias estadísticamente significativas en esta medida). Se excluyeron algunos costes indirectos, lo que podría haber reducido el índice de coste-efectividad incremental. El análisis de sensibilidad con horizonte temporal a 18 años se obtuvo de estudios de cohortes.
Conclusiones	La hipotermia neonatal es coste-efectiva para el tratamiento de la EHI moderada-grave con el umbral aceptado por el National Health System británico (y también por el Sistema Nacional de Salud español) en los resultados con horizonte temporal de los primeros 18 meses de vida. El coste-efectividad mejora sustancialmente cuando se considera un incremento de los casos tratados (15 o más) y del horizonte temporal (a 18 años).
Conflictos de interés	No constan

Pregunta 5:

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal, la gravedad clínica de la encefalopatía condiciona la efectividad del tratamiento con hipotermia?

Tabla 5.1. Wyatt, 2007

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: La gravedad de la EHI y el tratamiento con hipotermia					
Cita Wyatt. Pediatrics. 2007; 119(5) Objetivo: Análisis post hoc de RCT Cool Cap para ver qué factores influyen en eficacia de tratamiento con hipotermia Diseño: análisis post hoc de RCT Ámbito 25 Centros de EEUU, Canadá, Nueva Zelanda y Reino Unido	CI (definición EHI): Ver tabla resumen de Cool Cap Trial (Gluckman 2005) Apgar menor o igual a 5 a los 10 minutos, necesidad continuada de reanimación a los 10 minutos (incluyendo ventilación) o acidosis grave definida como pH <7 o EB mayor o igual a -16. Evaluación neurológica por persona certificada según criterios de Sarnat modificados ANTES de entrar en hipotermia (primeras 6 horas de vida) Incluye letargia, estupor o coma más alguno de los siguientes criterios: hipotonía, reflejos oculomotores o pupilares anómalos, succión débil o ausente o evidencia clínica de convulsiones Monitorizados con aEEG Lectromed, Letchwork CE: Ver Tabla Cool Cap Trial N: 234 RN incluidos Características Ver Cool Cap Trial	Prueba – Estrategia evaluada: Hipotermia selectiva (cool cap) Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento a los 18 meses Ver resultados Cool Cap Trial para detallar seguimiento -Outcome primario es muerte o discapacidad grave a los 18 meses. -Discapacidad grave: evaluada a los 18 meses y definido como GMF 3 a 5 (no deambulación, sedestación con apoyo en parte baja de espalda o movilidad limitada o inexistente) MDI Bayley <70 o alteración visual cortical bilateral. Ppre: (extraídos de Cool Cap Trial) Hipotermia: Muerte 36/108 (33%) Discapacidad grave 23/108 (21%) Control: Muerte 42/110 (38%) Discapacidad grave 31/110 (28%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis por intención de tratar Análisis correcto: SI	Pérdidas: 16/234 (7%) 1. Muerte o discapacidad grave a los 18 meses A) <u>Análisis de regresión logística binaria simple</u>, EHI grado 3 versus 1 ó 2 en niños no enfriados OR 4,3 (2,21 a 8,38) p<0,001 En niños tratados con hipotermia si el outcome es muerte o discapacidad grave a los 18 meses vemos que en los niños con EHI EHI grado 3 el OR es 0,55 (0,31 a 0,98) p=0,042 (OR en niños enfriados para outcome primario es 0,52, por lo que el resultado anterior se debe interpretar como que el efecto protector de la hipotermia se sigue dando también en los graves) De hecho tenemos que para el outcome primario EHI moderada: 45% outcome adverso en hipotermia versus 57% en no hipotermia. EHI grave 70% outcome adverso con hipotermia versus 90% sin hipotermia B) <u>Análisis de regresión multivariable</u>, EHI grado 3 versus 1 ó 2 ajustado para resto de variables (hipotermia, patrón EEG, Peso al nacimiento, Sexo, Apgar a los 5 minutos, convulsiones eléctricas o edad al randomizar) OR 3,37 (1,64 a 6,93) p=0,001	Limitaciones: -Análisis post hoc -se incluyen pacientes con EHI grado 1 (leve) aunque son pocos (7 en total) Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. Conflictos de intereses: Financiado por Olympic Drug And Device Developmental Co.

AUC: área bajo la curva; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; EA: efectos adversos; Es: especificidad; I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IN: indeterminados; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; N: tamaño muestral; Se: sensibilidad; Ppre: probabilidad preprueba; Ppos: probabilidad postprueba; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos;

Pregunta 6:

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas, la gravedad clínica de la EHI perinatal durante las primeras 6 horas de vida se correlaciona con el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

Tabla 6.1. Pin 2009

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; I ² , Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Riesgo de desenlace adverso según el grado de EHI					
Cita Pin. Eur J Paediatr Neurol. 2009; 13(3) Objetivo: Prim. Investigar los desenlaces de neurodesarrollo en RNT con encefalopatía neonatal (EN) post-asfíctica. Secund. Investigar la relación entre resultados de neurodesarrollo y gravedad de la EN. Tipos de estudio: Revisión sistemática. Ámbito (Lugar; Período): Australia	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Bases de datos electrónicas (Medline, CINAHL, PsycINFO, Embase y Cochrane Library); fecha más temprana posible - 2008. CI: 2 primeros criterios esenciales de ICPTF¹: -Acidosis metabólica (pH<7 o DB>12mmil/L) en muestra neonatal temprana y -EN moderada-severa *Incluidos pacientes con EN leve -RN>36sEG -Objetivo primario: investigar los resultados de neurodesarrollo -Estudios publicados como artículos en revistas revisadas por pares y en inglés CE: -Estudios de RNPT (incluidos datos de subgrupo de RNT si ofrecidos por separado) -Estudios centrados en predictores neonatales (neuroimagen, pruebas BQ o fisiológicas) -Estudios solo incluyendo pacientes con PC; estudios diseñados para investigar retrosp. causas o predictores de PC. N/n (estudios/pacientes): 13/242 (calculado a.p. Tabla5) Características (Edad; sexo; intervenciones): RNambos sexos; era prehipotermia.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): 1.EN postasfíctica moderada-grave (ver CI). 2.Escala de Sarnat o alternativa (7 estudios). *No define bien momento de evaluación de los pacientes (“en un estadio similar del curso de su enfermedad”). Criterios de evaluación (tiempo): -Outcome desfavorable: Muerte, parálisis cerebral, déficit motor/cognitivo >- 2DE. -Outcome favorable: neurodesarrollo normal o retraso leve sin afectar funciones diarias. Edad de seguimiento?	Diseño a priori: Sí Extracción de datos duplicada: Sí Búsqueda completa: Sí No restricción por idioma o tipo publicación: No Lista de estudios incluidos-excluidos: Sí Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Sí Consideración de la calidad: Sí Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Sí Valoración sesgo de publicación: Sí Consideración de conflictos de intereses: No	Pérdidas: Elevadas (no especifica %, ir a artículos originales?), en algunos estudios no se describen las características de los pacientes perdidos para el seguimiento. 1: Resultado adverso en niños con EN postasfíctica: CP+ 47% (36-57%) I²=87,7% 2: Resultado según grado de EN: -Leve, capacidad predictiva de evolución <u>favorable</u>: VP 52 FP 0 FN 81 VN 109 Se 39,1% (31,2-47,6%), Es 100% (96,6-100%), CP+ 100% (93,1-100%), CP- 57,4% (50,3-64,2%) -Moderada, capacidad predictiva de evolución <u>desfavorable</u>: VP 39 FP 79 FN 70 VN 54 Se 35,8% (27,4-45,1%) Es 40,6% (32,6-49,1%) CP+ 33,1% (25,2-42,0%) CP- 43,5% (35,1-52,3%) En artículo CP+ calculada: 32% (24-41%) I²=0% -Grave, capacidad predictiva de evolución <u>desfavorable</u>: VP 70 FP 2 FN 39 VN 131 Se 64,2% (54,9-72,6%), Es 98,5% (94,7-99,6%), CP+ 97,2% (90,4-99,2%), CP- 77,1% (70,2-82,7%) -Moderada+grave, capacidad predictiva de evolución <u>desfavorable</u>: VP 109 FP 81 FN 0 VN 52 Se 100% (96,6-100%), Es 39,1% (31,2-47,6%), CP+ 57,4% (50,3-64,2%), CP- 100% (93,1-100%)	Limitaciones: Limitaciones de escala de Sarnat Horas de vida en el momento de la evaluación de los pacientes? (estudios originales?) Pérdidas referidas como elevadas; no descritas características de pacientes perdidos. Por este motivo no puede saberse si los resultados son representativos. Sesgo de selección. Sesgo de evaluación dado que en muchos de los estudios la evaluación del desenlace no fue ciega. Calidad global de los 13 estudios calificada como “media”. Heterogeneidad entre estudios alta (debida a diferencias en los tamaños muestrales y en el % de pacientes con los diferentes desenlaces). Diferencias entre definiciones de asfixia y EN. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sí, aunque no hay respuesta para cada uno de los outcomes votados. No resuelve capacidad predictiva en primeras 6. Conflictos de intereses: No referidos *Introducción con definiciones de términos asfixia perinatal, encefalopatía y EHI neonatal. Sería interesante incluir breve texto con controversia sobre estos términos? *Escala de Sarnat, apartadohablando de escalas?

Pregunta 7:

¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI, ha cambiado la hipotermia terapéutica la capacidad de la gradación clínica de la encefalopatía para predecir el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

TABLA 7.1. Gunn 2008

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: ¿Ha cambiado la hipotermia el valor del examen clínico para predecir trastornos neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave?					
Cita Gunn. J Pediatr. 2008; 152(1)	CI (definición EHI): Ver tabla resumen de Cool Cap Trial (Gluckman 2005) Apgar menor o igual a 5 a los 10 minutos, necesidad continuada de reanimación a los 10 minutos (incluyendo ventilación) o acidosis grave definida como pH <7 o EB mayor o igual a -16. Evaluación neurológica por persona certificada según criterios de Sarnat Incluye letargia, estupor o coma más alguno de los siguientes criterios: hipotonía, reflejos oculomotores o pupilares anómalos, succión débil o ausente o evidencia clínica de convulsiones	Prueba – Estrategia evaluada: Hipotermia selectiva (cool cap) <i>Evaluación clínica antes de randomización y a los 4 días de vida tras finalizar tratamiento con hipotermia</i> ***EHI grave pre y post hipotermia ***¿podría ser además “mejoría entre evaluación inicial y al cuarto día”? Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento a los 18 meses Ver resultados Cool Cap Trial para detallar seguimiento Outcome primario es muerte o discapacidad grave a los 18 meses. -Discapacidad grave: evaluada a los 18 meses y definido como GMF 3 a 5 (no deambulación, sedestación con apoyo en parte baja de espalda o movilidad limitada o inexistente) MDI Bayley <70 o alteración visual cortical bilateral. Ppre: (extraídos de Cool Cap Trial) Hipotermia: Muerte 36/108 (33%) Discapacidad grave 23/108 (21%) Control: Muerte 42/110 (38%) Discapacidad grave 31/110 (28%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis por intención de tratar ***Este no es un criterio de calidad de prueba diagnóstica, aunque en este caso el estudio sea un ECA*** Análisis correcto: SI	Pérdidas: -16/234 (7%) no se tiene resultado de seguimiento -41/234 (17,5%) no hay datos de la exploración clínica pre randomización a los 4 días (31 mueren en este periodo, 10 de causa no conocida) 1. Muerte o discapacidad grave a los 18 meses A) PACIENTES NO TRATADOS HIPOTERMIA VALOR PRONÓSTICO EXAMEN CLÍNICO INICIAL CON EHI GRAVE (Prueba diagnóstica positiva es EHI grave, prueba de referencia positiva es muerte o discapacidad grave) ***Esta aclaración sobra ya que se pone en la columna correspondiente; bastaría con poner EHI grave inicio y 4º día (IC 95%)VP16, VN28, FP3, FN 36 S 30,8% (19,9% a 44,3%) E 90,3% (75 a 96,7%) CPP 3,18 (1,01 a 10,04) CPN 0,77 (0,61 a 0,97) VPP 84,2% VPN 43,8% Exactitud 53% VALOR PRONÓSTICO EXAMEN CLÍNICO 4 DÍAS DE VIDA CON EHI GRAVE (IC 95%)VP25, VN12, FP0, FN21 S 54,3% (40,2 a 67,8%), E 100% (75,7 a 100%) CPP ? CPN 0,46 (0,33 a 0,63) VPP 100%, VPN 36,4%, Exactitud 63,8% B) PACIENTES CON HIPOTERMIA VALOR PRONÓSTICO EXAMEN CLÍNICO INICIAL CON EHI GRAVE (IC 95%)VP18, VN34, FP11, FN 24 S 42,9% (29,1% a 57,8%) E 75,6% (61,3 a 85,8%) CPP 1,75 (0,94 a 3,26) CPN 0,76 (0,54 a 1,06) VPP 62,1% VPN 58,6% Exactitud 59,8% VALOR PRONÓSTICO EXAMEN CLÍNICO 4 DÍAS DE VIDA CON EHI GRAVE (IC 95%)VP25, VN30, FP3, FN13 S 65,8% (49,9 a 78,8%), E 90,9% (76,4 a 96,9%) CPP 7,24 (2,4 a 21,81) CPN 0,38 (0,24 a 0,59) VPP 89,3%, VPN 69,8%, Exactitud 77,5%	Limitaciones: -Análisis post hoc -Para el análisis se excluyen pacientes con EHI grado I -En examen clínico de los 4 días en 31 casos no se puede hacer por muerte lo que podría infraestimar el valor pronóstico de los valores recogidos aquí -Seguimiento sólo hasta los 18 meses Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral ***En la práctica la mayoría de las discapacidades graves ¿no son parálisis cerebrales?*** Conflictos de intereses: Financiado por Olympic Drug And Device Developmental Co.

Tabla 7.2. Shankaran 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: predice la gravedad de la encefalopatía la evolución a largo plazo? Ha cambiado la hipotermia dicha capacidad predictiva?					
Cita Shankaran. J Pediatr. 2012; 160(4) Objetivo: Examinar la relación entre la evolución de la encefalopatía durante los primeros 3 días y hasta el alta y los resultados de neurodesarrollo a largo plazo. Diseño: Análisis secundario del ECA del NICHD NRN. Ámbito 16 centros del NICHD NRN (EEUU)	CI (definición EHI): Ver ECA original (Shankaran 2005) CE: Ver ECA original (Shankaran 2005) N: ECA original incluyó 208 RN (102 hipotermia / 106 control), de los cuales 3 (control) se perdieron para el seguimiento; uno (hipotermia) se incluyó por convulsiones, pero no tenía examen neurológico completo al ingreso. En resumen, N para este análisis post-hoc = 204 (101 hipotermia / 103 control) Características e intervenciones, ver ECA original (Shankaran 2005).	Prueba: Examen neurológico de Sarnat modificado (ver tabla y figura más abajo) realizado a las ≤6h, 24, 48 y 72h (±12h), así como al alta (±3dh) por evaluador certificado. Criterios de evaluación: Evaluación a los 18-22 por examinador certificado y luego al tratamiento asignado. -Outcome primario Muerte o discapacidad moderada/severa. *Discapacidad severa: Índice de desarrollo mental del Bayley II <70; GMFCS III-V, sordera requiriendo amplificación o ceguera. *Discapacidad moderada: IDM 70-84, GMFCS 2, sordera sin amplificación o epilepsia. Ppre: (ECA NICHD NRN) Control: Muerte o discapacidad: 64/103 (62%) Hipotermia: Muerte o discapacidad 45/102 (44%)	Prueba o estrategia bien definida: si Criterio evaluación válido: si Muestra representativa: si Comparación independiente: si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: si Análisis correcto: si *Análisis ajustado por centro. * Compara tto con fcos que pueden influir en el examen neurológico (anticonvulsivantes, analgésicos/sedantes, bloqueantes neuromusculares) entre pacientes recibiendo hipotermia y controles, sin encontrar diferencias.	Pérdidas: 4 pacientes (1,9%) por ausencia de examen completo en primeras 6h o pérdida para el seguimiento. Para cada uno de los periodos de examen neurológico y dentro de ambos grupos (hipotermia y control) hay un porcentaje pequeño de pacientes sin examen neurológico registrado. Resultados: 1.(no relacionado directamente con nuestras preguntas, no detallo datos): EHI moderada y severa a <6h: HT 68% y 32%; control 60% y 40%. A las 24 y 48h los RN con HT mostraron EHI menos severa que los controles. 2. La persistencia de EHI severa a las 72h se asoció a un mayor riesgo de muerte o discapacidad tras controlar para grupo de tratamiento. 3. El examen al alta fue mejor que el grado de EHI a <6h para predecir evolución desfavorable.	Limitaciones: -Análisis post hoc - Encefalopatía grave persistente pudo ser un criterio de LET y por tanto ser causa más que predictor de muerte. .- No distingue entre EHI leve y ausente. Relación directa (importancia/aplicabilidad) Si, aunque no desglosa el desenlace global en cada uno de los componentes. Conflictos de intereses: Declaran que no existen.

AUC: área bajo la curva; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; EA: efectos adversos; Es: especificidad; I⁰: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IN: indeterminados; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; N: tamaño muestral; Se: sensibilidad; Ppre: probabilidad preprueba; Ppos: probabilidad postprueba; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos;

Pregunta 8:

¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan la morbilidad neurológica?

Tabla 8.1. Kaandorp 2012

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (ALOPURINOL)					
Cita Kaandorp. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2012; 97(3) Objetivo: relación alopurinol-asfixia – neurodesarrollo a los 4-8 años. Diseño: prospectivo (seguimiento de los ensayos de van Bel + Benders). Los exámenes son ciegos Ámbito (Lugar: Período):	CI (definición EHI): estudios previos de vanBel 1998 y Benders 2006 CE: alteración cromosómica N (GI/GC): 28 / 25 van Bel (11/11) Benders (17/15) Características (Edad; sexo; co-intervenciones):	Intervención experimental (tiempo): - Escala de inteligencia (WPPSI-III para niños entre 2 años y 6 meses – 7 años o la WISC-III-IV para niños 6-17 años) - Examen neurológico por neonatólogo entrenado en neurodesarrollo. - GMFS para detectar PCI Intervención control (tiempo): Medidas de resultado (tiempo): 1º: IQ normal si ≥ 90 , moderada si 70-90 y grave si < 70 . GMFS I - V 2º: normal outcome (IQ ≥ 90 sin alteraciones físicas), leves (GMFS I-II, epilepsia con buena rpta al tto, discapacidad auditiva con /sin IQ 70-90), grave (GMFCS III-V, epilepsia que no responde al tto, ceguera, sordera con/sin IQ <70) 3º: Outcome adverso = mortalidad o discapacidad grave en sobrevivientes a la edad de 4-8 años - edad media seguimiento (2 ensayos) 5 años y 5 meses (SD 1 año y 2 m) en los casos y 5 años y 6 meses (SD 1 año y 1 mes) en los controles Riesgo basal: -	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): - Ciego: SI Seguimiento completo: asimétrico Análisis por intención de tratar: NO Ajuste de covariables: SI	Pérdidas (fallecen): 15/28 casos y 16/26 controles - van Bel: Casos 2/11; controles 6/11 (aunque en el artículo original de van Bel, fallecen 5 y no 6 de los controles como pone Kaandorp) - Benders: casos 13/17, controles 10/15 Además, se excluye uno del análisis con retraso mental y epilepsia refractaria con RM neonatal normal dado que no parece etiología hipoxia isquemia Resultado 1: Global (ensayo Benders+vanBel): - no IQ < 70 en casos o controles; 7/23 IQ 70-90 (4/13 casos vs 3/10 controles) Resultado 2: - no diferencias en los outcomes (muerte, supervivencia, discapacidad grave, discapacidad leve, supervivencia intacta, muerte o discapacidad) a ambos grupos - excluidos los más graves según el aEEG (BS, CVB, I), los ALO tenían menor desenlace combinado muerte o discapacidad grave frente a los CONT (25 vs 65%; p 0.047) Respecto a la muerte, hay tendencia (p=0.053) de menor en el grupo ALO (25% vs 59%) RR global 0.4 (0.17-0.94). Para vanBel es 0.25 (0.03-1.82) y para Benders es 0.49 (0.20 – 1.20) EA: -	Limitaciones: el seguimiento incluye dos estudios con criterios de inclusión diferentes. Además, aunque hace un postHOC para excluir a los más graves, no dice si excluye también a los leves que sí existen en el artículo de vanBel por lo que el resultado del postHOC no parece en realidad para la EHI moderada sino para la leve-moderada El tiempo de seguimiento también es algo diferente para ambos grupos pero las escalas son adecuadas para todo el rango de edad así que eso no debería influir. Serie corta Incluye EHI leve (van Bel 1998) Relación directa (importancia/aplicabilidad). +/- Conflictos de intereses: NO

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRA: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.2. Benders 2006

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (ALOPURINOL)					
Cita Benders. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2006; 97(3) Objetivo: alopurinol y desenlace corto en EHI Diseño: ensayo clínico, controlado con placebo, ciego, randomizado Ámbito (Utrecht; Período): 3 hospitales	CI (definición EHI): RN $\geq$ 37 sem con asfixia: deceleraciones tardías en la monitorización fetal o líquido meconial; REA $>$ 5 min; pH cordón $<$ 7.00 y fallo multiorgánico; aEEG brote supresión, continuo de bajo voltaje y plano CE: alteración cromosómica N (GI/GC): 17 / 15 Características (Edad; sexo; co-intervenciones): SI. Los grados de EHI son similares (15/17 graves y 2 moderadas en el grupo ALO frente a 14/15 graves y 1 moderado en el grupo control)	Intervención experimental (tiempo): 20mg/k alopurinol en las primeras 4 horas de vida, y otra dosis de 20mg/k a las 12 h Intervención control (tiempo): placebo Medidas de resultado (tiempo): 1ª: muerte 2ª: afectación multiorgánica (leucocitos, GOT, GPT, creat, urea en el día 2) 3ª: eco al nacimiento y diaria (se consideran patológicas si hay dos seguidas con hiperecogenicidad en cortex o g.basales) RM entre 24-120h (T1, T2, DW) 4ª: S100 y lactato antes del tratamiento, a las 12h, 2 y 3 días de vida 5ª: cambios en el aEEG Riesgo basal: -	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: SI (para la randomización, la intervención y el seguimiento) Seguimiento completo: SI Análisis por intención de tratar: SI Ajuste de covariables: SI	Pérdidas: - Resultado 1: no diferencias en muerte entre grupos (13/17 ALO frente a 10/15 placebo) Resultado 2: no diferencias en lesiones en eco, RM o aEEG entre los dos grupos EA: no	Limitaciones: usa el aEEG para determinar la gravedad de la asfixia, no el grado de EHI. Esto puede llevar a errores y en cualquier caso a meter solo niños muy graves (el 91% tienen III de Sarnat) El estudio se detuvo antes de tiempo al no detectar significación estadística. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Buena aunque dirigida a los casos de EHI grave Conflictos de intereses: no

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.3. Van Bel 1998

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (ALOPURINOL)					
Cita Van Bel. Pediatrics. 1998; 101(2) Objetivo: ver el estado de radicales libres, de actividad eléctrica EEG y de perfusión cerebral después de alopurinol en paciente con asfixia severa Diseño: ensayo clínico, controlado (sin placebo), randomizado, parcialmente ciego Ámbito (Lugar; Período): Feb 1995-Mar1996	CI (definición EHI): ≥ 35 sem + ingreso con ≤ 2 horas de vida + asfixia grave (deceleraciones tardías en la monitorización fetal o líquido meconial; REA > 2 min; pH cordón < 7.00 y fallo multiorgánico) + no malformaciones congénitas mayores CE: no cumplen criterio inclusión N (GI/GC): 11/11 Características (Edad; sexo; co-intervenciones): Si (peso, EG, pH, Apgar, score Sarnat)	Intervención experimental (tiempo): 40 mg/k iv de alopurinol Intervención control (tiempo): No placebo Medidas de resultado (tiempo): 1ª: valores de hierro no unido a proteína, capacidad antioxidante y MDA en sangre 2ª: efectos adversos: leucocitos, transaminasas, creatinina, urea CPK, plaquetas, reacciones cutáneas. Valores de EEG (actividad eléctrica cerebral) Valores de NIRS (perfusión cerebral) Riesgo basal:	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: SI (no para la intervención pero si para el seguimiento) Seguimiento completo: SI Análisis por intención de tratar: SI Ajuste de covariables: SI	Pérdidas: no Resultado 1 (muerte): fallecen 2/11 frente a 5/11 en los controles Resultado 2 (morbilidad neurológica neonatal): - al alta, 1 (grupo control) frente a 0 tuvieron una exploración normal - 7/11 (control) frente a 5/11 tuvieron convulsiones en el periodo neonatal Resultado 3 - menos radicales libres en el grupo tratado - más caída de la perfusión cerebral en el grupo control - más caída de la actividad eléctrica en el grupo tratado EA: no efectos adversos por el alopurinol	Limitaciones: no hay seguimiento. Hay RN con EHI leve y sin EHI porque usan el criterio de "asfixia grave". Son 5 en el grupo ALO (1 sin EHI y 4 con grado I) y 4 en el grupo CONTROL (2 sin EHI y 2 con grado I) Relación directa (importancia/aplicabilidad). pobre Conflictos de intereses: NO

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.4. Gunes 2007

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (ALOPURINOL)					
Cita: Gunes. <i>Pediatr Neurol.</i> 2007; 36(1) Objetivo: efecto del alopurinol en las concentraciones de NO en sangre y LCR en el daño cerebral que sigue a la asfixia perinatal. Tipo de estudio: ensayo clínico aleatorizado, quasi ciego Ámbito (Lugar; Período): <i>Turquía. Enero 2003-Febrero 2005.</i>	CI (definición EHI): ≥ 37 sem con tres o mas de los siguientes: alteración en el nivel de conciencia, alteración en el tono muscular, reflejos miotáticos alterados, crisis en las primeras 72h, y tres o más de los siguientes: Apgar < 7 a los 5 min, ph cordón < 7, pérdida de bienestar fetal en la monitorización fetal, evidencia de alteración multiorgánica. Incluye EHI leve – moderada-grave CE: -alteración cromosómica,patología SNC, enfermedades metabólicas o endocrinas, infecciones, errores innatos del metabolismo, traumatismo medula espinal, cardiopatía, policitemia, anemia -Neonato con expectativa de vida < 24-96 h. -Neonato de madre con infección o historia de bolsa rota > 18h -Neonato con sepsis (sangre u orina o LCR positivos con signos clínicos (3 o más de los siguientes – ver texto) -TORCH N (GI/GC): 30 / 30 Características (Edad; sexo; co-intervenciones): peso, sexo, Apgar, tipo de parto, duración de hospitalización, causa asfixia	Intervención experimental (tiempo): 20 mg/k en las primeras 2 horas de vida, repetir a las 12 horas y así, dos días más. Intervención control (tiempo): placebo (volumen equivalente de SSF) Medidas de resultado (tiempo): 1º: muerte o discapacidad grave (parálisis cerebral grave con retraso moderado o grave según Bayley), ceguera o sordera; a un mínimo de 12 meses 2º: - frecuencia de convulsiones neonatales - duración de hospitalización - concentraciones NO en sangre y LCR - niveles de leucocitos y plaquetas - lesiones en la piel Riesgo basal: - muerte o discapacidad: 15/28 (53.6%) muerte: 2/28 - discapacidad grave a ≥ 12m: 12	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: SI (randomización, evaluación). Seguimiento completo: SI Análisis por intención de tratar: ¿NO? Ajuste de covariables: SI	Pérdidas: 4 con EHI leve (2 en tto / 2 en control) Resultado 1 (muerte o discapacidad): 11/28 (39.3%) ALO frente a 15/28 (53.6%). P<0.05. Resultado 2 (muerte): 3/28 frente a 3/28 Resultado 3 (discapacidad grave y microcefalia a edad ≥ 12 meses): 8 ALO frente a 12 CONT. Los 17 niños con cuadriplegia no se hicieron el Bayley. Resultado 4 (parálisis cerebral grave = cuadriplegia): 6 ALO frente 11 CONT Resultado 5 (supervivencia intacta): 24/56 (12 ALO frente a 11 en controles) EA: no	Limitaciones: para monitorizar los efectos secundarios posibles de la dosis alta de alopurinol no se hace ciego. Además, esta estrategia puede dar lugar a un sesgo en la vigilancia. Si bien se señala el test de Bayley para las evaluaciones, no se hace referencia al test para la discapacidad motora. Hay EHI leve (19/60). Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: NO

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.5. Chaudhari 2008

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (ALOPURINOL)					
Cita Chaudhari. Cochrane. 2008; 16(2) Objetivo: efectos de alopurinol sobre muerte/discapacidad tras asfixia perinatal Tipos de estudio: Revisión sistemática Cochrane de estudios con datos de supervivencia Ámbito (Lugar; Período): artículos y abstractas a congresos de la SPR/ESPR publicados, y ensayos clínicos registrados, entre 1966 y 2007	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Bases de datos: Cochrane hasta 2007, Medline (1966-2007), Embase (1980-2007). Bastractas a SPR/ESPR (1990-2007). Websites de ensayos clínicos controlados (UKNRR, CCT) CI: Ensayos clínicos aleatorios o casi aleatorios, con neonatos >34 sem EG con sospecha de EHI (Apgar5<7, acidosis severa en pHau, acidosis neonatal [pH<7/EB<-12], EHI clínica o en aEEG), que recibieran alopurinol en las primeras 6 h de vida, a cualquier dosis con/sin otro tratamiento CE: no aleatorización. En los abstracts: insuficiente información sobre outcomes o sobre los autores N/n (estudios/pacientes): 3/114 Características (Edad; sexo; intervenciones):	Intervención experimental (tiempo): Alopurinol en las primeras 6 h Intervención control (tiempo): No tratamiento o placebo en las primeras 6 h Medidas de resultado (tiempo): 1ª: - Muerte neonatal o en el 1º año - Muerte o PCI tras el primer año - Desarrollo cognitivo tras 5 años 2as: - Convulsiones neonatales - Días de vida en que se consigue alimentación oral exclusiva - Alteraciones en la neuroimagen - Efectos secundarios de hipersensibilidad Riesgo basal: - Muerte neonatal o en el 1º año: 18/56 (32%) - Muerte /PCI > 1 a: 15/28 (53.6%) - Cuadriplegia > 1 a: 11/25 (44%)	Diseño a priori: SI Extracción de datos duplicada: NO Búsqueda completa: SI No restricción por idioma o tipo publicación: SI Lista de estudios incluidos-excluidos: SI Evaluación de la calidad de estudios incluidos: SI Consideración de la calidad: Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): SI Valoración sesgo de publicación: SI Consideración de conflictos de intereses: NO	Pérdidas: 2/114 Resultado 1: - Muerte neonatal/<1 año (3 estudios, 114 pacientes, 58 EHI): RR 0.92 (0.59 a 1.45) - Muerte/PCI > 1 año (Gunes 2007, 28 pactes, 25 EHI): RR 0.73 (0.41 a 1.30) - Cuadriplegia > 1 año (Gunes 2007, 26 pacientes 25 EHI): RR 0.55 (0.24 a 1.25) - Desarrollo cognitivo: ningún dato Resultado 2: - convulsiones neonatales: RR 0.93 (0.76-1.16) - alt en eco (Benders): RR 1.12 (0.81-1.55) - alt en RM (Benders): RR 1.88 (0.56-6.31) - Efectos secundarios: ningún dato referido en ningún estudio EA: no evaluados	Limitaciones: - Pocos estudios, sólo uno con seguimiento a largo plazo, pocos pacientes - No hay datos sobre efectos secundarios ni sobre supervivencia intacta - No hay datos de alopurinol + hipoternia Relación directa (importancia/aplicabilidad). Escasa aplicabilidad dado el pequeño número de pacientes y el bajísimo número con seguimiento. No se puede concluir si la intervención es eficaz o perjudicial. Conflictos de intereses: No constan.

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.6. Zhu 2009

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (EPO)					
Cita Zhu. Pediatrics. 2009; 124(2) Objetivo: eficacia y seguridad de la Epo en la EHI + outcome a los 18m Diseño: randomizado, prospectivo, ciega la evolución (la inmediata y la de los 18m), no para el tratamiento Ámbito (China; Agost 2003 – En 2007):	CI: > 37 sem y > 2500 g con EHI. Para ello Apgar 5' ≤ 5, REA que persiste a los 10 min, Sarnat moderada – grave (letargia, estupor o coma al menos) CE: malformaciones congénitas mayores, TCE o fractura craneal que causa hemorragia intracraneal, Tª < 34°C, problemas financieros, falta de dirección estable, edad > 48h. N (GI/GC): 47 para dosis 300U/k 29 para dosis 500 U/k 82 controles Características (Edad, sexo, co-intervenciones):	Intervención experimental (tiempo): 1ª fase: 300 U/k sc primera dosis y diario iv durante 2 semanas 2ª fase: igual con 500 U/k La primera dosis se administra en las primeras 48 horas Intervención control (tiempo): no placebo Medidas de resultado (tiempo): 1ª: Signos neurológicos con escala de Thompson diaria la 1ª semana y NBAS en los días 14 y 28 2ª: visita cada 6 meses (examen neurológico test MDI) con examen final a los 18 m (GMFS + BayleyII) 3ª: discapacidad moderada / grave = parálisis cerebral, sordera, ceguera, GMFS III-V y MDI < 70 Riesgo basal (discapacidad / muerte): 35/80 (43.8%)	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: SI (el seguimiento) Seguimiento completo: SI Análisis por intención de tratar: NO Ajuste de covariables: SI	Pérdidas: 9/167 por negativa de padres 5 pérdidas en el seguimiento Resultado 1: Menor puntuación en las escalas de Thompson a los 7 d para el grupo de 300 y el de 500 Resultado 2: menor puntuación del NBAS a los 14 y 28 días para el grupo de 300 y el de 500 Resultado 3: - Menos muerte o discapacidad moderada/grave EPO vs control: RR 0.62 (0.41-0.94) 24.6% (18/73) vs 43.8% (35/80) - Separado por moderados y graves: moderada (RR 0.26, IC 0.09-0.76) pero la grave sin significación estadística (RR 0.70, IC 0.43-1.15) - Separada la muerte de la discapacidad, no hay diferencias en reducir la muerte 0.89 (0.37-2.13) pero si la discapacidad: RR 0.59 (IC 0.38-0.93). 40.8% vs 21.4% (pS 0.013) - No diferencias entre los dos grupos de EPO Resultado 4: - Menos niños con MDI < 70: 10% vs 22.4% (RR 0.56 (IC 0.3-1.08) - Menos niños con PCI: 18.4% vs 6.8% (p 0.051) (RR 0.51, IC 0.23-1.11), siendo para la moderada, significativa (RR 0.23, IC 0.04-1.47; p=0.039) Resultado 5: Discapacidad reducida para niñas (p 0.029), pero no para niños (p0.118) EA: no (el grupo control tuvo más anemia)	Limitaciones: no claras. No hay niveles de epo en LCR en los controles No hay análisis por intención de tratar La primera dosis se administra en un rango tan amplio como primeras 48 horas de vida (mediana 20 horas para la dosis de 300 U/k y de 24 para la de 500 U/k) Relación directa (importancia/aplicabilidad). buena Conflictos de intereses: no

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRA: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.7. Elmahdy 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (EPO)					
Cita Elmahdy. Pediatrics. 2010; 125(5) Objetivo: cambios bioquímicos, neurofisiológicos, anatómicos y clínicos de la administración de EPO en neonatos con EHI Diseño: caso control prospectivo Ámbito (Oct 2007-Dec 2008): unicéntrico en Egipto	CI: RNT 38-42 semanas + Apgar ≤ 3 a los 5 min y/o retraso de la primera respiración (< 5min postnacimiento) + acidosis con bic < 12 + encefalopatía leve o moderada CE: gestación gemelar, DM materna, malformaciones del SNC, cromosomopatías, corioamnionitis o infecciones congénitas, CIR N (GI/GC): 45 casos en 3 grupos: - 15 EHI-EPO - 15 EHI no EPO - 15 sanos Características (Edad; sexo; co-intervenciones):	Intervención experimental (tiempo): - En el grupo con EPO: 2500 U/K subcutáneo/dosis – 5 dosis. La primera en las primeras 6 horas de vida. Intervención control (tiempo): sin placebo Medidas de resultado (tiempo): 1ª: evaluación neurológica (ciega) – Denver II a los 6 meses 2ª: - medición de NO en los dos grupos con EHI en las primeras horas de vida (antes de la EPO) y a las 2 semanas - efectos adversos como reacciones alérgicas, trombosis venosa, HTA, alteración electrolítica, deterioro de la función renal o hepática - EEG al nacimiento y a las 2 semanas (interpretación ciega) - RM a las 3 semanas (interpretación ciega) Riesgo basal:	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: SI (para la randomización y la evaluación; no para la administración) Seguimiento completo: SI Análisis por intención de tratar: SI Ajuste de covariables: SI	Pérdidas: NO, pero uno fallece (en uno no se hizo RM del grupo control) Resultado 1: no diferencias en muerte a los 6 meses Resultado 2: menos Denver patológico en el grupo EPO (27% vs 71%, $p<0.01$) Resultado 3: menos exploraciones neurológicas patológicas a los 6 meses en el grupo EPO (27% vs 71%, $p=0.03$) Resultado 4: menos rehospitalizaciones a los 6 meses en el grupo con EPO (13% vs 57%, $p=0.03$) Resultado 5: menos valores de NO en el grupo tratado con EPO Resultado 6: menos incidencia de convulsiones en el grupo tratado con EPO ($p<0.05$) Resultado 7: menos trazados de EEG patológicos a las 2 semanas en el grupo con EPO ($p=0.03$) Resultado 8: no diferencias en los hallazgos de RM EA: no	Limitaciones: tiempo de seguimiento a los 6 meses Los criterios de inclusión incluyen a la encefalopatía leve o moderada. No se incluye la grave Relación directa (importancia/aplicabilidad). Incluye además al grupo de EHI leve que a priori es un grupo no susceptible de tratamiento neuroprotector específico y el seguimiento es corto (6 meses) Conflictos de intereses: NO

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 8.8. Singh 2005

Estudio	Muestra	Intervención. Medidas	Resultado	Calidad	Resultados	Comentarios
Intervención evaluada: TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LAS PRIMERAS 6 HORAS DE VIDA (FENOBARBITAL)						
Cita Singh. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005; 18(6) Objetivo: determinar si el fenobarbital administrado en las primeras 6 horas de vida en RN con EHI descende la muerte o la discapacidad al alta Tipo de estudio: estudio controlado randomizado Ámbito (Lugar; Período): Hospital terciario de Chandigarh, India. Período 10 meses.	CI (definición EHI): ≥ 34 sem + Apgar < 6 al min + distrés fetal (bradicardia fetal y/o líquido meconial y/o pH ≤ 7.15) + encefalopatía (Sarnat) en las primeras 6 horas de vida. CE: malformaciones congénitas mayores, meningitis, hemorragia intracraneal, madres que recibieron fenobarbital en la semana previa al parto N (GI/GC): 25 / 20 Características (Edad; sexo; co-intervenciones): peso, edad gestacional, genero, Apgar 0 / 1 / 5', pH cordón, grado de encefalopatía, necesidad de intubación	Intervención experimental (tiempo): 20 mg/k fenobarbital durante 20 min en las primeras 6 horas de vida Intervención control (tiempo): no placebo Medidas de resultado (tiempo): 1ª: - muerte o discapacidad al alta (Amiel-Tison): alteración del tono, alteraciones de la función cortical y persistencia de alteraciones en los reflejos 2ªs: - convulsiones (clínicas) - necesidad de ventilación mecánica - disfunción multiorgánica - discapacidad a los tres meses Riesgo basal: - 3/20: muerte en grupo control (15%) - 9/17: discapacidad al alta (53%) - 7/17: discapacidad a los 3 meses (41%) - 12/20: muerte o discapacidad al alta (60%) - 2/25: convulsiones (8%) - Grado de encefalopatía: I (3/20), II (14/20), III (3/20)	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI Ciego: NO (la intervención), sí la evaluación al alta. Seguimiento completo: NO Análisis por intención de tratar: NO Ajuste de covariables: SI	Pérdidas: 15 por LCR sugestiva de meningitis o punción traumática o con sangrado intracraneal Resultado 1: Muerte al alta: 5/25 (20%). RR 1.33 (0.36-4.92) Resultado 2: Discapacidad al alta: 6/20 (30%). RR 0.57 (0.25-1.27) Resultado 3: Discapacidad a los 3 meses: 3/20 (15%). RR 0.36 (0.11-1.20) Resultado 4: muerte o discapacidad al alta: 11/25 (44%). RR 0.73 (0.42-1.30) Resultado 5: Convulsiones: 8/20 (40%). RR 0.20 (0.05-0.84) Es el único resultado significativo Resultado 6: Clasificación de encefalopatía: grado I (5/25), II (16/25), III (4/25) Resultado 7: Mismos resultados que resultados 1-5 pero respecto al grupo de EHI moderada-grave: Resultado 1: RR 0.21 (0.05-0.87). p=0.01 Resultado 2: RR 1.42 (0.40-5.08) Resultado 3: RR 0.62 (0.30-1.29) Resultado 4: RR 0.40 (0.13-1.25) Resultado 5: RR 0.78 (0.47-1.29) EA: no diferencias entre ambos grupos en la necesidad de administración de oxígeno, de ventilación, disfunción miocárdica, azotemia, coagulopatía, sepsis nosocomial e ictericia	Limitaciones: la evaluación del outcome-discapacidad se queda en los tres meses (no se concreta bien el tipo de evaluación). Se incluyen casos de EHI leve, aunque luego se hace un postHOC para sólo los casos moderados-graves. La intervención se modifica en 2 pacientes en el grupo de FB y en 4 controles al administrar más dosis de FB para las crisis. No hay monitorización con EEG para el diagnóstico de crisis. Relación directa (importancia/aplicabilidad). El FB en las 6 primeras horas de vida al RN con EHI disminuye los niveles de radicales libres en LCR y de vitamina A y E en sangre. Sugieren la necesidad de un estudio con FB a larga escala Conflictos de intereses: NO	

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Pregunta 9:

¿La combinación de hipotermia con otros tratamientos farmacológicos como el topiramato, la eritropoyetina (EPO), el alopurinol o el xenon reduce el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses en el RN con EHI moderada o grave frente al tratamiento sólo con hipotermia de estos pacientes?

Tabla 9.1. Wu 2012

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: ADMINISTRACIÓN DE EPO DURANTE EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA TERAPÉUTICA (estudio de seguridad)					
Cita Wu. Pediatrics. 2012; 130(4) Objetivo: eficacia y seguridad de la Epo con hipotermia en RN con EHI. Determinar una dosis que produce niveles asociados a neuroprotección en animales. Diseño: ensayo clínico en fase I para determinar la seguridad de la EPO entre 250-2500 U/k/dosis en conjunción con HT. Multicéntrico, no ciego, escalada de dosis Ámbito: 5 centros de EEUU (hipotermia sólo en uno de ellos)	CI: ≥ 36 semanas de gestación con: 1) EHI moderada-grave aunque la define como "alteración del nivel de conciencia con al menos uno de los siguientes: letargia, estupor o coma; hiperalerta, hipotonía, reflejos anormales, ausencia de succión; o convulsiones. 2) datos perinatales de depresión y 3) menos de 23.5 horas de vida. Podrían haberse incluido niños con EHI leve CE: aquellos con aEEG con voltaje sup ≥ 10 e inferior ≥ 5 y sin crisis; aquellos con aEEG graves (margen sup < 10 y crisis), peso < 1800 g, anomalía congénita, síndrome genético, error del metabolismo, infecciones TORCH, p.cefálico < 2DE, moribundo, hematocrito $> 60\%$ o no vías. N (GI/GC): 24 EPO + HT / 112 HT - 3 casos: 250 U/k/dosis - 6 casos: 500 U/k/dosis - 7 casos: 1000 U/k/dosis - 8 casos: 2500 U/k/dosis Características (Edad; sexo; co-intervenciones): si	Intervención experimental (tiempo): 6 dosis de EPO siguiendo 4 pautas diferentes (250, 500, 1000, 2500 U/k/dosis). La primera en las primeras 24 h de vida y las siguientes cada 48 h. Intervención control (tiempo): no hay comparador. Se compara con un grupo control histórico que recibió hipotermia (CoolCap) Medidas de resultado (tiempo): 1ª: (efectos adversos) antes de los 15 días de vida: trombosis venosa profunda (con RM), policitemia (hto $> 60\%$ o incremento $> 15\%$ no debido a transfusión), hipertensión (> 95 sistólica entre los 0-7 días de vida, > 100 sistólica entre los 8-14 días y > 105 sistólica más allá de las 2 semanas), HIV grados III o IV (con RM), muerte inesperada Riesgo basal: comorbilidad descrita en el CoolCap trial	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): NO Ciego: NO Seguimiento completo: NO Análisis por intención de tratar: ¿? Ajuste de covariables: ¿?	Pérdidas: sólo 9/24 (38%) pacientes recibieron las 6 dosis, el resto menos (porque se fueron de alta antes, o bien se quedaron sin vía iv o bien hubo una violación del protocolo y no se administró EPO) Resultado 1: no muertes Resultado 2: no efectos adversos graves. La comorbilidad es equiparable a la del estudio de cool cap (pNS). Resultado 3: aumento del 14% de hto entre la evaluación inicial y final Resultado 4: con las dosis de 1000 y 2500 U/K se alcanzan niveles que se han visto neuroprotectores en estudios animales. EA: ver resultado 2	Limitaciones: sólo en tres casos se midieron niveles de epo en LCR No hay seguimiento. No todos los pacientes recibieron todas las dosis. Recibieron una media de 4.8 ± 1.2 dosis de EPO (rango 2-6) No se incluyen niños con aEEG severamente alterado o niños con aEEG normal La hipotermia en el grupo que recibe EPO se inicia con una media de 5.2 ± 4.2 horas de vida (rango 1-18 horas). Este rango difiere con el utilizado en el grupo control (primeras 6 horas) En los controles se usa CoolCap y en los tratados, hipotermia total en 21/24 (Esto podría no influir o sí, no sabemos si ambos sistemas son equiparables) Relación directa (importancia/aplicabilidad). Útil para plantear una dosis de referencia a utilizar en ensayos fase III con dosis de 1000 U/k Conflictos de intereses: NO

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Tabla 9.2. Filippi 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: ADMINISTRACIÓN DE TOPIRAMATO CON EL TRATAMIENTO CON HIPOTERMIA TERAPÉUTICA					
Cita: Filippi.J Pediatr. 2010; 157(3) Objetivo: Estudio de seguridad de topiramato oral en niños con EHI+Hipotermia Diseño: Cohortes ¿prospectivo?, no aleatorio, comparación de grupo histórico con grupo actual Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Italia, 2004-2009	CI (definición EHI): - Apgar 10 <5 - Reanimación > 10 min - pH<7/EB<-16 en 1 h - Encefalopatía mod/sev: conciencia alterada (irritabilidad, letargia, estupor o coma) + 2 de los siguientes: hipotonía, reflejos alterados, succión débil/ausente, convulsiones CE: - Anomalías congénitas - Infecciones virales congénitas - Encefalopatía de otra causa N (GI/GC): 27 HT /27 HT+TP - 15 HT 30-33°C - 12 HT 32-34°C - 10 HT 30-33° + dosis TP 5-5- 5 - 1 HT 30-33° + TP 5-3-3 - 6 HT 32-34° + TP 5-5-5 - 10 HT 32-34 + TP 5-3-3 Características (Edad; sexo; co- intervenciones)	Intervención experimental (tiempo): Grupos no aleatorizados (no se señala en base a qué reciben una u otra pauta) Hipotermia moderada/profunda (32-34 °C/ 30- 33 °C) + topiramato dosis baja/alta (5-3-3 mg/kg / 5-5-5 mg/kg), iniciado en las 6 primeras h de vida (media 3 hdv). 19 recibieron fenobarbital Intervención control (tiempo): es un grupo histórico (2004-2007): hipotermia moderada (32-34°C) o profunda (30-33°C), iniciada en las 6 primeras hdv (media 3 hdv). 23 recibieron fenobarbital Medidas de resultado (tiempo): -Supervivencia neonatal -Alteraciones en MRI 1ª semana - Ecografía renal para detectar cálculos renales en la primera semana - Evaluación oftalmológica de la cámara anterior del ojo en la primera semana. -Datos cardiorrespiratorios (FC, TA, satO2) y bioquímicos hasta recalentamiento Riesgo basal: -Muerte: 2/27. Resto: no consta	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: NO Aleatorización adecuada (oculta): NO Ciego: NO Seguimiento completo: NO Análisis por intención de tratar: ¿NO? Ajuste de covariables: ¿SI?	Pérdidas: 4 pérdidas por datos incompletos (2 en el grupo tratado con HT sólo y 2 en el HT + TP 5- 5-5). Y un RN con un error innato del metabolismo Resultado: - Muerte: no diferencias (2/27 en tratados vs 2/27 en no tratados con TP) - Alteraciones MRI: no diferencias - Estudio cardiorrespiratorio: no diferencias - Estudio bioquímico: no diferencias EA: no	Limitaciones: - Es sólo un estudio de seguridad - No hay datos de evolución a medio/largo plazo - dice que incluye niños con EHI moderada – severa pero en el criterio está la irritabilidad por lo que podrían haber entrado leves. - uno de los centros hace hipotermia pasiva Relación directa (importancia/aplicabilidad). Sugiere que la administración de Topiramato es segura. Poco aplicable por los rangos de temperatura utilizados y por la variedad de dosis de TP utilizadas Conflictos de intereses: NO

CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; DM: diferencia de medias; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; HR: *hazard ratio* (cociente de riesgos instantáneos); I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; NND: número necesario a dañar; NNT: número necesario a tratar; OR: *odds ratio*; ORa: *odds ratio* ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRa: riesgo relativo ajustado; RRR: reducción relativa del riesgo;

Pregunta 10:

¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

Tabla 10.1. Van Rooij, Linda G.M, 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Tratamiento inmediato de las crisis clínicas y subclínicas registradas con EEGa reduce la duración de las mismas y el daño cerebral en la RNM					
Cita: Van Rooij. Pediatrics. 2010; 125(2) Objetivo: Investigar cuantas crisis subclínicas en RNT con EHI se perderían sin EEGa y si el tratamiento inmediato de las crisis clínicas y subclínicas debería reducir la duración total de las mismas y disminuir el daño en RNM. Diseño: Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado. EC Ámbito: 11 centros de Holanda y Bélgica entre Nov. 2003 a Abril 2008.	CI: EG≥37s, diagnóstico de EHI y convulsiones neonatales. EHI definido como ≥ 3 de los siguientes criterios. 1) signos de asfixia intrauterina (ej. Deceleraciones tardías o líquido meconial, 2) pH au < 7.10, 3) retraso inicio respiración espontánea, 4) T.Apgar ≤ 5 a los 5 min de vida, o 5) fallo multiorgánico (niveles elevados de transaminasas, disminución diuresis, problemas cardiovasculares). Clasificación según Sarnat y Sarnat. CE: presencia de enfermedades congénitas o alteraciones cromosómicas, uso materno de narcóticos y sedantes, tratamiento con fenitoína previo, y administración de relajantes musculares. RN con <i>status epilepticus</i> al inicio de EEGa quedan excluidos. N: grupo A (clínicas y subclínicas) 19/ grupo B (clínicas) 14 Características: NS en ambos grupos respecto a EG, Sexo, Peso, Extramuros. T.Apgar 5min < 5, pH cordón. EHI, n (%) EHI – II Grupo A: 11 (58%), Grupo B: 7(50%). EHI –III A: 8(42%), B: 7(50%). Tipo de parto. Ventilación mecánica.	Intervención experimental: se inicia tratamiento según protocolo (1º fenobarbital, 2º midazolam, 3º lidocaina, 4º clonazepam, 5º piridoxina, 6º otros). Entre 2003-2005, la lidocaina era de segunda línea. 26 RN recibieron midazolam como segunda línea. Clasificación EEGa/EEG: crisis aislada, repetidas o SE. Realizado por dos expertos. Intervención control: mismo que el anterior pero solo si convulsiones clínicas. Valoración de la EHI en ambos grupos entre 24-48h después de nacer. En ambos grupos RNM entre 4-10 días. Revisados por dos investigadores. Medidas de resultado: 1º Muerte neonatal Todos excepto 1 tenía grado EHI III. 2º Gravedad de la lesión cerebral. Score RNM (min. 0 máximo 11). (Media: 5.5d, rango 3-9 d). RB mortalidad: 50% RB RNM score: 44% RB RNM score <4: 45%	Intervención bien definida: si Medida de resultado válida: Si Muestra representativa: no Aleatorización adecuada (oculta): si Ciego: si, en la valoración neurológica, EEGa y RNM cerebral. Seguimiento completo: si Análisis por intención de tratar: no Ajuste de covariables: no	Pérdidas (7%): 42 RN, 9 se perdieron datos (4 en el grupo A y 5 en el grupo B), 4 se perdieron, 1 impedancia > 10kΩ y 4 no mostraron crisis ictales cuando se valoraron retrospectivamente. Entraron 33 RN con EHI II-III. Resultado 1: La mortalidad es menor en el grupo A vs B. Grupo A (19) 13 sobrevivieron, 6 muerte neonatal (32%). Grupo B (14) 7 sobrevivieron, 7 muerte neonatal (50%). Calculado: RAR 18,4% (-15,1% a 51,9%); RR 0,63 (0,27 a 1,47); RRR 36,8% (-30,2 a 103,9%). Resultado 2: Se realizó RNM cerebral en 26/33 (79%), uno se excluyó por presentar stroke blateral. 15 en el grupo A y 11 en el grupo B. En ambos grupos la media score fue de 4. Calculado: RAR -16 (-43,3 a 11,3%); RR 1,36 (0,79 a 2,35); RRR -35,4% (-98,5 a 25,8%). 5/15 grupo A y 5/11 en el grupo B tenían score <4. Calculado: RAR 12,1% (-25,81% a 50,0%); RR 0,73 (0,28 a 1,92); RRR 26,7% (-56,7 a 110%). Cuando se valoraron las 25 hubo una relación significativa entre la duración de las crisis y la RNM cerebral score con análisis de regresión lineal. Cuando el análisis se realizó por grupos se encontró una relación significativa en el grupo ciego que presentó mayor duración de las convulsiones. (37 vs 248min p=0.02)	Limitaciones: muestra pequeña. Muestra calculada para obtener poder analítico es de 130. No registrado en video. Nivel de experiencia con EEGa entre los diferentes centros era diferente, en 2 >10 años y en el resto empezaban. La valoración a los 2 años aún no está realizada. No aplican la hipotermia. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Medida de resultado indirecta. Tendencia era encontrar una disminución de la duración de las convulsiones en los RN con convulsiones clínicas y subclínicas tratados respecto a los RN solamente tratados con clínicas aunque no es estadísticamente significativa. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la duración de las crisis y score RNM (a mayor daño cerebral mayor duración de las crisis). La detección precoz de las crisis eléctricas y clínicas y su tratamiento precoz sugiere que disminuiría el daño cerebral. Conflictos de intereses: No constan. Refieren que el Dr Van Rooj es financiado por la Fundación Holandesa de Epilepsia (Grant NEF 3-15).

EEGa: electroencefalograma de amplitud integrada, EEG: electroencefalograma convencional, NS: No significación estadística, EHI: Encefalopatía hipóxica-isquémica, CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RR: riesgo relativo. RRA: riesgo relativo ajustado. RAR. Reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo; RB. Riesgo basal

Tabla 10.2. Wusthoff 2011

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Incidencia y momento de aparición crisis eléctricas con EEG convencional en RN sometidos a HT.					
Cita: Wusthoff. J Child Neurol. 2011; (26)(6) Objetivo: Determinar la incidencia y el momento de aparición de las crisis electroencefalo gráficas en RNT sometidos a HT corporal con EEG convencional. Diseño: prospectivo Ámbito Marzo 2008- Enero 2010. UCIN "Children's Hospital of Philadelphia "USA.	CI: Basados en el protocolo de hipotermia del 2005 del NICHD. No define EHI. CE: <36s, o <1800g. N (GI/GC): 26 RNT con EHI tratados + Hipotermia. Características: EG: 39± 1.5, M: 15 (57.6%). Peso: 3254±55g. T.Apgar 1min: 1.4±21.7 Apgar 5 min: 3.34±2.2. T.Apgar 10min 4.2 (±2.3). Primera hora pH<7 arterial 16(61.5). Administra Phe por convulsiones clínicas antes de EEG 10(38.5). Inicio de HT 4.83h (±5.75). Inicio de Video EEG monitorización 9.2 (±5.9) .	Intervención experimental: Enfriamiento: 34-35°C ≤ 6h durante 72h. Dispositivo con Blanketrol II. Todos monitorizados con EEG dentro de las primera 9.1h (±5.9h) y primeras 4.3h (±5.8h) de HT. Duración media 85.1h± 21.8h por paciente. Intervención control: no existe. Medidas de resultado: 1º Incidencia de crisis electrográficas y electroclínicas, y SE. 2º Momento de aparición de las crisis electrográficas. 3º Mortalidad antes del alta. RB : 65%	Intervención bien definida: Si Medida de resultado válida: si Muestra representativa: no Aleatorización adecuada (oculta):no Ciego: no Seguimiento completo:no Análisis por intención de tratar:no Ajuste de covariables:no	Pérdidas: 4 mueren. Resultado 1: Electrográficas 17 de 26 (65.4%). En 4 de 26 (15.4%) SE. 8 de 17 no convulsivas (47%) y 9 de 17 (53%) electroclínicas. Resultado 2: De 17 con electrográficas las más precoces primeras 5h, 42min de vida. La media era de 9h y 30min. La última aparición fue a los 97h 54min. En 9 RN ocurrió entre las 0-24h, en 4 entre las 24-48h y en 3 >72h. 18 de 26 (69.2%) recibió FAE durante HT y 10 antes de EEG (38.5%) por sospecha clínica. 65% electrográficas, de éstas 47% no convulsivas y 23% SE Resultado 3: Mortalidad antes del alta: 6/26 (23%) EA: no	Limitaciones: Muestra pequeña. Métodos de HT difieren cerebral y corporal. No compara con ningún grupo directo. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Este hallazgo coincide con la literatura en la era pre-HT, describe convulsiones 22-64% sugiriendo que la HT no afecta a la incidencia de convulsiones. La duración de la monitorización es incierta. Sugieren que se podría administrar medicación profiláctica en los RN sometidos a HT. RB elevado. Conflictos de intereses: Hay una declaración ce conflictos de intereses.

HT: Hipotermia; SE: status epilepticus.CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; FAEs : fármacos antiepilépticos. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; OR: *odds ratio*; ORa: odds ratio ajustado; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo. RB: riesgo basal,

Tabla 10.3. Singh 2005

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Si administración de fenobarbital e.v las primeras 6 horas de vida en RN con EHI disminuye efectos adversos					
Cita Singh. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005;18(6) Objetivo: Determinar si la administración de fenobarbital en las primeras 6 h de vida en RN ≥ 34 semanas con EHI debería disminuir resultados adversos (mortalidad, anomalías neurológicas al alta y convulsiones). Diseño: Aleatorizado, controlado. Ámbito: Hospital terciario perinatal de India. Periodo: 10 meses.	CI: RN ≥ 34s con EHI: alteraciones del tono, reflejos profundos y primitivos y del sensorio (Sarnat y Sarnat) dentro de las primeras 6h de vida, T.Apgar bajo (≤ 6 al 1min) y evidencia de distrés fetal (BC y/o meconio y/o pH ≤ 7.15). CE: Malformaciones congénitas, meningitis, hemorragia intracraneal y madres que reciben Phe la última semana antes del parto. N (GI/GC): Grupo Phe: 25. Grupo control: 20 Características: EHI I 5 (20%) vs 3(15%). EHI II 16(64%) vs 14 (70%) y EHI III 4(16%) vs 3(15%).	Intervención experimental : Phe 20mg/kg E.V 20min dentro primeras 6 horas de vida con monitorización de respiración, FC y TA. Intervención control. No drogas. Ambos siguieron protocolo de EHI. Medidas de resultado: Diagnóstico de convulsiones clínico. LCR a las 10 y 12h de vida. Exploración neurológica inicial Sarnat y Sarnat y al alta Amiel –Tison. US 1, 3,7 días. Seguimiento a hasta los 3 meses de edad. 1ª: Resultado adverso definido como muerte o anomalía neurológica al alta. 2ª: Convulsiones, necesidad de ventilación y fallo multiorgánico. Riesgo basal: supervivencia en ambos grupos 80% vs 85%. RB: Grupo EHI Mortalidad control 15% Neurologico al alta: 53% Neurologico a los tres meses: 41% Efectos adversos: 60% Convulsiones 40% RB en subgrupos Mortalidad control 18% Neurologico al alta: 64% Neurologico a los tres meses: 50 Efectos adversos: 71% Convulsiones 47%	Intervención bien definida: si Medida de resultado válida: si Muestra representativa: no Aleatorización adecuada (oculta): si Ciego: no Seguimiento completo: no Análisis por intención de tratar: no Ajuste de covariables: no	Pérdidas: 15 excluidos porque el LCR sugería meningitis y hemorragia intracraneal/punción traumática. Muerte 5 vs 3. Resultado 1: (25/20) EHI: estadio I 5 (20%) vs 3 (15%); estadio II 16 (64%) vs 14 (70%); estadio III 4 (16%) vs 3 (15%) Muerte al alta: 5/25 (20%) vs 3/20 (15%); Calculado: RAR:-5% (-27,2 a 17,2%); RR 1.33 (0.36-4.92); RRR -33.3 (-181.0 a 114.4). Anomalia neurológica al alta: 6/20(30%) vs 9/17(53%) Calculado: RAR: 22,9 (-8,1 a 54%); RR 0.57 (0.25 a 1.27); RRR -43.3 (-15.4 a 102.1). Anomalia neurológica a los tres meses: 3/2 (15%) vs 7/17(41%) Calculado: RAR: 26,2% (-2 a 54,3%); RR 0.36 (0.11 a 1.20); RRR 63,6 (-48 a 131,9) Resultado adverso: 11/25(44%) vs 12/20(60%) Calculado: RAR: 16% (-13 a 45%); RR 0.73 (0.42 a 1.30); RRR 26,7 (-21,6 a 75.0). En el subgrupo con EHI moderada –grave: (20/17). Mortalidad al alta: 5(25%) vs 3(17.6%); Calculado: RAR:-7,4% (-33,6 a 18,9%); RR 1.42 (0.40 a 5.08); RRR -41.7 (-190,4 a 107). Anomalia neurológica al alta 6/15(40%) vs 9/14(64%) Calculado: RAR: 24,3% (-11 a 59,6%); RR 0.62 (0.30 a 1.29); RRR 37.8 (-17,1 a 92,7). Anomalia a los tres meses: 3/15(20%) vs 7/14(50%) Calculado: RAR: 30% (-3,1 a 63,1%); RR 0.40 (0.13 a 1.25); RRR 60 (-6,2 a 126,2). Resultado adverso: 11/20(55%) vs 12/17(70%) Calculado: RAR: 15,6% (-15,1 a 46,3%); RR 0.78 (0.47 a 1.29); RRR 22,1 (-21.5 a 65.6). Resultado 2: EHI Convulsiones 2/25(8%) vs 8/20(40%) Calculado: RAR: 32% (8 a 56%). RR 0.20 [0.05 a 0.84]. RRR 80 (20, 1.0 a 139, 9). En el subgrupo con EHI moderada –grave: Convulsiones 2/20(10%) vs 8/17(47%); Calculado: RAR:37,1% (9,9 a 64,2%); RR= 0.21 [0.05 a 0.87]; RRR 78,8 (21,1 a 136,4). La incidencia de convulsiones era más baja en el grupo Phe. EA: No diferencias en la necesidad de O₂, ventilación, disfunción miocárdica, azoemia, CID, sepsis e ictericia.	Limitaciones: No ciego. No seguimiento a largo plazo. Convulsiones diagnosticadas clínicamente. Algunos RN en el grupo control recibió fenobarbital. Muestra pequeña, necesario recluir 150 RN. Medida de resultado indirecta ya que no tratan a los RN con EHI con hipotermia. Relación directa (importancia/aplicabilidad). La administración de Phe las primeras 6h de vida en pacientes asfícticos disminuye la incidencia de convulsiones y era bien tolerado pero la mortalidad o resultado adverso al alta no disminuye. Conflictos de intereses: No constan

RN: recién nacido; BC: bradicardia fetal; Phe. Fenobarbital; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; EA: efectos adversos; GC: grupo control; GI: grupo intervención; LCR: líquido cefalorraquídeo; US: Ultrasound; vs: versus. E.V: endovenoso. FC: frecuencia cardíaca. TA: tensión arterial. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: tamaño muestral; Phe: fenobarbital; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo.

Tabla 10.4. Evans 2007

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM; I ² Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención: Tratamiento de las crisis eléctricas					
Cita: Evans. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18(3) Objetivo: Evaluar el efecto de la administración de anticonvulsivantes sobre la morbilidad y/o sobre la prevención de crisis convulsivas en RN a término con asfixia perinatal Tipos de estudio: Ensayos clínicos controlados aleatorios o cuasialeatorios Revisión sistemática. Ámbito 1972 a 2007. Hospitales americanos, europeos, 1 mejicano, y 1 indio.	Búsquedas: bases de datos electrónicas, búsquedas manuales y búsqueda en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados. 1996 – 2006. CI: Neonatos de ≥37 sem con asfixia perinatal. La asfixia perinatal se consideró un dx clínico, caracterizado por signos de sufrimiento fetal, depresión al nacer, encefalopatía neonatal u otros signos de disfunción multiorgánica. No se requirió como criterio de inclusión la presencia o ausencia de crisis convulsivas antes del ingreso en el ensayo. CE: EG < 37 semanas Utilización de los anticonvulsivantes como tratamiento N/n (estudios Pacientes): Goldberg: GI 17, GC 15. Hall: GI 20, GC 20. Kuzemko: G Hidrato de cloral 17, G Diazepam 11. Ruth: GI 21, GC 17. Singh: GI 25, GC 20. Vargas-Origel: GI 37, GC 36. Vela: Fenobarbital 9, Fenitoína 8. Características: RN a término con asfixia perinatal.	Intervención experimental: Anticonvulsivantes profilácticos administrados al comienzo del período neonatal (en los 7 primeros días de vida) para prevenir la lesión neuronal o las crisis convulsivas. Intervención control: 5 estudios tienen GC: tratamiento estándar, es decir, anticonvulsivantes para el tratamiento de crisis convulsivas. Kuzemko: Hidrato de cloral vs Diazepam. Vela: Fenobarbital vs Fenitoína. Medidas de resultado (tiempo): 1º: Muerte o discapacidad grave del desarrollo neurológico, evaluadas a una edad mayor o igual a 12 meses. (Discapacidad grave del desarrollo neurológico: combinación de: parálisis cerebral, retraso del desarrollo (CI < 70), ceguera) 2º: Control de crisis convulsivas en el período neonatal; epilepsia infantil; episodios de hipotensión después de la administración del anticonvulsivante; eventos adversos informados. Las crisis convulsivas fueron evidentes clínicamente o detectadas por registros electroencefalográficos. Riesgo basal: Barbitúricos vs control: muerte 12%. Discapacidad grave 38% Muerte o discapacidad grave 46% Fenobarbital vs control Convulsiones 49%. Hipotensión + inotropos 29% Tiopental vs control: convulsiones 80%, Hipotensión + inotropos: 47% Fenobarbital vs fenitoína 13% Hidrato de cloral 18%	Diseño a priori: SI Extracción de datos duplicada: SI Búsqueda completa: SI No restricción por idioma o tipo publicación: SI Lista de estudios incluidos-excluidos: SI Evaluación de la calidad de estudios incluidos: SI Consideración de la calidad: SI Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): SI Valoración sesgo de publicación: SI Consideración de conflictos de intereses: SI	Pérdidas: 23% en Hall, 13% en Kuzemko, 3% en Goldberg, 0% en Vela, Singh, y Vargas-Origel. No hubo datos para calcular la deserción en Ruth. Resultado 1: Barbitúricos vs control Muerte (antes de la evaluación del desarrollo neurológico a los tres años): N= 17/120//13/108. RR 1.13; (0.59 a 2.17). I²=0%. Calculado: RAR -2,1% (-10,9% a 6,6%); RRR -17,7% (-90,4 a 55%). Discapacidad grave: . N= 9/40//14/37. RR 0,61; (0.30 a 1.22). I²=39%. Calculado: RAR 15,3% (-5% a 35,6%); RRR 40,5% (-13,1 a 94,2%). Muerte o Discapacidad grave: N= 21/58//24/52. RR 0,78; (0.49 a 1.23). I²=56%. Calculado: RAR 9,9% (-8,4% a 28,3%); RRR 21,6% (-18,2 a 61,3%). Resultado 2: Fenobarbital vs control Convulsiones dentro del periodo neonatal. N=13/57//18/56. RR 0,72 (0,42 a 1,23) I²=0%. Calculado: RAR 9,3% (-7 a 25,7%); RRR ,71% (0,39 a 1,31%). Resultados a los 2 años de CI entre los supervivientes a los 6 años. N=16/14. RR-3; (-21,57 a 15,57). Hipotensión requiriendo inotropos (p<0,0001). N=0/62//0/56. RR 0,00. Resultado 3: Tiopental vs control Convulsiones durante los tres primeros días de vida. N=14/17//12/15. RR 1,03 (0,74 a 1,44). Calculado: RAR -2,4% (-29,5% a 24,8%); RRR -2,9% (-36,9 a 31%). Hipotensión requiriendo inotropos .N=14/17//7/15. RR 1,76 (0,98 a 3,16). Calculado: RAR -35,7% (-66,8% a -4,6%); RRR -76,5% (-143,1 a 9,9). Resultado 4. Fenobarbital vs fenitoína Convulsiones dentro de los 7 primeros días de vida. N=1/9//1/8. RR 0,89 (0,07 a 12). Calculado: RAR 1,4% (-29,4% a 32,2%); RRR 11,1% (-235 a 257,3). Resultado 5. hidrato de cloral vs diazepam Convulsiones más allá de los 3 días de vida . N=1/17//2/11. RR 0,32 (0,03 a 3,16). Calculado: RAR 12,3% (-13,1% a 37,7%); RRR 67,6% (-72 a 207,3). EA: No se observó hipotensión arterial significativa asociada al empleo de fármacos anticonvulsivantes.	Limitaciones: No se utilizó una definición uniforme de asfixia perinatal en los estudios. No se recogen otros marcadores del período neonatal (neuroimagen, EEG...) que actualmente se sabe guardan relación con el resultado neurológico. Relación directa (importancia/aplicabilidad). En la actualidad existen pocas pruebas derivadas de estudios para sugerir que el tratamiento con anticonvulsivantes después de la asfixia perinatal en los recién nacidos a término se traduce en una disminución de la actividad convulsiva y una mejoría de los resultados neurológicos. Deberían plantearse estudios futuros de alta calidad. Ensayos clínicos controlados aleatorizados, con el tamaño muestral suficiente para tener el poder estadístico que permita detectar reducciones clínicamente importantes de la mortalidad y de la discapacidad grave del desarrollo neurológico, como medidas de resultado primarias. Conflictos de intereses: No

Pregunta 11:

¿La sedación con derivados opioides en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

Tabla 11.1. Angeles 2005

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Resultados a largo plazo de RN asfíctico (era pre-HT) tratados con opiodes vs no tratados.					
Cita : Ángeles. Pediatr Res. 2005; 57(6) Objetivo: Comparar clínica, neuroimagen y resultados a largo plazo en RN asfícticos tratados con opiodes vs no tratados para determinar si los opiodes juegan un papel en la disminución aguda y a largo plazo en el daño neurológico. Diseño: Retrospectivo Ámbito: Loma Linda University, CA. 1995-2002.	CI: RNM cerebral en el primer mes de vida y al menos uno de los siguientes criterios de asfisia perinatal: 1) T.Apgar a los 5min $\leq$ 5, 2, 2) pH $\leq$ 7.10, 3) DB $\geq$ 10, Y 4) Clínica de síndrome post asfíctico (encefalopatía, convulsión, hemorragia intraventricular). CE: 1) infección congénita o enfermedad metabólica o 2) malformaciones del SNC u otras mayores. N (GI/GC): recibieron opiodes 17/ no recibieron 35. Características (Edad; sexo; co-intervenciones): GI: 39 (0.4**) sem; GC: 39 (0.2**) sem. GI: 11(65%) varones. GC: 21(60%) varones. Nacidos fuera del centro participante GI: 11(65%), GC 25(71%). Edad de realización de RNM: GI: 6.4 (0.75**) días y GC: 10 (1.3**) días. Media de realización del seguimiento: GI: 15 (6**) meses y GI: 21 (4**) meses. Estado al alta: GI: vivos 16(94%) GC: vivos 33 (94%). Apgar al minuto GC: 2.8 (0.5**), GI: 3.3 (0.5**). Apgar 5min: GI: 4.3 (0.5**) GC: 5.8 (0.4**). pH GI: 6.99 (0.05**), GC: 7.15 (0.04**), P_{co2}: GI: 67 (9**), GC: 47 (5**).	Intervención experimental : Los pacientes asfícticos con RNM el primer mes de vida que recibieron opiodes: 1) morfina 0.1mg/kg e.v cada 2-6h o 2) fentanilo 2-5 mcg/kg/h e.v (n=8) 3) morfina 0.1mg/kg ev cada 2-6h (n=2), 4) morfina 40mcg/kg/h e.v (n=1), 5) morfina 0.1mg/kg cada 2-6h o morfina 30-40mcg/kg/h (n=3). El grupo 1 y 5 recibieron tratamientos primeros 1-2d de vida, seguido de bolos intermitentes de opiodes en los siguientes 5-6d o viceversa. Ninguno recibió a la vez bolos y perfusión continua. Intervención control: no tratados: En ambos grupos RNM score (0 a 13) (ciego) by Barkovich et al. Medidas de resultado : 1ª: RNM score de tratados y no tratados con resultados neurológicos a los 3-12m (PCPCS: 1= normal, 2= leve discapacidad, 3=moderada, 4=grave, 5=estado vegetativo, 6=muerte) y escala neuromotora (0=normal, 1=tono o reflejos anormales, 2= tono y reflejos anormales, 3= déficit funcional, 4=anormlidad motora y lesion par craneal, 5=tetraparesia espástica, 6=muerte). RB: 33% experimental.	Intervención bien definida: si Medida de resultado válida: si Muestra representativa: no Aleatorización adecuada (oculta):no Ciego: RNM y exploración neurológica Seguimiento completo: si Análisis por intención de tratar: no Ajuste de covariables: no	Pérdidas: se revisaron 60 historias y se excluyeron 8 por: 2 RN malformaciones del SNC. 1 por herpes congénito, otra por prematuridad, otra por mala calidad RNM, otra por importante hemorragia cerebral, otra aneurisma de vena de Galeno otra por ausencia de documentación de EHI o secuelas (EEG normal, normal gases...). Resultado 1: Los que recibieron opiodes en la primera semana de vida tenían más bajos RNM scores (menos evidencia de daño) en todas las regiones del cerebro comparado con GC. Hallazgo con significación estadística en todas las zonas valoradas (Mann-Whitney test para RNM score) y PCPCS y Neuromotor score. GB T1 0.29 (0.14**) vs 1.83(0.30**) W T2 0.53 (0.23**) vs 2.14(0.36**) GB/W T1 0.47 (0.21**) vs 1.80 (0.28**) GB/W T2 0.44 (0.22**) vs 1.74 (0.28**) Mejor resultados en PCPCS y score neuromotor los tratados (n=6) respecto a los no tratados (n=9). Seguimiento a largo plazo: GI n=12 PCPCS score: 1.17 (0.17**) GC (12) 3.44 (0.67**) Neuromotor score: GI (12) 0.67 (.67**); GC 3.22 (0.74**). EA: No diferencias.	Limitaciones: muestra pequeña. Estudio retrospectivo. Bajo número de pacientes seguidos a largo plazo podría ser un posible sesgo. Test PCPCS realizado por un explorador. No son pacientes sometidos a hipotermia. Relación directa (importancia/aplicabilidad). La utilización de opiodes en la primera semana de vida puede tener efectos beneficiosos en los RN con asfisia ya que presentan mejores resultados en RNM cerebral, PCPCS y seguimiento a largo plazo. Medida indirecta (no hipotermia). Impreciso (muestra pequeña). Estudio retrospectivo (baja calidad). Conflictos de intereses: No constan.

CI: criterios de inclusión; CE: criterios de exclusión; N: tamaño muestral; RNM: resonancia magnética nuclear; GC: grupo control; GI: grupo intervención; EEG: electroencefalograma convencional; PCPCS: Pediatric Cerebral Performance Category Scale; EA: efectos adversos. (DE**): desviación estándar, GB: ganglios basales; W: watershed zone. RB: riesgo basal.

Tabla 11.2. Simbruner 2010

Estudio	Muestra	Intervención Medidas Resultado	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Intervención evaluada: Hipotermia					
Cita Simbruner. Pediatrics. 2010; 126 (4) Objetivo: Eficacia de la hipotermia Diseño: Ensayo clínico multicéntrico Ámbito (Lugar; Período): 2001 a 2006; Red neo.nEURO. network: 22 hospitales de Europa (la mayoría alemanes), 1 de Suráfrica y 1 de Singapur	CI (definición EHI): RN ≥ 36 sem gestación ingresados en UCIN con EHI moderada-grave: asfixia neonatal (Apgar <5 a 10 min; maniobras resucitación >10 min; pH <7 cordón o arterial a 60 min; déficit base >16 mmol/L a 60 min) + signos encefalopatía (letargia, estupor o coma + 1 de los siguientes: hipotonía, reflejos anómalos, ausencia de succión, convulsiones) + alteraciones en aEEG o EEG (criterios de Naqeeb y Lamblin respectivamente) CE: $>5,5$ horas de vida a la aleatorización; edad gestacional <36 o <1.800 gr; altas dosis de anticonvulsivantes; microcefalia; malformaciones; hemorragia intensa; in extremis. N (GI/GC): 129 (GI 64; GC 65); Características (Edad; sexo; co-intervenciones): EHI grave en 61,3% GI y 73% GC; nacidos fuera de los centros participantes 65% y 67,7%; Apgar medio a los 5 minutos 3,4 y 3,2;	Intervención experimental (tiempo): Enfriamiento corporal a 33,5°C (33 a 34) mediante colchón refrigerado ajustado con temperatura rectal iniciado antes de 6 horas de vida y mantenido 72 horas; calentamiento progresivo posterior a $<0,5^{\circ}\text{C/hora}$; Intervención control (tiempo): Mantenimiento de temperatura corporal en 37°C (36,5 a 37,5) con control de temperatura rectal. Ambos grupos recibieron morfina en infusión continua (0,1 mg/Kg/4 horas) o fentanilo equivalente. Medidas de resultado (tiempo): Evaluaciones neurológicas a los 7 días (Thompson store y eco craneal) y a los 6 (neurólogo ciego a la intervención, dimensiones cuerpo), 12, 18 y 21 meses (cuestionario Denver); valoración ciega final por cociente de desarrollo de Griffiths o Brunet-Lezine y clasificación de Palisano. 1º: Muerte o discapacidad grave a los 18-21 meses (déficit de 3 sobre 5 de Palisano o cociente de desarrollo <2 DE o déficit visual cortical grave) 2º: Muerte o discapacidad grave a los 18-21 meses en EHI graves; Muerte Riesgo basal: riesgo de muerte o discapacidad grave en el GC 83% (en EHI graves 90,7%) ; riesgo de muerte en GC 57%; Riesgo de parálisis cerebral discapacitante: 47,6% en GC;	Intervención bien definida: SI Medida de resultado válida: SI Muestra representativa: SI Aleatorización adecuada (oculta): SI (estratificada por centro y gravedad) Ciego: NO en la intervención pero sí valoración neurológica ciega Seguimiento completo: SI (10% pérdidas) Análisis por intención de tratar: NO (no aplicable) Ajuste de covariables: SI (anomalías moderadas de aEEG/EEG + encefalopatía leve/moderada o aEEG/EEG suprimido + encefalopatía grave)	Pérdidas: 4 pacientes en los primeros 7 días por renuncia paternal y por falta de datos del periodo de intervención; 2 pacientes excluidos posteriormente por renuncia paternal y diagnóstico de malformación; 12 pacientes perdidos en el seguimiento (7 en GI y 5 en GC) Resultado 1: Muerte o discapacidad grave a 18-21 meses - RAR 31,8% (15,2% a 48,4%); RRR 38,4% (18,4% a 58,5%) (calculado sobre los recuentos) - ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,21 (0,09 a 0,54); NNT: 4 (3 a 9); - ORa (ajustado por convulsiones al inicio, edad a la aleatorización, Apgar a 5 min, peso al nacimiento y sexo) 0,15 (0,05 a 0,48) Resultado 2: Muerte o discapacidad grave a 18-21 meses en EHI grave: - ORa (ajustado por gravedad de EHI) 0,17 (0,05 a 0,57) Resultado 3: Muerte - ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,48 (0,21 a 1,13) Resultado 4: Parálisis cerebral discapacitante: - ORa (ajustado por gravedad de EHI): 0,21 (0,06 a 0,67) Otras diferencias: Convulsiones en el periodo de intervención: - Clínicas: 27,4% GI; 49,2% GC (p=0,04) - aEEG/EEG: 46,8% GI; 56,5 GC (p=0,242) - Anticonvulsivantes: 62,9% GI; 74,6% GC EA: No diferencias	Limitaciones: - Alto porcentaje de pacientes nacidos fuera de los centros participantes. Ello implica alto riesgo basal y probablemente sobreestimación del efecto respecto otros estudios - No existe enmascaramiento en la intervención, aunque sí en la valoración del resultado. Es poco probable que esto comprometa los resultados. - Pérdidas cercanas al 10% (son asumibles, no obstante, podrían haber influido en los resultados) - No se controla el efecto de la cointervención con opioides (en ambos grupos). - La diferencia en convulsiones clínicas y por consiguiente en uso de anticonvulsivantes ha podido influir en los resultados aunque es poco probable Relación directa (importancia/aplicabilidad). Medidas de resultado de gran importancia clínica y relación directa; Magnitud del efecto alto; Riesgo basal de la muestra alto por lo que la efectividad en nuestro entorno podría ser diferente; Conflictos de intereses: No constan

Pregunta 12:

En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Tabla 12.1. Gucuyener 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del patrón de base del EEGa y de la existencia de ciclos sueños vigilia en niños con asfisia tratados con hipotermia					
Cita: Gucuyener. Brain Dev. 2012; 34(4) Objetivo: Evaluar si el valor pronóstico de aEEG (patrón y ciclos sueño vigilia) en niños tratados con aEEG Diseño: cohortes retrospectivo Ámbito Hospital Universitario de Gazi, Ankara Periodo: No especificado (tratamiento con hipotermia implementado en este centro desde enero 2009)	CI (definición EHI): Pacientes tratados con hipotermia: -pH arteria umb<7, -Apgar <5 a los 5 minutos, -EHI grados II o III de Sarnat -aEEG alterado Monitorizados con aEEG CFM Natus monocanal. CE: malformaciones congénitas, complicaciones hemorrágicas, sospecha de asfisia crónica, metabolopatías N:10 (6EHI grado II, 4 grado III) Características 8/10 reciben al menos un fármaco antiepiléptico durante tratamiento con hipotermia	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud Clasificación según patrones de Hellstrom, Westas. <u>Patrón normal:</u> Continuo voltaje normal o discontinuo. <u>Patrón anómalo:</u> brote-supresión, continuo de bajo voltaje o plano Se analiza presencia de ciclos sueño vigilia. Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento entre 8 meses y 18 meses Outcomes medidos : Muerte o discapacidad grave -PDI y MDI de Escala de Bayley (no se especifica cuál) adaptada según edad -definición de discapacidad grave: MDI o PDI menor de 70 Ppre: Muerte:1/10: 10% Discapacidad grave:0/10 0% Muerte o discapacidad grave: 10%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: Seguimiento variable lo que dificulta la interpretación de desenlace adverso de discapacidad grave Muestra representativa: Pocos niños con discapacidad grave (probablemente debido a escaso tamaño muestral) Comparación independiente: No especificado Otras pruebas (RMN, EEG convencional y NIRS) realizadas a todos los pacientes independientemente de EEG Análisis correcto: SI	Pérdidas: ninguna Criterio 1: MUERTE PRIMEROS 2 AÑOS EEG ANÓMALO PRIMERAS 6 horas(IC 95%)VP2, VN3, FP5,FN 0 S 100% (34,2% a 100%) E 37,5% (13,7 a 69,4%) CPP 1,6 (0,94 a 2,74) CPN ? VPP 28,6% VPN 100% Exactitud 50% EEG ANÓMALO 24 horas(IC 95%) VP 2 VN 6 FP2 FN0 S 100% (34,2% a 100%) E 75% (40 a 92,9%) CPP 4 (1,2 a 13,28) CPN ? VPP 50% VPN 100% Exactitud 80% EEG ANÓMALO 36,48 y 72 horas igual que lo anterior(IC 95%) AUSENCIA DE CICLOS SUEÑO VIGILIA MADUROS 24 HORAS DE VIDA VP2 VN2 FP6 FN0 S 100% (34,2% a 100%) E 25% (7,1 a 59,1%) CPP 1,33 (0,89 a 1,99) CPN ? VPP 25% VPN 100% Exactitud 40% 36 HORAS DE VIDA VP2 VN3 FP5 FN0 S 100% (34,2% a 100%) E 37,5% (13,7 a 69,4%) CPP 1,6 (0,94 a 2,74) CPN ? VPP 28,6% VPN 100% Exactitud 50% 48 HORAS DE VIDA VP2 VN4 FP4 FN0 S 100% (34,2% a 100%) E 50% (21,5 a 78,5%) CPP 2 (1 a 4) CPN ? VPP 33% VPN 100% Exactitud 60% 72 HORAS DE VIDA Igual que 48 horas de vida	Limitaciones: -Escaso tamaño muestral -Variabilidad en seguimiento que hace difícil de interpretar los datos de seguimiento (quizás por ello no hayan niños sin discapacidad grave) Dificultad de realizar test de Bayley antes de los 2 años (esto se presenta en 7/8 niños con seguimiento) Tampoco se puede diagnosticar parálisis cerebral- Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, parálisis cerebral. Conflictos de intereses: No constan

AUC: área bajo la curva; CE: criterios de exclusión; CI: criterios de inclusión; CP: cociente de probabilidades; EA: efectos adversos; Es: especificidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IN: indeterminados; FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; N: tamaño muestral; Se: sensibilidad; Ppre: probabilidad preprueba; Ppos: probabilidad postprueba; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos

Tabla 12.2. Van Rooij 2005

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa en niños con asfisia y momento de recuperación de patrón de base					
Cita Van Rooij. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2005; 90(3) Objetivo: Evaluar si el tiempo de recuperación de los patrones del aEEG se relacionan con el pronóstico neurológico a largo plazo Diseño: cohortes retrospectivo Ámbito 1 centro, Wilhelmina Children's Hospital (Utrecht, Holanda) Periodo: 1992-2002	CI (definición EHI): Pacientes con asfisia si cumplen al menos 3 de los siguientes criterios: alteraciones en RCTG o LA meconial, pH arteria umb<7,10, retraso en inicio de resp espontánea, Apgar <5 a los 5 minutos, fallo multiorgánico Admitidos en UCIN antes de las 6 horas desde el nacimiento Monitorizados con aEEG CFM 4640 Lectromed Devices. Monocanal CE: malformaciones congénitas o cromosomopatías N: revisión de 191 historias de RN, se incluyen 171 (20 excluidos por infarto focal o HIV, ECMO, surfactante, alt cormosómica, alt en tubo neural, alt metabólica o infección) i Características Todos reciben al menos un fármaco antiepiléptico (primera línea fenobarbital)	Prueba – Estrategia evaluada: EEG integrado por amplitud Clasificación: <u>Trazado inactivo:</u> trazado de muy bajo voltaje, predominantemente inactivo, con voltaje inferior a 5mV <u>Continuo de bajo voltaje:</u> Patrón de muy bajo voltaje, alrededor o por debajo de 5uV <u>Brote supresión:</u> patrón de base discontinuo con periodos de muy baja actividad (inactivo) intercalados con brotes de mayor amplitud <u>Discontinuo de voltaje normal:</u> El voltaje es predominantemente mayor a 5uV <u>Continuo de voltaje normal:</u> actividad continua con voltaje entre 10 y 25 uV ***TRAZADO NORMAL: continuo de voltaje normal o discontinuo TRAZADO ANORMAL: brote supresión, inactivo o continuo de bajo voltaje Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento al menos 12 meses Outcomes medidos Escala de Griffiths Parálisis cerebral definida según criterios de Hagberg Items de desarrollo de Amiel Tison, Grenier y Touwen "Outcome bueno": no PCI, no epilepsia, no ceguera bilateral, no sordera, Coeficiente de Griffith > o igual de 85 "Outcome negativo": parálisis cerebral, Cociente de desarrollo <85 en Escala de Griffith, ceguera bilateral, sordera que necesita amplificadores bilaterales y/o epilepsia. Ppre: Muerte: 62/171 = 36,25% Outcome negativo 20/171=11,69%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (investigadores independientes valoran EEG sin conocer el outcome y luego seguimiento por persona ciega a resultados de EEG) Otras pruebas (RMN, ecografía, potenciales) realizadas a todos los pacientes independientemente de EEG Análisis correcto: SI	Pérdidas: Se incluyen 160 pacientes de 190 Luego pérdidas son 15,8% Criterio 1: MUERTE NEONATAL EEG ANÓMALO 6 horas (IC 95%) VP70, VN77, FP13, FN 0 S 100% (94,8% a 100%) E 85,6% (76,8 a 91,4%) CPP 6,92 (4,19 a 11,45) CPN ? VPP 84,3% VPN 100% Exactitud 91,9% EEG ANÓMALO 24 horas (IC 95%) VP69, VN87, FP3, FN 1 S 98,6% (92,3 a 99,7%), E 96,7% (90,7 a 98,9%) CPP 29,57 (9,72 a 89,99) CPN 0,01 (0 a 0,1) VPP 95,8%, VPN 98,9%, Exactitud 97,5% Criterio 2: DISCAPACIDAD MODERADA/GRAVE EEG 6 horas ANÓMALO (IC 95%) VP7, VN69, FP76, FN8 S 46,7% (24,8% a 69,9%) E 47,6% (39,6 a 55,7%) CPP 0,89 (0,51 a 1,56) CPN 1,12 (0,66 a 1,89) VPP 8,4% VPN 89,6% Exactitud 47,5% EEG 24 horas ANÓMALO (IC 95%) VP3, VN76, FP69, FN 12 S 20% (7 a 45,2%) E 52,4% (44,3 a 60,4%) CPP 0,42 (0,15 a 1,17) CPN 1,53 (1,09 a 2,13) VPP 4,2% VPN 86,4% Exactitud 49,4% Criterio 3: MUERTE O DISCAPACIDAD GRAVE EEG 6 horas ANÓMALO (IC 95%) VP77, VN69, FP6, FN8 S90,6% (82,5 a 90,2%) E 92%, (83,6 a 96,3%) CPP 11,32 (5,24 a 24,47) CPN 0,10 (0,05 a 0,2) VPP92,8% VPN89,6%, exactitud 91,3% EEG 24 horas ANÓMALO (IC 95%) VP72, VN75, FP0, FN13 S84,7% (75,6 a 90,8%), E100% (90,1 a 100%), CPP ? CPN 0,15 (0,09 a 0,25) CPN 0 (?) VPP100%, VPN85,2%, exactitud 91,9% *Para los datos se ha cogido el mejor trazado de las primeras 6 horas de vida, por eso los datos no coinciden con el algoritmo mostrado por los autores (algunos niños tenían un trazado malo en estas horas que evolucionó a continuo o discontinuo y se han considerado de este último grupo) Si se analizan los datos directamente del algoritmo de la figura 2 (sin considerar si el patrón mejora o no en estas primeras 6 horas) Tendríamos VP 79, VN 64, FP 11, FN 6 con lo que a las 6 horas un EEG anormal tendría S 93% E85% VPP 88% y VPN 91% (datos dados en la tabla 1)	Limitaciones: -10 años de reclutamiento (diferencias en manejo?) -Retrospectivo (análisis de historias) -Seguimiento variable: desde 24 meses hasta 10 años (dificultad para dx de algunos outcomes) -Algún paciente podría estar incluido en artículo de Toet 1999 (mismo centro y mismos objetivos: en este artículo el reclutamiento era desde 1987 a 1997 e incluía 38 pacientes) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. Conflictos de intereses: No Se cita que un autor está financiado por la Fundación de Epilepsia Holandesa y otro tiene una beca del Ministerio Esloveno de Educación Ciencia y Deporte.

Tabla 12.3. Toet, 1999

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa prehipotermia, 3 y 6 horas de vida de pacientes con asfixia.					
Cita Toet. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 1999; 81(1) Objetivo: En niños con asfixia, evaluar el valor pronóstico del EEG integrado por amplitud a las 3 y 6 horas de vida Diseño: cohortes Ámbito 2 Centros, wilhelmina Children's Hospital (Utrecht, Holanda) y University Hospital (Lund, Suecia) Periodo: Enero 1987- Septiembre 1997	CI (definición EHI): Pacientes con asfixia si cumplen al menos 3 de los siguientes criterios: alteraciones en RCTG o LA meconial, pH arteria umb<7,10, retraso en inicio de resp espontánea, Apgar <5 a los 5 minutos, fallo multiorgánico Admitidos en UCIN antes de las 3 horas desde el nacimiento Monitorizados con aEEG CFM 4640 Lectromed Devices. Monocanal CE: no especificados N: 73 RN incluidos (38 Utrecht y 35 en Lund) No se detalla EG o sexo. Características 33 reciben fms antiepilépticos antes de inicio de registro de EEG (47% del total) 24 reciben antiepilépticos entre las 3 y las 6 horas (35%) 27 con EHI I, 17 con EHI II y 20 con EHI grado III 9 no especificado (Sarnat)	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud Clasificación según patrones: ANÓMALO:: Inactivo: actividad <5uV; <u>Continuo de bajo voltaje</u>: trazado de base de voltaje muy bajo, en torno a 5uV o menor; <u>Brote supresión</u>: trazado de base discontinuo alternando periodos de inactividad con otros de amplitud mayor NORMAL:: <u>Discontinuo voltaje normal</u>: trazado discontinuo donde el voltaje es predominantemente >5uV; <u>Continuo voltaje normal</u>: actividad continua con volaje en torno a 10-25uV También se identifica la presencia de actividad epileptiforme Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento al menos 12 meses Outcomes medidos (escala de Griffiths, Amiel Tison, Grenier, Touwens. Alberta Infant Motor Scale o AIMS para menores de 18 meses) 1. Muerte 2. PCI 3. Retraso global del desarrollo: (Cociente de desarrollo <80 en Escala de Griffith 12 meses o más) Ppre: EEG 3 horas: Muerte 22/68 (32,35%) Discapacidad grave (PC) 8/68 (11,76%) Retraso global (3/68) 4,42% -EEG 6 horas: Muerte 23/68 (33,82%) Discapacidad grave (PC) 7/68 (10,29%) Retraso global (3/68) 4,42%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (investigadores independientes y luego investigador del otro centro) Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No sabemos si la disponibilidad o la existencia de alteración en el aEEG influyó en la inclusión o seguimiento de los pacientes Análisis correcto: SI	Pérdidas: Se incluyen 68 pacientes (seguidos al menos 12 meses) Luego pérdidas son 5/73: 7% Criterio 1: MUERTE NEONATAL EEG ANÓMALO 3 horas(IC 95%)VP21, VN31, FP15, FN 1 S 95,5% (78,2% a 99,2%) E 67,4% (53 a 79,1%) CPP 2,93 (1,91 a 4,48) CPN 0,07 (0,01 a 0,46) VPP 58,3% VPN 96,8% Exactitud 76,5% EEG ANÓMALO 6 horas(IC 95%)VP22, VN32, FP13, FN 1 S 95,7% (79 a 99,2%), E 71,1% (56,6 a 82,3%) CPP 3,31 (2,08 a 5,28) CPN 0,06 (0,0,1 a 0,42) VPP 62,9%, VPN 97%, Exactitud 79,4% Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL GRAVE EEG 3 horas ANÓMALO(IC 95%)VP6, VN30, FP30, FN 2 S 75% (40,9% a 92,9%) E 50% (37,7 a 62,3%) CPP 1,5 (0,93 a 2,41) CPN 0,50 (0,14 a 1,73)VPP 16,7% VPN 93,8% Exactitud 52,9% EEG 6 horas ANÓMALO(IC 95%)VP7, VN33, FP28, FN 0 S 100% (64,6 a 100%) E 54,1% (41,7 a 66%) CPP2,18 (1,66 a 2,86) CPN ?VPP 20% VPN 100% Exactitud 58,8% Criterio 3: RETRASO GLOBAL EEG 3 horas ANÓMALO(IC 95%)VP1, VN30, FP35, FN2 S33,3%,(6,1 a 79,2%) E 46,2%, (34,6 a 58,11%) CPP 0,62 (0,12 a 3,12) CPN 1,44 (0,60 a 3,46) VPP2,8%, VPN93,8%, exactitud 45,6% EEG 6 horas ANÓMALO(IC 95%)VP1, VN31, FP34, FN2 S33,3%(6,1 a 79,2%), E47,7%(36 a 59,6%), CPP0,64 (0,13 a 3,21) CPN 1,4 (0,58 a 3,34)VPP 2,9%, VPN93,9%, exactitud 47,1% Criterio 4: “DESARROLLO ADVERSO” (MUERTE NEONATAL O PARÁLISIS CEREBRAL O RETRASO GLOBAL) EEG 3 HORAS ANÓMALO (IC 95%)VP 28 VN 27 FP 8 FN 5 S 85% (69,1% a 93,3%) E 77% (61% a 87,9%)CPP3,71 (1,99 a 6,94) CPN0,20 (0,09 a 0,45)VPP 78% VPN 84% Exactitud 81% EEG 6 HORAS ANÓMALO (IC 95%)VP 30 VN 30 FP 5 FN 3 S 91% (76,4% a 96,6%), E 86% (70,6 a 93,7%), CPP 6,36 (2,81 a 14,43) CPN 0,11 (0,04 a 0,31)VPP 86%, VPN 91% Exactitud 88%	Limitaciones: -10 años de reclutamiento (diferencias en manejo?) -Seguimiento variable: desde 12 meses hasta 7 años (dificultad para dx de algunos outcomes) y en dos centros con protocolos diferentes -18 de los pacientes de Lund se incluyen en serie publicada por Hellstrom Westas Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. Conflictos de intereses: No (La investigadora principal declara recibir una beca de la princesa Beatrix Fonds. Otras funetes de financiación citadas son la Fundación Axel y Margaret Axison Johnson y la Universidad de Lund)

Tabla 12.4. Osredkar 2005

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico de momento de aparición de ciclos sueños vigilia en el EEGa					
Cita Osredkar. Pediatrics.2005. 115(2) Objetivo:En niños con asfixia, evaluar el valor pronóstico momento de aparición de ciclos sueños vigilia Diseño: cohortes retrospectivo Ámbito 1 centro, Wilhelmina Children's Hospital (Utrecht, Holanda) Periodo: 1992-2002	CI (definición EHI): Pacientes con asfixia si cumplen al menos 3 de los siguientes criterios: alteraciones en RCTG o LA meconial, pH arteria umb<7,10, retraso en inicio de resp espontánea, Apgar <5 a los 5 minutos, fallo multiorgánico Admitidos en UCIN antes de las 6 horas desde el nacimiento Monitorizados con aEEG CFM 4640 Lectromed Devices. Monocanal CE: malformaciones congénitas o cromosomopatías N: revisión de 191 historias de RN, se incluyen 171 (20 excluidos por infarto focal o HIV, ECMO, surfactante, alt cormosómica, alt en tubo neural, alt metabólica o infección) incluidos Características Parece MISMA SERIE QUE VAN ROOJ 2005 EHI grado I 21,63% EHI grado II 35,67% EHI grado III 36,25% No conocido 6,43%	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud Clasificación: presencia de ciclos sueño vigilia si > 3 ciclos en un trazado de 5 horas (Ciclo: estrechamiento de trazado de base durante vigilia con ensanchamiento durante sueño activo) Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento al menos 12 meses Outcomes medidos Escala de Griffiths Parálisis cerebral definida según criterios de Hagberg Temas de desarrollo de Amiel Tison, Grenier y Touwen “Outcome bueno”: no PCI, no epilepsia, no ceguera bilateral, no sordera y Coeficiente de Griffith > 0 igual de 85 “Outcome negativo”: parálisis cerebral, Cociente de desarrollo <85 en Escala de Griffith, ceguera bilateral, sordera que necesita amplificadores bilaterales y/o epilepsia. Ppre: Muerte: 62/171 = 36,25% Outcome negativo 20/171=11,69% Outcome favorable: 89/171= 52,04%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (investigadores independientes valoran EEG sin conocer el outcome y luego seguimiento por persona ciega a resultados de EEG) Otras pruebas (RMN, ecografía, potenciales) realizadas a todos los pacientes independientemente de EEG Análisis correcto: SI	Pérdidas: Se incluyen 171 pacientes de 191 Luego pérdidas son 10,47% Criterio 1: OUTCOME FAVORABLE EN SUPERVIVIENTES (N=109) APARICIÓN DE CICLOS SUEÑO VIGILIA ANTES DE LAS 36 HORAS DE VIDA Y OUCTOME FAVORABLEVP?, VN?, FP?, FN ¿ S 84,9% E 66,7% VPP 92,1% VPN 48% Exactitud 82% (datos proporcionados por los autores, no se puede calcular VP, VN, FP y FN) Sabemos que total outcome adverso son 82 y total de outcome normal son 89. También que ciclos no aparecen nunca en 62 NO CONSTAN DATOS PARA CALCULAR VALOR PREDICTIVO DE AUSENCIA DE CICLOS Y OUTCOME ADVERSO **Por otro lado, en el artículo se señala que el aumento del periodo desde el nacimiento hasta la aparición de ciclos sueño vigilia se relaciona con disminución de la probabilidad de outcome favorable (por cada hora que pasa sin ciclos sueño vigilia se disminuye en 0,96 la OR de outcome favorable para el recién nacido (intervalo de confianza 0,938 a 0,981)	Limitaciones: -10 años de reclutamiento (diferencias en manejo?) -Retrospectivo (análisis de historias) -Seguimiento variable: desde 24 meses hasta 10 años (dificultad para dx de algunos outcomes) -Mismos pacientes de Van Rooj 2005 aunque miran otra cosa diferente (así que es válido) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral, NI MUERTE NEONATAL. Conflictos de intereses: No Se cita que un autor está financiado por la Fundación de Epilepsia Holandesa y otro tiene una beca del Ministerio Esloveno de Educación Ciencia y Deporte.

Tabla 12.5. Ancora 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEG a prehipotermia, 6, 12 y 24 horas de vida.					
Cita Ancora. Brain Dev. 2010; 32(10) Objetivo: En niños con asfisia, evaluar el valor pronóstico del EEG integrado por amplitud a las 6, 12 y 24 horas de vida (también se estudia el valor pronóstico de la espectroscopia) Diseño: cohortes prospectivo Ámbito 1 centro, Hospital Universitario de Bolonia (Italia) junio 2004- septiembre 2005	CI (definición EHI): -RNT -Alt de RGCT y/o liq meconial y/o necesidad de reanimación al nacimiento -Apgar menor o igual a 5 a los 5 min y/o pH art umbilical < o igual a 7,1 con EB mayor o igual a -12 Admitidos en UCIN antes de las 6 horas desde el nacimiento Monitorizados con aEEG CFM 5339 Olympic Biomedica., monocanal CE: malformaciones congénitas o infecciones congénitas N: 32 pacientes EG 39,5 +/- 1.3 semanas Peso 3150 +/- 419g 24 niños 8 niñas 13 parto vaginal 19 cesáreas 29 inborn 3 outborn 17(53%) EHI leve, 13(40,6%) EHI moderada 2(6,3%) EHI grave Características Todos mismo protocolo de estudio y seguimiento	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud Clasificación según patrones de al Naqeeb: NORMAL Borde superior de la actividad del aEEG >10 microV e inferior n >5 microV; MODERADAMENTE ALTERADO Borde superior de la actividad del aEEG >10 microV e inferior no o igual a 5 microV ANORMAL Borde superior de la actividad del aEEG <10 microV e inferior < a 5 microV PARA EL ANÁLISIS CONSIDERAMOS aEEG normal o moderadamente alterado como “normal” y anormal como trazado “anómalo” Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento al menos 24 meses Outcomes medidos Escala de Griffiths Parálisis cerebral definida según criterios de Hagberg Función locomotora según clasificación de Palisano. “Outcome adverso”: muerte neonatal, parálisis cerebral Cociente de desarrollo <85 en Escala de Griffith a los 2 años, pérdida auditiva neurosensorial o alteración visual cortical Ppre: EEG 6 horas: Muerte 1/27 3,7% Parálisis cerebral 1/27 3,7% EEG 12 horas Muerte 1/27 (3,7%) Parálisis cerebral 3/27 (11,1%) EEG 24 horas igual que a las 12 horas	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (2 investigadores independientes valoran EEG, estos no son ciegos a la clínica) RMN sí que es valorada de manera ciega a la evolución clínica Otras pruebas (RMN, ecografía, potenciales) realizadas a todos los pacientes independientemente de EEG Análisis correcto: SI	Pérdidas: Se incluyen 27 pacientes de los 32 (no ha registro de 5) Luego pérdidas son 18,5% Criterio 1: MUERTE NEONATAL O PARÁLISIS CEREBRAL EEG ANÓMALO 6 horas (IC 95%) VP2, VN23, FP0, FN 2 S 50% (15% a 85%) E 100% (85,7 a 100%) CPP ¿? CPN 0,5 (0,19 a 1,33) VPP 100% VPN 92% Exactitud 92,6% EEG ANÓMALO 12 horas (IC 95%) VP4, VN23, FP0, FN 0 S 100% (51% a 100%) E 100% (85,7 a 100%) CPP ¿? CPN 0 (?) VPP 100% VPN 100% Exactitud 100% EEG ANÓMALO 24 horas (IC 95%) Igual que lo anterior Criterio 2: PARÁLISIS CEREBRAL EEG 6 horas ANÓMALO (IC 95%) VP1, VN23, FP1, FN 2 S 33,3% (6,1% a 79,2%) E 95,8% (79,8 a 99,3%) CPP 8 (0,66 a 97,32) CPN 0,7 (0,30 a 1,63) VPP 50% VPN 92% Exactitud 88,9% EEG 12 horas ANÓMALO (IC 95%) VP3, VN23, FP1, FN 0 S 100% (43,8 a 100%) E 95,8% (79,8 a 99,3%) CPP 24 (3,52 a 163,5) CPN 0 (?) VPP 75% VPN 100% Exactitud 96,3% EEG 24 horas ANÓMALO (IC 95%) igual que a las 12 horas Criterio 3: MUERTE EEG 6 horas ANÓMALO (IC 95%) VP1, VN25, FP1, FN 0 S 100% (20,7% a 100%) E 96,2% (81,1 a 99,3%) CPP 26 (3,8 a 177,69) CPN 0 (?) VPP 50% VPN 100% Exactitud 96,3% EEG 12 horas ANÓMALO (IC 95%) VP1, VN23, FP3, FN 0 S 100% (20,7 a 100%) E 88,5% (71 a 96%) CPP 8,67 (2,99 a 29,12) CPN 0 (?) VPP 25% VPN 100% Exactitud 88,9% EEG 24 horas ANÓMALO (IC 95%) igual que a las 12 horas	Limitaciones : -Alto porcentaje de pérdidas - Investigadores que evalúan EEG no ciegos -Alto porcentaje de pacientes con EHI leve (la mitad) Mortalidad baja. Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, discapacidad grave Conflictos de intereses: No especificados

Tabla 12.6. Thornberg 1994

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa en niños con EHI sin hipotermia, 12, 24, 48 y 72 horas de vida					
Cita Thornberg. Acta Paediatr. 1994; 83(6) Objetivo: En niños a término con asfixia NO TRATADOS con hipotermia, evaluar el valor pronóstico del EEG integrado por amplitud a las Diseño: cohortes Ámbito East Hospital Gotemborg (hospital de referencia para los hospitales de nivel III del área, incluyendo Gotemburgo y alrededores) Periodo: 1985-1991	CI (definición EHI): Pacientes con asfixia si cumplen al menos 2 de los siguientes criterios: alteraciones en RCTG, LA meconial, acidosis, Apgar menor o igual a 6 o crisis convulsivas Monitorizados con aEEG CFM Lectromed Devices. Monocanal CE: infección o malformaciones congénitas N: 38 RN admitidos en el hospital en la NPICU (30 admitidos primeras horas de vida, 8 durante el segundo o tercer día de vida) Características 36 semanas o más de edad gestacional Causa de asfixia conocida en 15 casos (5 rotura uterina, 2 rotura cordón, 5 abruptio placenta, 3 transfusión feto materna) Todos PAEG salvo 1 PEEG y un BPEG 36 intubados en sala de partos 15 reciben además masaje cardíaco en sala de partos 1 CASO DE MUERTE SÚBITA A LAS 6 SEMANAS (se ha incluido como muerte)	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud Clasificación según Bjerre + Hellstrom-westas 1983: ANÓMALO <u>Brote supresión:</u> <u>Trazado paroxístico</u> NORMAL:: <u>Trazado Continuo</u> Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento 5-10-18 meses (5 se siguen más de dos años, no especifican porqué) Outcomes medidos Escala de Denver Discapacidad grave: Parálisis cerebral con retraso mental y microcefalia o parálisis cerebral diskínética Ppre: Muerte o discapacidad grave 22/38(57,89%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI (no definen grado de encefalopatía) Comparación independiente: No especificado Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No sabemos si la disponibilidad o la existencia de alteración en el aEEG influyó en la inclusión o seguimiento de los pacientes Análisis correcto: SI	Pérdidas: no especificado Criterio 1: MUERTE o DISCAPACIDAD GRAVE EEG ANÓMALO 12 horas(IC 95%)VP6, VN7, FP0, FN 3 S 66,7% (35,4 % a 87,9%) E 100% (64,6 a 100%) CPP ¿ CPN 0,33 (0,13 a 0,84) VPP 100% VPN 70% Exactitud 81,3% EEG ANÓMALO 24horas(IC 95%)VP10, VN8, FP0, FN 2 S 83,3% (55,2 a 95,3%), E 100% (67,6 a 100%) CPP ? CPN 0,17 (0,05 a 0,59) VPP 100%, VPN80%, Exactitud 90% EEG 36 horas ANÓMALO(IC 95%)VP11, VN8, FP0, FN 1 S 84,6% (57,8 a 95,7%), E 100% (67,6 a 100%) CPP ? CPN 0,15 (0,04 a 0,55) VPP 100%, VPN80%, Exactitud 90,5% EEG 48 horas ANÓMALO(IC 95%)VP15, VN13, FP0, FN 3 S 83,3% (60,8 a 94,2%), E 100% (77,2 a 100%) CPP ? CPN 0,17 (0,06 a 0,47) VPP 100%, VPN81,3%, Exactitud 90,3% EEG 72 horas ANÓMALO(IC 95%)VP10, VN9, FP0, FN 4 S 71,4% (45,4 a 88,3%), E 100% (70,1 a 100%) CPP ? CPN 0,29 (0,12 a 0,65) VPP 100%, VPN69,2%, Exactitud 82,6%	Limitaciones: -Trazados de base de EEG mal definidos (no aparece trazado discontinuo o trazado continuo de bajo Voltaje) -Tamaño muestral pequeño -Outcome combinado muerte o discapacidad grave, no se puede saber los resultados para cada una de estas variables 10 años de reclutamiento (diferencias en manejo?) -Seguimiento variable: desde 12 meses hasta 7 años (dificultad para dx de algunos outcomes) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral o muerte neonatal Conflictos de intereses: No (Financiado por la Consejo Médico de Investigación de Suecia, proyecto 07543 y la fundación Laerdal de Medicina Intensiva)

Tabla 12.7. Al Naqeeb, 1999

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa no hipotermia primeras 12 horas de vida					
Cita: Al Naqeeb. Pediatrics. 1999; 103(6 Pt 1) Objetivo: validez predictiva de aEEG precoz en niños con encefalopatía hipóxico isquémica (incluye otras causas de encefalopatía y controles sanos) Diseño: Caso controles Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Londres, Inglaterra, 1995-1996	CI Recién nacidos con encefalopatía (incluye niños asfixiados y no) Asfixia perinatal definida por: antecedente de distres fetal (líquido meconial o alteración registro cardiotocográfico) y al menos uno de los siguientes: APGAR<6 a los 5 minutos o pH<7 o EB>-15 en gasometrías de cordón o sangre en la primera hora de vida. Y clínica de encefalopatía según escala de Sarnat CE: No constan N. 70 Controles sanos:14 Casos: 56 con encefalopatía (40 con asfixia, 20 con registro de aEEG precoz) Características Casos: edad gestacional media: 40, (35-42); peso nacimiento: 3357g (2264-4450g); media APGAR a los 5min:5, a los 10 min:6; media pH: 7,05; media EB: -12,4. Niños con EHI, grado I 14 ,grado II 17 ,grado III: 7 En 2 niños no se clasifica el grado de encefalopatía por la necesidad de relajación.	Prueba – Estrategia evaluada - Registro aEEG con Lectromed CFM 5330 biparietal. Registro al menos 30 minutos. Selección del patrón más anómalo. - Casos: realizado a una edad media de 18 horas tras nacimiento (rango: 2-21 horas). Durante una media de 15 horas (rango 2 horas-10 días) -Clasificación de voltaje: <u>Normal:</u> borde superior >10uV, borde inferior >5uV <u>Moderadamente anormal:</u> borde superior>10uV, borde inferior menor o igual a 5uV <u>Suprimido:</u> borde superior menor de 10uV e inferior menor de 5uV. Muchas veces acompañado de "brotes" de alta actividad <u>EEG anormal</u> definido como amplitud suprimida o moderadamente anormal o convulsiones Criterios de evaluación (tiempo): - Valoración neurológica a los 18-24 meses mediante exploración neurológica, estimación de cociente general de Griffith's (GQ), Score óptimo (OS). Se clasifica como: 1. normal: no signos neurologicos anormales, OS>=20 GC >=85 2. anormal: alteraciones neuromotoras y/o =S<20 y/ GQ <85. Outcome adverso: muerte o discapacidad grave según estas escalas Ppre: Muerte:7/20 35% Discapacidad grave:2/201 10% Muerte o discapacidad grave:10/20: 50%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si	Pérdidas: no descritas 1. Valor predictivo de un aEEG alterado primeras 12horas de vida (mediana de 5 horas) para muerte o discapacidad grave (IC95%) VP 9, VN 10, FP1, FN 1 S88,9% (56,5 a 98%) E 90,9% (62,3 a 98,4%)VPP 88,9% VPN 90,9% CPP 9,78 (1,49 a 64,27) CPN 0,12 (0,02 a 0,78) Exactitud 90% 2. Valor predictivo de un aEEG alterado primeras 12horas de vida (mediana de 5 horas) para muerte (IC95%) VP 6, VN 10, FP3, FN 1 S85,7%% (48,7 a 97,4%) E 76,9% (49,7 a 91,8%)VPP 66,7% VPN 90,9% CPP 3,71 (1,32 a 10,48) CPN 0,19 (0,03 a 1,18) Exactitud 80%	Limitaciones: - Registro de aEEG no realizado en el mismo momento en todos los niños del grupo. -En la muestra se mezclan niños con diferentes causas de encefalopatía (sólo hemos analizado los que la EHI es atribuida a asfixia en los que existía un registro de aEEG precoz definido como las primeras horas de vida) -Tamaño muestral pequeño -No queda claro si estudio es prospectivo o se revisan datos registrados Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes desenlaces votados por el grupo como claves: epilepsia Conflictos de intereses: - No constan

Tabla 12.8. Shalak 2003

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa sin hipotermia primeras 12 horas de vida.					
Cita Shalak. Pediatrics. 2003;111(2) Objetivo: En niños con asfixia, evaluar el valor pronóstico del EEG integrado por amplitud en las primeras 12 horas de vida sólo y combinado con la exploración neurológica Diseño: cohortes prospectivo Ámbito 1 centro, Parkland Memorial Hospital (Dallas) Agosto 1999-marzo 2001	CI (definición EHI): -36 o más sem de EG -Ingresado en UCIn -Con asfixia intraparto definida como: Alt de RGCT y/o liq meconial + Apgar menor o igual a 5 a los 5 min y/o pH art umbilical < o igual a 7 con EB mayor o igual a -16 Monitorizados con aEEG CFM 5330 Olympic Biomedical, monocanal) Se analiza el pero trazado obtenido durante el registro CE: no especificado N: 50 pacientes EG 39+/- 2 semanas Peso 3950 +/- 280g 30 niños 20 niñas 13 parto vaginal 19 Reanimación sala de partos con 72% de intubaciones, masaje y adrenalina em 18% Clinica (Según escala de Carnat modificada) 15 no EHI 3 EHI leve 13 leve-moderada 17 moderada 2 grave Características Todos mismo protocolo de estudio y seguimiento	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud Clasificación según patrones de al Naqeeb: NORMAL Borde superior de la actividad del aEEG >10 microV e inferior n >5 microV; MODERADAMENTE ALTERADO Borde superior de la actividad del aEEG >10 microV e inferior n < o igual a 5 microV ANORMAL Borde superior de la actividad del aEEG <10 microV e inferior < a 5 microV -EEG integrado registrado con un margen de 1 hora con respecto al examen neurológico. Éste se nos dice que ocurre a las 5+/- 3 horas de vida -registro de al menos 30 minutos PARA EL ANÁLISIS CONSIDERAMOS aEEG normal o moderadamente alterado como "normal" y anormal como trazado "anómalo" y Sólo los niños con EHI moderada o grave (Luego n es 50 – 18=32) Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento hasta los 18 meses Outcomes medidos Encefalopatía a corto plazo: definida como persistencia de encefalopatía moderada o grave más allá de los 5 días de vida. Daño a largo plazo: Escala de Bayley así como evaluación visual y auditiva. También evaluación de parálisis cerebral Outcome adverso: definido como "combinación de todo lo anterior" Ppre: Muerte 7/32=21,86% Retraso del desarrollo moderado o grave 4/32=12,5%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (2 investigadores independientes valoran EEG, ciegos a la clínica; otros dos investigadoras evalúan la clínica) RMN sí que es valorada de manera ciega a la evolución clínica Otras pruebas (RMN, ecografía, potenciales) realizadas a todos los pacientes independientemente de EEG Análisis correcto: SI	Pérdidas: 1/50 (2%) Criterio 1: MUERTE EEG ANÓMALO PRIMERAS 12 horas (IC 95%) VP6, VN22, FP2, FN 1 S 85,7% (48,7% a 97,4%) E 91,7% (74,2 a 97,7%) CPP 10,29 (2,64 a 40,11) CPN 0,16 (0,03 a 0,97) VPP 75% VPN 95,7% Exactitud 90,3% Criterio 2: RETRASO DEL DESARROLLO EEG ANÓMALO PRIMERAS 12 HORAS (IC 95%) VP2, VN21, FP6, FN 2 S 50% (15% a 85%) E 77,8% (59,2 a 89,4%) CPP 2,25 (0,67 a 7,53) CPN 0,64 (0,23 a 1,83) VPP 25% VPN 91,3% Exactitud 74,2% Criterio 3: MUERTE O RETRASO DEL DESARROLLO EEG ANÓMALO PRIMERAS 12 HORAS (IC 95%) VP8, VN20, FP0, FN3 S 72,7% (43,4 a 90,3%) E 100%, (83,9 a 100%) CPP ? CPN 0,27 (0,10 a 0,72) VPP 100% VPN 87%, exactitud 90,3%	Limitaciones: -Registro realizado EN las primeras 24 horas de vida, no se especifica cuándo -1 sola lectura y no continuada de EEGa -retraso del desarrollo moderado o grave no bien definidos -Se incluyen en el artículo pacientes sin encefalopatía (nosotros les excluimos) -Pocos pacientes (pocos con discapacidad) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, discapacidad grave Conflictos de intereses: No especificados

Tabla 12.9. Toet 2006

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa prehipotermia, 3 y 6 horas de vida.					
Cita Toet. Pediatrics. 2006;117(2) Objetivo: En niños con asfixia, evaluar el valor pronóstico del EEG integrado por amplitud y la oxigenación cerebral (rSO₂ y FTOE) durante las primeras 48 horas de vida Diseño: cohortes Ámbito 1 Centro, wilhelmina Children's Hospital (Utrecht, Holanda) <i>Periodo no definido?</i>	CI (definición EHI): Recién nacidos a término con asfixia si cumplen al menos 3 de los siguientes criterios: alteraciones en RCTG o LA meconial, pH arteria umb<7,10, retraso en inicio de resp espontánea, Apgar <5 a los 5 minutos, fallo multiorgánico Monitorizados con aEEG CFM 4640 Lectromed Devices. Monocanal CE: malformaciones congénitas, hipoglucemia mantenida, alteraciones cromosómicas N: 18 RN incluidos Características 9 fallecen en periodo neonatal (59%) Según grado de encefalopatía: 8 EHI grado 3 8 EHI grado 2 2 no determinada (parálisis muscular)	Prueba – Estrategia evaluada: EEG integrado por amplitud Clasificación según patrones, que reciben una puntuación: ANÓMALO: Inactivo: actividad <5uV (puntuación de 1) <u>Continuo de bajo voltaje:</u> trazado de base de voltaje muy bajo, en torno a 5uV o menor (puntuación 2) <u>Brote supresión:</u> trazado de base discontinuo alternando periodos de inactividad con otros de amplitud mayor (puntuación 3) NORMAL: Discontinuo voltaje normal: trazado discontinuo donde el voltaje es predominantemente >5uV (puntuación 4); <u>Continuo voltaje normal:</u> actividad continua con volate en torno a 10-25uV (puntuación 5) También se identifica la presencia de actividad epileptiforme Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento 5 años Outcomes medidos (escala de Griffiths, Amiel Tison, Grenier, Touwens. Alberta Infant Motor Scale o AIMS para menores de 18 meses, movement ABC a los 5 años) 1. Muerte 2. PC (criterios de Hagberg) 3. Retraso global del desarrollo: (Cociente de desarrollo <85 en Escala de Griffith a los 18-24 meses) Otuome adverso no bien definido (probablemente combinación de los anteriores) Ppre: Muerte 9/18 (50%) Discapacidad grave 1/18 (5,55%) (dificultades de aprendizaje y diplejía leve) Muerte o discapacidad: 10/18 (55,55%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: No especificado (médicos que realizan el seguimiento ciegos a resultados de pruebas complementarias iniciales) Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No sabemos si la disponibilidad o la existencia de alteración en el aEEG influyó en la inclusión o seguimiento de los pacientes (pacientes con daño cerebral indicado por EEGa junto con otras pruebas serían subsidiarios a limitación del esfuerzo terapéutico) Análisis correcto: SI	Pérdidas: 4/22 (18,18%) OUTCOME “ADVERSO” (todas las diferencias son significativas) <u>12 horas</u> Outcome normal, SCORE del EEG Mediana 4, q1:5, q2:4 Outcome adverso, SCORE del EEG Mediana 2, q1:3, q2:2 <u>24 horas</u> Outcome normal, SCORE del EEG Mediana X, q1:5, q2:4,5 Outcome adverso, SCORE del EEG Mediana 3,5, q1:4, q2:1,5 <u>36 horas</u> Outcome normal, SCORE del EEG Mediana 4, q1:5, q2:4 Outcome adverso, SCORE del EEG Mediana 3, q1:4, q2:1,5) <u>48 horas</u> Outcome normal, SCORE del EEG Mediana X q1:5, q2:4,5 Outcome adverso, SCORE del EEG Mediana 2,5, q1:4, q2:2 NOTA: Datos extraídos de gráfica, algunas medianas no se pueden calcular porque no aparece reflejado el dato.	Limitaciones: -Tamaño muestral pequeño -No se dispone de datos crudos para comparaciones directas -Aunque seguimiento es exhaustivo, no se especifica bien qué es outcome adverso (muerte o discapacidad grave??) -Alto porcentaje de mortalidad con la mitad de los niños en los que se puede evaluar clínicamente la gravedad de la EHI muy grave (grado III) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. Conflictos de intereses: No

Tabla 12.10. Wyatt, 2007

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa primeras 6 horas de vida en niños tratados y no tratados con hipotermia					
Cita Wyatt. Pediatrics. 2007;119(5) Objetivo: Análisis post hoc de RCT Cool Cap para ver qué factores influyen en eficacia de tratamiento con hipotermia Diseño: análisis post hoc de RCT Ámbito 25 Centros de EEUU, Canadá, Nueva Zelanda y Reino Unido	CI (definición EHI): Ver tabla resumen de Cool Cap Trial (Gluckman 2005) Apgar menor o igual a 5 a los 10 minutos, necesidad continuada de reanimación a los 10 minutos (incluyendo ventilación) o acidosis grave definida como pH <7 o EB mayor o igual a -16. Evaluación neurológica por persona certificada según criterios de Sarnat modificados ANTES de entrar en hipotermia (primeras 6 horas de vida) Incluye letargia, estupor o coma más alguno de los siguientes criterios: hipotonía, reflejos oculomotores o pupilares anómalos, succión débil o ausente o evidencia clínica de convulsiones Monitorizados con aEEG Lectromed, Letchwork CE: Ver Tabla Cool Cap Trial N: 234 RN incluidos Características Ver Cool Cap Trial	Prueba – Estrategia evaluada: Hipotermia selectiva -Outcome primario es muerte o discapacidad grave a los 18 meses. -Para el EEG integrado por amplitud definen patrón “moderadamente anormal” cuando el borde superior del EEG es >10uV y el inferior es <5uV. Alteración “gravemente alterado” es cuando el borde está por debajo de 5uV o existen crisis eléctricas <i>Los trazados que se van a evaluar son lo que se obtienen en las primeras 6 horas de vida del recién nacido</i> Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento a los 18 meses Ver resultados Cool Cap Trial para detallar seguimiento -Discapacidad grave: evaluada a los 18 meses y definido como GMF 3 a 5 (no deambulación, sedestación con apoyo en parte baja de espalda o movilidad limitada o inexistente) MDI Bayley <70 o alteración visual cortical bilateral. Ppre: (extraídos de Cool Cap Trial) Hipotermia: Muerte 36/108 (33%) Discapacidad grave 23/108 (21%) Control: Muerte 42/110 (38%) Discapacidad grave 31/110 (28%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis por intención de tratar Análisis correcto: SI	Pérdidas: 16/234 (7%) 1. Muerte o discapacidad grave a los 18 meses A) Análisis de regresión logística binaria simple, EEG gravemente alterado versus alteración moderada <i>en todos los niños (primera columna, tabla3)</i> OR 2,5 (1,23 a 4,78) p= 0,0051 Si se añade el tratamiento con hipotermia a la covariable EEG gravemente alterado versus alteración moderada, la OR es de 0,55 (0,31 a 0,96) p=0,0361 B) Análisis de regresión multivariable, EEG gravemente alterado versus alteración moderada ajustado para resto de variables (grado de EHI, hipotermia, Peso al nacimiento, Sexo, Apgar a los 5 minutos, convulsiones eléctricas o edad al randomizar) OR 2,06 (1,01 a 4,17) p=0,05 Como esta OR no es diferente significativamente de la OR anterior de 2,5 y no existe interacción estadística entre el grado y el tratamiento esta OR sería la que deberíamos emplear. Esto sugiere que la capacidad predictiva del aEEG no cambia de forma significativa en función de la hipotermia, pero la ausencia de significación estadística en la interacción, no puede interpretarse como ausencia de interacción, porque podría haber problemas de potencia (falta de precisión). Los datos de este artículo se deberían interpretar como que el patrón de base de EEG influye en el outcome pero no interacciona con el tratamiento con hipotermia	Limitaciones: -Análisis post hoc -se incluyen pacientes con EHI grado 1 (leve) aunque son pocos (8 en total) -Aquí se incluyen los pacientes analizados de manera separada por Thoresen 2010. No sé si habría que excluirlo del metaanálisis Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. -No aparece evaluación y capacidad predictiva de EEG “normal” Conflictos de intereses: Financiado por Olympic Drug And Device Developmental Co.

Tabla 12.11. Shankaran 2011

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa primeras 9 horas de vida en recién nacidos tratados y no tratados con hipotermia					
Cita Shankaran. Pediatrics. 2011;128(1) Objetivo: evaluar el valor predictivo de discapacidad grave del EEG precoz y el examen neurológico precoz Diseño: análisis de pacientes incluidos en ECA de hipotermia del NICHD y otros post ECA que cumplían mismos criterios de inclusión Ámbito Estados Unidos, varios centros del NICHD (ver artículo del ECA de hipotermia del NICHD) Junio 2001 a marzo 2006	CI (definición EHI): Ver tabla resumen de RCT de hipotermia ya que se mantienen mismos criterios de inclusión (Shankaran 2005) Recién nacidos de 36 SEG o más con acidosis grave y/o necesidad de reanimación al nacimiento. -Evaluación neurológica por persona certificada según criterios de Sarnat ANTES de entrar en hipotermia (primeras 6 horas de vida) -EEG: registro durante 30 minutos. Entrenamiento específico en cada centro para correcta obtención de datos. Después datos guardados en soporte informático y analizados por 2 investigadores expertos con alta correlación interobservador. REGISTRO EN LAS PRIMERAS 9 horas de vida -Monitorizados con aEEG Morberg (Morberg Research, Inc Ambler) Electrodo C3, C4 y tierra -Seguimiento neurológico realizado por persona ciega a tratamiento sin/ con hipotermia y a los resultados del EEG CE: Ver Tabla ECA Shankaran 2005 N: 108 RN incluidos (46 del ECA y 62 después) Características 57 reciben tratamiento con hipotermia No diferencias entre niños reclutados como parte del ECA y después	Prueba – Estrategia evaluada: Valor predictivo I aEEG realizado en las primeras 9 horas -Outcome primario es muerte o discapacidad moderada/grave a los 18 meses. -Para el EEG integrado por amplitud definen patrón: <u>Continuo voltaje normal</u> (CVN) voltaje máximo entre 10 a 50uV y mínimo entre 5 y 10uV. <u>Discontinuo:</u> Periodos de CVN alternados con periodos intermitentes de voltaje disminuido por encima de 5uV <u>Brote supresión:</u> periodos de muy bajo voltaje (<5uV) sin variabilidad intercalados con otros de mayor voltaje (>25uV) <u>Continuo de Bajo voltaje:</u> trazado continuo con voltaje máximo de 5uV <u>Trazado plano:</u> trazado inactivo con voltaje inferior a 5uV. **Trazados "continuo de voltaje normal "y "discontinuo" se definen como "normales". El resto de trazados son "anormales" Criterios de evaluación (tiempo): Seguimiento a los 18 meses Ver resultados de Shankaran 2005 para detallar seguimiento -Discapacidad grave: MDI menos de 70, ceguera o alteración de audición que precisa prótesis o GMFCS3-5 -Discapacidad moderada: MDI 70-84, GMF 2 o alteración de audición (pero no precisa prótesis auditivas) o convulsiones persistentes más de 18 meses Ppre: (extraídos de ECA del NICHD) <u>Muerte:29/108: 26.85%</u> <u>Discapacidad moderada:1/108: 0.92%</u> <u>Discapacidad grave:22/108:24.07%</u>	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: SI	Pacientes incluidos: 140 iniciales, resultados de 108 Pérdidas de 22,8% (se detallan las causas) 1. Muerte o discapacidad moderada/ grave a los 18 meses A) <u>PACIENTES NO TRATADOS HIPOTERMIA</u> VALOR PRONÓSTICO EEG ALTERADO PRIMERAS 9 horas de vida (IC 95%) (IC 95%)VP23, VN8, FP14, FN 6 S 79,3% (61,6% a 90,2%) E 36,4% (19,7 a 57%) CPP 1,25 (0,86 a 1,8) CPN 0,57 (0,25 a 1,31) VPP 62,2% VPN 57,1% Exactitud 60,8% B)<u>PACIENTES CON HIPOTERMIA</u> VALOR PRONÓSTICO EEG ALTERADO PRIMERAS 9 horas de vida (IC 95%)VP24, VN10, FP23, FN 0 S 100% (86,9% a 100%) E 30,3% (17,4 a 43,7%) CPP 1,43 (1,15 a 1,80) CPN 0 (?) VPP 51,1% VPN 100% Exactitud 59,6% <u>Comentarios:</u> -Análisis multivariable no muestra capacidad predictiva de aEEG independiente de clínica o tratamiento con hipotermia para el desenlace de muerte o discapacidad severa. Esto hace que en EEUU no se emplee el aEEG para entrar en un programa de hipotermia (diferencia con Europa) AUC para predecir muerte o discapacidad es de 0,72 para predecir muerte o discapacidad del examen clínico demostrando EHI moderada o grave (IC 95% entre 0,64 y 0,8) Cuando se añade aEEG la AUC aumenta sólo a 0,75 (aumento no significativo) Sugieren diferencia de colocación de electrodos (C3 C4 versus P3 P4 de la mayoría de estudios europeos) como posible explicación de valores predictivos más bajos.	Limitaciones: -Registros de aEEG de sólo 30 minutos (no continuo) -Elevado número de pérdidas -No dispone de dato de impedancia en primeros trazados grabados Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. -No aparece evaluación y capacidad predictiva de EEG "normal " (sólo niños con EHI moderada o grave) Conflictos de intereses: Financiado por el NICHD

Tabla 12.12. Massaro 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa en pacientes tratados con hipotermia					
Cita Massaro 2012 Objetivo: Análisis de historias clínicas para evaluar el valor predictivo del aEEG los primeros 4 días de vida en pacientes tratados con hipotermia Diseño: Cohortes retrospectivo Ámbito Estados Unidos, Children's National Medical Center, Washington mayo 2006 a mayo 2009	CI (definición EHI): Protocolo de NICHD para tratamiento con hipotermia: Recién nacidos de 36 SEG o más, con peso al nacimiento mayor de 1800gramos con evidencia de compromiso fisiológico (acidosis metabólica, score de Apgar bajo, evento perinatal) y encefalopatía moderada o grave. -Evaluación neurológica por neurólogo. -Realización de RMN cerebral a los 7-10 días de vida -EEG: registro con aEEG NicoletOne® de Viasys. Se evalúa sólo el registro transparietal P3-P4. En el caso de artefactos o alteración en la impedancia se evalúan canales vecinos como C3P3 o C4P4 (7 pacientes) Análisis por periodos de 12 horas. Si el patrón de base variaba se elegía el de mejor pronóstico para incluirlo en la base de datos CE: No especificados N: 75 RN tratados con hipotermia corporal total en el periodo descrito Características 42,56% EHI moderada, 33,44% EHI grave Inicio de enfriamiento a una media de 4,4 horas de vida (+/-1,1 horas) con inicio de monitorización EEG a las 11,4h de media (+/- 6 horas)	Prueba – Estrategia evaluada: Valor predictivo del aEEG durante los primeros 4 días de vida -Para el EEG integrado por amplitud definen patrones de Hellstrom Westas de manera wue los trazabos <u>Continuo voltaje normal</u> y <u>Discontinuo</u> se consideran normales y los trazados de <u>Prote supresión</u>, <u>Continuo de Bajo voltaje y plano</u>: se consideran anómalos. Además se identifica la aparición de ciclos sueño vigilia. Criterios de evaluación (tiempo): -Outcome primario es “outcome adverso en UCIN” definido como alguno de los siguientes: -muerte -evidencia clínica de daño neurológico al alta: anomalía importante en estado de conciencia (estado vegetativo), hipo/hipertonfia grave, déficit sensorial profundo (no fijación de la mirada, pérdida de audición moderada/grave bilateral con potenciales evocados de tronco por encima de 40dB) y/o alteraciones en la succión o en la alimentación de manera autónoma -Daño cerebral objetivado por RMN realizada a los 7-10 días de vida: alteración significativa de núcleos grises centrales, daño difuso cortical o daño global. Ppre: <u>Muerte:</u>10/75(13%) En nueve de ellos se reproduce limitación del esfuerzo terapéutico <u>Outcome en NICU adverso:</u>28/75 (37%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI (aunque el outcome primario no es el más importante sino un surrogado) Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (investigadores independientes analizan el EEG, las pruebas de imagen y revisan las historias clínicas) Además 2 investigadores analizan los trazados del EEG de manera independiente con buena correlación interobservados (□ 0,72 para patrón de fondo y 0,76 para presencia de ciclos sueño vigilia) Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No está claro. Análisis de regresión logística Análisis correcto: SI	No se detallan si se incluyen todos los pacientes de este período o no (no sabemos si hay pérdidas) 1. Outcome adverso en UCIN A) ELECTROENCEFALOGRAMA CON PATRÓN DE BASE ANÓMALO Y OUTCOME ADVERSO (no se presentan los datos crudos) -Día 1 (n=66) OR 5,8 (IC95% de 2 a 18) S92, E90, VPP85, VPN95 -Día 2 (n=69) OR 36,6 (3 a 440) S 83, E93, VPP87, VPN 91 -Día 3 antes de recalentamiento(n=68) OR 70,7 (3 a 1647) S 52, E100, VPP100, VPN 80 -Día 3 después de recalentamiento(n=63) OR 183 (5 a 7249) S 53, E100, VPP100, VPN 83 * OR ajustado para grado de encefalopatía, Apgar a los 5 minutos, uso de antiepilépticos o sedantes y horas de vida al inicio del tratamiento con hipotermia) B)EXISTENCIA DE CICLOS SUEÑO VICILIA Y OUTCOME FAVORABLE -Día 1 (n=64) OR n/a S7, E100, VP100, VPN39 -Día 2 (n=68) n/a S 36, E100, VPP100, VPN 46 -Día 3 antes de recalentamiento(n=68) OR n/a S 51 E100, VPP100, VPN 51 -Día 3 después de recalentamiento(n=68) OR 5,2 (1,3 a 20) S 70, E90, VPP94, VPN 57 * OR ajustado para grado de encefalopatía, Apgar a los 5 minutos, uso de antiepilépticos o sedantes y horas de vida al inicio del tratamiento con hipotermia) Conclusiones a destacar: el valor predictivo positivo de 100% para el outcome señalado a partir de las 48 horas de vida de un aEEG con un patrón de base alterado en un recién nacido tratado con hipotermia es similar a lo publicado por Thoresen y Hallberg (aunque los periodos de seguimiento son diferentes entre las tres cohortes). En las 2 primeras los VPP de las primeras horas son ostensiblemente más bajos que los presentados aquí quizás debido a diferencias poblacionales o a diferencias en los outcomes medidos. La aparición de ciclos sueño vigilia por otro lado durante los 3 primeros días se asocia también de manera inequívoca a buen pronóstico	Limitaciones: -Análisis retrospectivo -Inicio tardío de registro con aEEG (media 11 horas) Los autores lo justifican por la necesidad de un técnico para iniciar el aparato lo que no es posible las 24 horas del día -No aparecen ninguno de los outcomes primarios votados por el grupo como claves -Por qué no se puede calcular el OR (n/a) para la aparición de ciclos sueño vigilia los primeros tres días de vida antes del recalentamiento? Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los desenlaces de muerte, PC, discapacidad grave, muerte o PC, epilepsia Conflictos de intereses: Trabajo financiado por la Pediatric Clinical Research Scholars Award y el Clinical and Translational Science Institute en el Children's Medical Center.

Tabla 12.13. Shany 2006

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico de EEGa a las 3 y 6 horas de vida. No hipotermia					
Cita Shany. Pediatr Neurol. 2006; 35(5) Objetivo: evaluar el valor pronóstico del aEEG precoz en niños con EHI a las 3 y a las 6 horas de vida Diseño: Análisis de historias clínicas retrospectivo o Ámbito Soroka Medical Center Israel Recien nacidos entre mayo 1996 y diciembre 1999.	CI (definición EHI): Definición de EHI: -Insulto periparto no explicado por infección o anomalía del SNC. -Evidencia de isquemia en otro órgano diferente del SNC -Existencia de alguno de los siguientes: pH arteria umb<7 , reanimación en sala de partos más de 10 minutos o Apgar <5 a los 5 minutos. Monitorizados en las primeras 6 horas de vida con aEEG CFM 5330 Lectromed Devices. Monocanal P3 Y P4 CE: malformaciones congénitas o cromosomopatías N: revisión de 55 historias de RN, en 41 existen datos de aEEG las primeras 6 horas de vida. -2 rechazan participar en estudio -8 fallecen en periodo neonatal inmediato (luego muestra final es 31 pacientes que aceptan entrar en estudio + 3 fallecidos en periodo neonatal=39) Características 16EHI grado 1 (41,03%), 14 EHI grado 2 (35,9%), 9 EHI grado 3 (23,08%)	Prueba – Estrategia evaluada: EEG integrado por amplitud A-Clasificación según patrones (Hellstrom Westas) ANÓMALO: Brote supresión: trazado de base discontinuo alternando periodos de inactividad con otros de amplitud mayor NORMAL:: Discontinuo voltaje normal: trazado discontinuo donde el voltaje es predominantemente >5uV; <u>Continuo voltaje normal:</u> actividad continua con volate en torno a 10-25uV B-Clasificación según voltaje (al Naqeeb) : <u>Voltaje normal:</u> borde inferior por encima de 5uV, borde superior por encima de 10uV; <u>voltaje anómalo:</u> borde inferior por debajo de 5uV, superior por encima de 10uV. <u>Voltaje bajo</u> (trazado anormal) borde inferior por debajo de 5uV, borde superior por debajo de 10uV, Evaluación -neurológica: realizado por pediatra y fisioterapeuta según manual de Amiel Tison y Gosselin - desarrollo: Escala de Bayley segunda edición para menores de 42 meses; Test de Leiter R en niños de más de 42 meses. "Outcome adverso en desarrollo": puntuación de 79 o menor "Outcome neurológico adverso": muerte o alteración grave en evaluación neurológica Ppre: Muerte: 8/39 = 20,51% Discapacidad grave (Bayley <80 o equivalente): 3/39=7,69% PC grave 1/39=2,56% Muerte o discapacidad grave 12/39=30,77%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (investigadores independientes valoran EEG y seguimiento neurológico) Análisis correcto: En la muestra se incluyen poblaciones muy diferentes, incluyendo hijos de una población de habla árabe y hábito de vida semi-nómada. Para corregir el efecto de educación materna en los tests de desarrollo los autores añaden 15 puntos de estos tests a los hijos de madres con menos de 8 años de educación escolar. De esta forma intentan homogeneizar las muestras.	Pérdidas: Se incluyen 39 pacientes de 41, luego pérdidas son 4,87% Criterio 1: MUERTE NEONATAL o PARÁLISIS CEREBRAL GRAVE EEG ANÓMALO 6 horas de vida (IC 95%) PATRÓN DE BASEVP9, VN26, FP4, FN 0 S 100% (70,1% a 100%) E 86,7% (70,3 a 94,7%) CPP 7,5 (3,1 a 18,68) CPN ¿ VPP 69,2% VPN 100% Exactitud 89,7% VOLTAJE VP5, VN28, FP2, FN 4 S 55,6% (26,7% a 81,1%) E 93,3% (78,7 a 94,7%) CPP 8,33 (1,93 a 35,92) CPN 0,48 (0,22 a 1,01) VPP 71,4% VPN 87,5% Exactitud 84,6% EEG ANÓMALO 3 horas de vida (IC 95%) PATRÓN DE BASE VP8, VN17, FP9, FN 1 S 88,9% (56,5% a 98%) E 65,4% (46,2 a 80,6%) CPP 2,57 (1,44 a 4,57) CPN 0,17 (0,03 a 1,11) VPP 47,1% VPN 94,4% Exactitud 71,4% VOLTAJEVP4, VN22, FP4, FN 5 S 44,4% (18,9% a 73,3%) E 84,6% (66,5 a 93,9%) CPP 2,89 (0,91 a 9,22) CPN 0,66 (0,34 a 1,26) VPP 50% VPN 81,5% Exactitud 74,3% Criterio 2: ALTERACIÓN GRAVE EN DESARROLLO EEG ANÓMALO 6 horas de vida (IC 95%) PATRÓN DE BASE VP0, VN21, FP4, FN 3 S 0 E 84% VPN 87,5% VOLTAJE VP0, VN23, FP2, FN 3 S 0, E 92%, VPN 88,5% Mueren 8 niños (no datos) y en 3 más no hay datos por falta de cooperación (luego sólo hay datos de 39-11= 28 niños) Esto no coincide con tabla de autores	Limitaciones: -Retrospectivo (análisis de historias) -Población no homogénea incluyendo población de hábito seminómada, con dificultad de evaluación con pruebas de desarrollo estándar Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia Conflictos de intereses: No Beca de la Fundación Goldman

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de este artículo en la revista Clínica y Estadística

Tabla 12.14. Sarkar 2008

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico de aEEG primeras 6 horas de vida					
Cita Sarkar. J Perinatol. 2008; 28(2) Objetivo: evaluar el valor pronóstico del aEEG precoz en niños con moderada o grave Diseño: Análisis de datos recogidos de manera prospectiva en niños con EHI moderada o grave candidatos a tratamiento con hipotermia Ámbito Division of Neonatal Medicine Michigan Recien nacidos entre enero 2004 y junio 2007	CI (definición EHI): Definición de EHI: -Insulto periparto -Apgar menor o igual a 5 a los 10 minutos; necesidad de reanimación a los 10 minutos tras nacimiento: pH umbilical o tras nacimiento menor o igual a 7 con EB >16 durante la primera hora de vida. - Monitorizados al menos 20 minutos con aEEG de CFM 6000, Olympic Medical Seattle. -Clasificación de EHI según criterios de modificados de Sarnat al ingreso en UGNI -Tratamiento con hipotermia si: aEEG alterado + clínica de EHI 2-3 + evidencia de evento hipóxico periparto y edad gestacional igual o mayor a 36 semanas CE: malformaciones congénitas, microcefalia o retraso de crecimiento intrauterino grave. N: revisión de 54 casos Características n=54 34 niños reciben hipotermia selectiva 12 niños reciben hipotermia corporal total 8 no reciben hipotermia	Prueba – Estrategia evaluada EEG integrado por amplitud y RM A-Clasificación según patrones (Hellstrom Westas) ANÓMALO: <u>Brote supresión:</u> trazado de base discontinuo alternando periodos de inactividad con otros de amplitud mayor NORMAL: <u>Discontinuo voltaje normal:</u> trazado discontinuo donde el voltaje es predominantemente >5uV; <u>Continuo voltaje normal:</u> actividad continua con volate en torno a 10-25uV B-Clasificación según voltaje (al Naqeeb) : <u>Voltaje normal:</u> borde inferior por encima de 5uV, borde superior por encima de 10uV; <u>voltaje anómalo:</u> borde inferior por debajo de 5uV, superior por encima de 10uV. <u>Voltaje bajo</u> (trazado anormal) borde inferior por debajo de 5uV, borde superior por debajo de 10uV, Evaluación -Outcome adverso definido como combinación de: -Muerte relacionada con EHI durante la primera semana de vida -alteración en RM realizada más allá de la semana de vida (PLIC, GGBB, Córtex) Ppre: Muerte:4/46 (8,7%) Alteración en RM:27/42 (64%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI (investigadores independientes valoran EEG y RMN) Análisis correcto: No se separa la capacidad predictiva del aEEG para muerte y alteración de la RMN (tampoco hay datos crudos que permitan hacer el cálculo)	Pérdidas: Se incluyen 46 de 54 (pérdidas de 14,8%) Criterio 1: MUERTE NEONATAL ò ALTERACIÓN EN LA RM REALIZADA LA PRIMERA SEMANA DE VIDA EEG ANÓMALO DEFINIDO COMO VOLTAJE BAJO (IC 95%) VP17, VN11, FP4, FN 14 S 54,8% (37,8% a 70,8%) E 73,3% (48 a 89,1%) CPP 2,06 (0,84 a 5,05) CPN 0,62 (0,39 a 0,98) VPP 81% VPN 44% Exactitud 60,9% Criterio 2: Muerte neonatal EEG ANÓMALO DEFINIDO COMO VOLTAJE BAJO (IC 95%) VP 3, VN24, FP18, FN1 S 75% E 57% VPP 14% VPN 96%	Limitaciones: -Sólo analiza desenlaces a corto plazo (no aparece ninguno de los votados por el grupo salvo la mortalidad neonatal) -Diferentes valores predictivos (mucho más bajos) que otros estudios. Destaca que la población tiene una mortalidad muy baja (niños menos graves?) Los autores concluyen que debido a los bajos valores predictivos negativos no se debe considerar el aEEG como criterio de inclusión a la hora de decidir si un paciente debe recibir tratamiento con hipotermia o no Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte a los 2 años, PC, discapacidad grave, muerte o discapacidad grave -El desenlace de la alteración en la RMN podría ser un surrogado de discapacidad grave pero faltan los datos a largo plazo Conflictos de intereses: No

Tabla 12.15. Spitzmiller 2007

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; I2, Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba dinóstica o estrategia predictiva:					
Cita Spitzmiller. J Child Neurol. 2007; 22(9) Objetivo: Evaluación de la capacidad predictiva del aEEG en recién nacidos con asfixia Tipos de estudio: 8 estudios observacionales Eken 1995 Toet 1999 Ter Horst 2004 Hellstrom Westas 1995 Al Naqeeb 1999 Thornberg Van Rooij 2005 Shalak Ámbito (Lugar; Período): Febrero 1996 a 2005	Búsquedas (recursos-bases de datos; fecha): Realizada en Pubmed y Medline limitada a estudios y ensayos clínicos realizados en humanos. Años 1966 a 2005 Artículos identificados por título, rastreo posterior de referencias bibliográficas CI: RNT con EHI (criterios de Sarnat) monitorizados con aEEG con anomalías en la evaluación neurológica al ingreso, al alta o en el seguimiento CE: prematuridad, sangrados intracraneales, EEG convencional, no seguimiento N/n (estudios/pacientes): Total 529 RN (sólo dejamos niños con EHI) Eken 31 Toet 73 Ter Horst 39 Hellstrom Westas 82, AL Naqeeb 56 Thornberg 38, Van Rooij 160, Shalak 50 Características (Edad; sexo; intervenciones): No especificada edad o sexo. Intervención es La realización de un aEEG	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): 1.aEEG Clasificación según patrones: continuo: actividad con voltaje 10 a 25 mcv; discontinuo: actividad predominantemente > 5 mcv; brote supresión: discontinuo con períodos de baja act. cortical (<5 mcv) con ráfagas de > amplitud; continuo bajo voltaje alrededor o - de 5 mcv; trazado plano/ isoelectrico principalmente <5 mcv; act. epileptiforme: aislada o eventos repetitivos. 2. Seguimiento neurológico Escala de Griffiths (anómalo si menos de 85) o Denver para evaluación de neurodesarrollo. Parálisis Cerebral definida según criterios de Hagberg Ppre: No se puede calcular con los datos del artículo	<u>Diseño a priori:</u> No sé <u>Extracción de datos duplicada:</u> No <u>Búsqueda completa:</u> no (sólo medline y Pubmed) <u>No restricción por idioma o tipo publicación:</u> no especificado <u>Lista de estudios incluidos-excluidos:</u> no hay lista de excluidos (si el número total y las razones de exclusión) <u>Evaluación de la calidad de estudios incluidos:</u> valoran cegamiento al interpretar aEEG, seguimiento neurológico, momento de colocación del aEEG y definición de desenlace adverso: se mezclan por tanto criterios clínicos con otros de calidad metodológica. No especificados para cada artículo <u>Consideración de la calidad:</u> no sé <u>Combinación resultados adecuada</u> (control de heterogeneidad): No (diferentes momentos de realización de aEEG, diferentes seguimientos entre los estudios que engloban desde el alta en UCIN hasta 18 meses y que se unen todos en outcome adverso) <u>Valoración sesgo de publicación:</u> no sé <u>Consideración de conflictos de intereses:</u> No especificado	Criterio 1: MUERTE NEONATAL O DISCAPACIDAD SEVERA O MODERADA EEGa SEVERO (IC 95%) VP 187, VN 201, FP 28, FN 17 S 91% (87% a 95%) E 88% (84 a 92%) CPP 10,1 (5,5 a 18) CPN 0,09 (0,06 a 15) VPP 86,9% VPN 92,2% Exactitud 91,7%	Limitaciones: -criterios de inclusión no bien definidos -Heterogenicidad de la medida del resultado : EEGa medidos a diferentes horas de vida en los diferentes estudios para combinarlos en un valor global que no sabemos a qué horas de vida corresponde (primeras 12 horas? Primer día?) -Heterogenicidad del EEGa (se compara el EEGa normal versus EEGa severamente anormal pero no está bien definido qué aprtones se incluyen en cada grupo) -No queda clara la definición de discapacidad moderada o severa (parece que es parálisis cerebral o alteración en neurodesarrollo según las escalas citadas pero se incluye en el metaanálisis un artículo con seguimiento sólo 5 días post alta de UCIN) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral, parálisis cerebral grave y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. Conflictos de intereses: No constan.

Tabla 12.16. Thoresen 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: valor pronóstico del aEEG y los ciclos sueños vigilia niños tratados y no tratados con hipotermia					
Cita Thoresen. Pediatrics. 2010; 126(1) Objetivo: 1.comparar el valor predictivo del aEEG en diferentes momentos de vida en niños con asfixia tratados y no tratados con hipotermia Diseño: RCT de tratamiento con hipotermia en niños con EHI (permiso para analizar por separados los niños metidos en RCT de hipotermia en este centro) Retrospectivo 10 años de reclutamiento 1998-2008 Ámbito Niños con EHI referidos a UCINs nivel III con el DX de EHI en Bristol (UK) Desde 1998	CI (definición EHI): Según criterios de entrada del Cool Cap trial :Gluckman 2005: Apgar < 5 a los 10' Ventilación >10' pH <7 DB >16 cordón o arterial o venosa en 1ª hora de vida + EHI moderada/grave + aEEG moderada o gravemente alterado (Criterio Voltaje) o con crisis convulsivas. No especifica test de evaluación de EHI significativa . se supone como en Cool cap (Sarnat) CE: no especificados (se suponen los mismos que en Coolcap trial) N= 74 -31 en NT -43 EN HT (23 con corporal, 20 con Cool cap) Características: Grupo NT –HT similar para severidad de EHI, crisis y tratamiento anticonvulsivo Prob pre prueba: -Mortalidad 32% NT (10 de 31) hipotermia 23% (10/43) -Pronóstico adverso a los 18 meses del 40% en HT (17/43)vs 65% en NT (20/31)	Prueba – Estrategia evaluada: aEEG en niños tratados y no tratados con hipotermia. Electrodo de aguja en P3 P4. 27 niños con Electrode sin aEEG simultáneo. 47 niños con Olympic -Se evalúa aEEG tanto según criterios de <i>voltaje</i> como por clasificación de <i>patrones</i>. (Voltaje: normal, Moderadamente DNV o BS o severamente alterado; <i>patrones</i> DNV se define como normal y BS como anormal) -aEEG evaluado por 2 expertos ciegos Análisis retrospectivo por dos evaluadores ciegos. Se describe actividad de base, crisis y ciclos VS= al menos dos cambios de estado en un periodo de 6 horas -Outcome primario es muerte o discapacidad a los 18 meses. Se definen igual que en ensayo Cool-cap: Resultado combinado: “<i>muerte o discapacidad en neurodesarrollo</i>” definida por una de las siguientes: -“MDI <70 por Bayley II” -“GMC nivel 3-5” -“Ausencia de visión eficaz” Criterios de evaluación (tiempo): A los 11 y 18 mese mediante Bayley II. Por psicólogo o fisioterapeuta entrenados en la evaluación y ciegos para el tratamient	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI (aunque el aEEG se utiliza como criterio de entrada de tratamiento con hipotermia) Análisis correcto: SI. Consentimiento informado explícito paterno para uso de los datos	Pérdidas no descritas. 1.Valor predictivo aEEG anormal para predecir muerte o discapacidad grave (según patrón de base) -6 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP17 VN 16 FP10 FN 0 S 100% (81,% a 100%) E 61,5% (42,5 a 77,6%) CPP 2,6(1,6 a 4,23) CPN 0 VPP 63% VPN 100 % Exactitud 76,7% NORMOTERMIA (IC95%)VP16 VN 8 FP3 FN 4 S 80% (58,4,% a 91,9%) E 72,7% (43,4 a 90,3,1%) CPP 2,93 (1,09 a 7,89) CPN 0,28 (0,11 a 0,69) VPP 82,4% VPN 66,7 % Exactitud 77,4% -24 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP16 VN 19 FP7 FN 1 S 94,1% (73% a 99%) E 73,1% (53,9 a 86,3%) CPP 3,5(1,84 a 6,66) CPN 0,08 (0,01 a 0,55) VPP 69,6% VPN 95 % Exactitud 81,5% NORMOTERMIA (IC95%) Falta un paciente, solo hay 30 (sacado de figura 3) VP16 VN 11 FP0 FN 3 S 84,2% (62,4,% a 94,5%) E 100% (72,2 a 100%) CPP? CPN 0,16 (0,06 a 0,45) VPP 100% VPN 76,9 % Exactitud 89,7% -48 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP14 VN 26 FP0 FN 3 S 82,4% (59% a 93,8%) E 100% (87,1 a 100%) CPP ? CPN 0,06 (0,19 a 0,49) VPP 100% VPN 89,7 % Exactitud 93% NORMOTERMIA (IC95%) Falta un paciente, solo hay 30 (sacado de figura 3) VP13 VN 11 FP0 FN 6S 68,4% (46% a 86,4%) E 100% (74,1 a 100%) CPP? CPN 0,32 (0,16 a 0,61) VPP 100% VPN 64,7 % Exactitud 80% -72 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP12 VN 26 FP0 FN 5 S 70,6% (46,9% a 86,7%) E 100% (87,1 a 100%) CPP ? CPN 0,29 (0,14 a 0,61) VPP 100% VPN 83,9 % Exactitud 88,4% -72 horas de vidaHIPOTERMIA (IC95%)VP12 VN 26 FP0 FN 5S 70,6% (46,9% a 86,7%) E 100% (87,1 a 100%) CPP ? CPN 0,29 (0,14 a 0,61) VPP 100% VPN 83,9 % Exactitud 88,4% NORMOTERMIA (IC95%) Falta un paciente, solo hay 30 (sacado de figura 3)VP13 VN 11 FP0 FN 6S 68,4% (46% a 86,4%) E 100% (74,1 a 100%) CPP? CPN 0,32 (0,16 a 0,61) VPP 100% VPN 64,7 % Exactitud 80% 2.Capacidad predictiva de ausencia ciclos sueño vigilia para muerte o discapacidad grave -24 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP17 VN 11 FP15 FN 0 S 100% (81,6% a 100%) E 42,3% (25,5 a 61,1%) CPP 1,73(1,25 a 2,41) CPN 0 VPP 53,1% VPN	Limitaciones: - No aparece evaluación y capacidad predictiva de EEG “normal “ -Pocos pacientes por grupo (31 en normotermia y 43 en hipotermia) Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia. Se podría analizar por separado muerte o discapacidad grave Conflictos de intereses: Declaran ayuda de Olympic Medical US, MRC UK, SPARK, fundación Laerdal de Noruega y hospital Universitario de Bristol UK.

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
				100 % Exactitud 65,1% NORMOTERMIA (IC95%) Falta un paciente, solo hay 30 (sacado de figura 3)VP19 VN 6 FP5 FN 1 S 95% (76,4% a 99,1%) E 54,5% (28 a 78,7%) CPP2,09 (1,09 a 4,02) CPN 0,09 (0,01 a 0,64) VPP 79,2% VPN 85,7% Exactitud 80,6% -48 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP17 VN 17 FP9 FN 0 S 100% (81,6% a 100%) E 65,4% (46,2 a 80,6%) CPP 2,89 (1,7 a 4,9) CPN 0 VPP 65,4% VPN 100 % Exactitud 79,1% NORMOTERMIA (IC95%) Falta un paciente, solo hay 30 (sacado de figura 3)VP17 VN 7 FP4 FN 3S 85% (64% a 94,8%) E 63,3% (35,4 a 84,8%) CPP2,34 (1,04 a 5,22) CPN 0,24 (0,08 a 0,7) VPP 81% VPN 70 % Exactitud 77,4% -72 horas de vida HIPOTERMIA (IC95%)VP14 VN 23 FP3 FN 3 S 82,4% (59% a 93,8%) E 88,5% (71 a 96%) CPP 7,14 (2,41 a 21,16)CPN 0,20 (0,07 a 0,57) VPP 82,4% VPN 88,5 % Exactitud 86% NORMOTERMIA (IC95%) Falta un paciente, solo hay 30 (sacado de figura 3)VP17 VN 9 FP2 FN 3 S 85% (64% a 94,8%) E 81,8% (51,3 a 94,9%) CPP4,68(1,32 a 16,6) CPN 0,18 (0,06 a 0,53) VPP 89,5% VPN 75 % Exactitud 83,9%	

Tabla 12.17. Eken 1995

Estudio	Muestra	Prueba-	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP, IC95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: aEEG en las primeras 6 horas de vida, pacientes con EHI no tratados con hipotermia					
Cita Eken. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 1995; 73(2) Objetivo: Determinar el valor predictivo de 5 pruebas no invasivas en RN con EHI en las primeras 6 horas de vida : Ecografía cerebral , IR en ACM , aEEG PEV PESS y aEEG . Para determinar que prueba o combinación de pruebas tiene mayor valor para predecir los niños con evolución adversa en el neurodesarrollo Diseño: Cohortes Ámbito Hospital de nivel III. Wilhelmina Children's Hospital Utrecht , Netherlands Desde Enero 1993 a enero 1995 Todos los niños son extramuros . De 68 seleccionaron 34 que se trasladaron inmediatamente tras el nacimiento Dx de EHI según Sarnat (arch 1976)	CI (definición EHI): Al menos 3 de: -signos de asfisia intrauterina(deceleraciones tardías, liquido meconial) -pH de arteria umbilical <7.10 -inicio retrasado de respiraciones espontáneas -Apgar <5 a los 5 min -fallo multiorgánico Se clasificaron según EHI clínica en leve (n=11), moderadas(n=7) y graves (n=16). Criterios de Sarnat N: 34 RN incluidos Características: 34 RNT 37- 42 semanas. Seguimiento a los 3,9 18 y 24 meses de edad. 11/34 EHI leve 7/34 EHI moderada 16/34 EHI grave Causa del exitus: 17 LET por aEEG isoelectrico+ 16 canales EEG pasadas las 24 horas de vida. Otros 6 por PPS,PEV,PEA, o aEEG severamente alterados . Probabilidad preprueba Muerte 17/34=50% Discapacidad grave 1/34 =2,94%	Prueba – Estrategia evaluada: - aEEG: Equipo CFM 4640, Lactromed Devices Ltd.Mono Canal con electrodos biparietales. Normal : CNV/ Anormal: BS, CLV, Plano o con crisis (no define DNV) -Edad media de seguimiento 12 meses. Esacala: Griffith's mental developmental scale y ítems de evaluación de evaluación de Amiel-Tison y Grenier y Towns. DQ <85 en Griffith's se considero anormal . La PCI se clasifico según Hagberg (Acta Paediatrica Scandinavica 1975) -Outcome adverso es muerte o PC o discapacidad grave También se evalúan: - Ecografía (incluido IR) - PESS: realizados con el equipo Nihon Kohden Neuropack IV machine. - PEV: obtenidos con el mismo equipo	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI pero tener en cuenta que incluye EHI leve Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Tener en cuenta que pueden no haberse incluido niños con EHI moderada que no se trasladaron hasta el inicio de las crisis convulsivas o necesidad de VM por inicio de pausas. Tener en cuenta que utiliza el aEEG como criterio único de LET con EEG de 16 canales; y también asociado al resultado de otras pruebas PESS, PEV. La LET se contempla si aEEG inactivo/plano pasadas 24/48 horas. Análisis correcto: SI	A.Valor predictivo del aEEG alterado (n= 31) a las 6 horas para: 1. muerte/discapacidad grave(tiempo medio de evolución 12 meses): VP 15 VN 12 FP3 FN1 S 93,8% (71,7 a 98,9%) E 80%(54,8 a 93%)9 VPP 83,3% , VPN 92,3% Exactitud 87.1% LR+ 4,69 (1,69 a 13) LR- 0,08 (0,01 a 0,53), 2.muerte neonatal: Pendiente calcular VP15, VN13, FP3 y FN0 S100, E 75, VPP 78.9, VPN 100, Exact 87. LR+ 4. LR- 0, PpP 48,4, PPPP 79, PPPN 0,0 3. Discapacidad Grave: Pendiente calcular VP0, VN12, FP 18y FN 1 si fuera necesario E36,7. VPN 91,7	Limitaciones: -Muchos niños con EHI no son trasferidos hasta que inician pausas de apnea o convulsiones pasadas las 6 horas de vida. -<i>Elevada mortalidad con poca tasa de discapacidad (mortalidad en todos por LET)</i> - los niños extramuros con > de 6 horas son excluidos. - El aEEG es criterio de LET sólo o asociado a otras pruebas -El seguimiento medio es de 12 meses, entre 9-18 . -17 niños fallecen por limitación del esfuerzo terapéutico (indicada si aEEG inactivo más de 24 horas) lo que puede condicionar los valores predictivos de muerte del aEEG (MUY IMPORTANTE) Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años , parálisis cerebral leve/ grave y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. -No aparece evaluación y capacidad predictiva de EEG "normal " Conflictos de intereses: Declaran solo ayuda mediante un grant de los fondos "princesa Beatriz".

Tabla 12.18. Hellstrom Westas 1995

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, (IC 95%))	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del aEEG en las primeras 6 horas de vida Rn con asfisia no tratados con hipotermia					
Cita: Hellstrom Westas. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 1995; 72(1) Objetivo: estudiar correlación del curso evolutivo del aEEG en niños con EHI grave y valor pronóstico en las primeras 72 horas de vida. Diseño: Cohortes Ámbito: Desde 1 de enero 1987 a diciembre 1991 Hospital de Lund, Suecia	CI (definición EHI): RN con asfisia definida según los siguientes criterios: Signos de distrés fetal (anomalías en registro cardiotocográfico, líquido amniótico meconial, pH sangre de cordón bajo) junto con Apgar a los 5 minutos <5 y necesidad de reanimación Monitorizados con aEEG CE: no especificados N= 82 con asfisia, 47 monitorizados con aEEG en los que se tiene aEEG de manera continuada las primeras 24 horas de vida (inicialmente eran 39, en 4 no se realiza aEEG, en 4 el registro dura menos de 12 horas, 1 fallece en las primeras 19 horas) Características: RNT 33 de 47 necesitan ventilación mecánica Gradación de EHI según Sarnat y Sarnat: -Grados II y III 24/47 51% -Grado I: 5/47 10,64% -Grado 0: 9/47 19,15% -No valorable por sedación: 9 /47 19,15%	Prueba - Estrategia evaluada: aEEG -Equipo: LECTROMED, CFM 4640. Biparietal -Clasificación según patrón de fondo dividida en: continuo de voltaje normal, bote supresión, continuo de bajo voltaje (inferior a 5uV) plano y presencia de crisis eléctricas en las primeras 6 horas de vida. El aEEG continuo se consideró como "normal" y el resto como "anómalos" -Outcome primario: Evolución neurológica clasificada como "normal", "secuelas neurológicas" (PC de cualquier grado o retraso psicomotor que necesita entrenamiento especial) o "muerte" - Criterios de evaluación -Seguimiento: al menos 12-18 meses, en niños sin encefalopatía o con EHI grado I seguimiento sólo de unos meses. Ppre: Muerte 9/47=19,15% Secuelas neurológicas 10/47 =21,27% Muerte o secuelas neurológicas 19/47 = 40,40%	Prueba o estrategia bien definida: Criterio evaluación válido: SI aunque no se especifica bien cómo se hace el seguimiento en los niños con secuelas neurológicas ni los criterios de PC o las escalas de evaluación psicomotora) Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis correcto: SI pero es difícil saber como han realizado la división a las diferentes horas, y que pacientes han incluido en el corte por lo que no se pueden calcular mas valores que los ofrecidos por ellos	Perdidas: no descritas 1.Capacidad predictiva de muerte o discapacidad grave del aEEG anómalo primeras 6 horas de vida (IC 95%) VP18 VN 25 FP3 FN 1 S 94,7%(75,4% a 99,1%) E 89,3% (72,8 a 96,3%) CPP 8,84 (3,02 a 25,89) CPN 0,06 (0,01 a 0,4) VPP 85,7% VPN 96,2 % Exactitud 91,5% *Nota: se analiza también valor predictivo a las 3 horas de vida con eficacia menor (74%) que a las 6 horas 2.Capacidad predictiva de muerte del aEEG anómalo primeras 6 horas de vida VP9, VN26, fp12, FN0 3. Capacidad predictiva de PCI del aEEG anómalo primeras 6 horas de vida VP9, VN26, fp12, FN0	Limitaciones: -Tamaño muestral pequeño, pocos niños con EHI grado II y III (24) -Pérdidas no señaladas (retrospectivo?) -Clasificación empleada no claramente de voltaje ni patrones. Registro realizado sin EEG a tiempo real. -Poca discriminación de gravedad en desenlace primario (PCI leve/grave retraso psicomotor leve/grave) Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia. Tampoco se separa entre diferentes grados de PC. Conflictos de intereses: Financiado por becas de Consejo de Investigación de Suecia, Universidad Médica de Lund, Fundación Kock, y la fundación Josefa and Linnea Carlsson

Tabla 12.19. Ter Horst 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del aEEG en las primeras 72 horas de vida en Rn con asfixia grave no tratados con hipotermia					
Cita: Ter Horst. Pediatr Res. 2004; 55(6) Objetivo: estudiar correlación del curso evolutivo del aEEG en niños con EHI grave y valor pronóstico en las primeras 72 horas de vida. Diseño: Cohortes retrospectivo Ámbito: Desde octubre 1998 a febrero 2001 Hospital de niños Beatrix en Groningen, Países bajos, con Dx de asfixia severa no tratados con hipotermia	CI (definición EHI): RN ingresados el primer día de vida por Asfixia grave cumpliendo al menos una de: 1. signos de distrés fetal: deceleraciones tardías o líquido amniótico meconial. 2. pH umbilical o capilar en los primeros 30' de vida <7. 3. inicio de respiración espontánea retrasada con necesidad de Ventilación a los 5 minutos. 4. signos de fallo multiorgánico. Graduación por Sarnat y Sarnat a las 24 horas de vida CE: RN con malformaciones congénitas mayores y cromosomopatías. N= 30 en los que se tiene aEEG de manera continuada las primeras 24 horas de vida (inicialmente eran 39, en 4 no se realiza aEEG, en 4 el registro dura menos de 12 horas, 1 fallece en las primeras 19 horas) Características: RNT 37-42 semanas Solo 3 de los 30 nacieron intramuros. 23 tuvieron crisis clínicas; (76%) en 17 antes de iniciar el registro aEEG, todas se trataron con Fb. Durante el registro 11 tuvieron crisis clínicas 6 de los cuales todavía habían recibido tto anticonvulsivo. 8 fallecieron en periodo neonatal Gradación de EHI: Sarnat I: 4/30=13,3% Sarnat II: 18/30=60% Sarnat III: 5/30=16,67% 3 no valorado grado de EHI por sedación	Prueba - Estrategia evaluada: aEEG - Equipo: Ictomed. Electrodo bipolar. Impedancia <5 kΩ. - Clasificación según Reconocimiento de patrones (Toet): CNV-S, CNV,DNV,BS,FT. La actividad comicial se clasifico como: 1. Actividad epiléptica AE (< 1 crisis/hora) 2. Status(SE) patrón en cepillo. CNV se clasifico como normal.DNV como levemente alterado. El resto como gravemente alterado. Todos los registros se evaluaron por 3 investigadores ciegos para la evolución neurológica. El acuerdo interobservadores, alcanzó el 88%. 27 niños EEG de 20 electrodos entre las 12-24 horas, simultaneo con aEEG y evaluado por neurofisiólogo expeto en EEG neonatal. Clasificados como: normal, discontinuo, BS, LV y isoelectrico. Tb DX de crisis -Outcome primario: Evolución neurológica a los 24 meses - Criterios de evaluación Seguimiento a los 2 años en consulta externa utilizando los criterios de Touwen. Evaluación pediátrica y neonatal por pediatras ciegos para el aEEG. Se clasificaron como: 1. Normal. 2. Severamente afectados: retraso mental o motor severos, espasmos infantiles, o PCI según criterio de Hagberg 1975. 3. Afectación leve. Alteraciones motoras groseras diferentes de PC, problemas de coordinación epilepsia o déficits auditivos Ppre: Muerte 8/30=26,67% Discapacidad grave 3/30=10% Muerte o discapacidad grave 11/30=36.67%	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis correcto: SI pero es difícil saber como han realizado la división a las diferentes horas, y que pacientes han incluido en el corte por lo que no se pueden calcular mas valores que los ofrecidos por ellos	Pacientes incluidos: de 39 niños que cumplían criterios de asfixia se excluyeron 4 por no tener realizado aEEG, otros cuatro por tener sólo 12 horas de monitorización y uno mas por fallecer a la 19 horas de vida por fallo cardiaco grave. Luego pérdidas en reclutamiento serían 9/39=23% Pérdidas de seguimiento: no señaladas (se detallan las causas) 1.Capacidad predictiva de aEEG gravemente alterado de muerte o discapacidad grave (IC 95%) 6 horas VP6 VN 10 FP6 FN 0 S 100% (61,1% a 100%) E 62,5% (38,6 a 81,5%) CPP 2,67 (1,42 a 5,02) CPN 0 VPP 50% VPN 100 % Exactitud 72,7% 24 horas VP11 VN 18 FP1 FN 0 S 100% (74,1% a 100%) E 94,7% (75,4 a 99,1%) CPP 19 (2,82 a 128) CPN 0 VPP 91,7% VPN 100 % Exactitud 96,7% 36 horas VP10 VN 15 FP0 FN 1 S 90,9% (62,3% a 98,4%) E 100% (79,6 a 100%) CPP ? CPN 0,09(0,01 a 0,59)VPP 100% VPN 93,8 % Exactitud 96,2% 48 horas VP9 VN 6 FP0 FN 1 S 90% (59,6% a 98,2%) E 100% (61 a 100%) CPP ? CPN 0,1 (0,02 a 0,64)VPP 100% VPN 85,7 % Exactitud 93,8% 72 horasVP7 VN 3 FP1 FN 0 S 100% (64,6% a 100%) E 75% (30,1 a 95,4%) CPP 4(0,73 a 21,84) CPN 0 VPP 87,5%VPN 100 % Exactitud 90,9% 2. Capacidad predictiva de muerte aEEG alterado 6 horas VP5,VN10, FP7,FN0 24 horas VP8, VN18,FP4,FN0;48horasVP6,VN7,FP3,FN1 72horas:VP4,VN4,FP3,FN0 3.Capacidad predictiva de discapacidad grave de aEEG alterado.6 horas VP1, VN10,FP11, FN0; 24 horas VP3,VN18,FP9, FN0 48 horas VP3,VN7,FP7,FN0 72 horas VP3,VN4,FP4,FN0	Limitaciones: -Tamaño muestral pequeño -Análisis retrospectivo -Alto porcentaje de pérdidas Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años (un niño fallece a 8 meses pero no todos son seguidos hasta los 2 años), parálisis cerebral leve y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. -Alto porcentaje de crisis clínicas entre los niños incluidos -No aparece evaluación y capacidad predictiva de EEG "normal". Señala una correlación del 83% con la clasificación del patrón de base en aEEG.entre elas 12-48 horas de vida. Conflictos de intereses: Declaran No conflicto de interesesSubvencionado por el programa de investigación en neurociencia de Groningen Países bajos

Tabla 12.20. Takenouchi 2011

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico de la recuperación de la recuperación de los ciclos VS en niños tratados con hipotermia en primeras 144 horas vida					
Cita Takenouchi. J Pediatr. 2011;159(2) Objetivo: determinar si la hipotermia condiciona la aparición de los ciclos VS en los RN con EHI significativa y su valor pronóstico en los niños tratados con hipotermia selectiva Diseño: Cohortes Retrospectivo N=29 Ámbito Hospital presbiteriano de NY. USA. Junio 2006 a Octubre 2008.	CI (definición EHI): -Niños con asfixia tratados con hipotermia Col Cap : Criterios de inclusión de Gluckman 2005 Apgar ≤5 a los 10' Ventilación >10' pH <7 DB ≥16 cordón o arterial o venosa en 1ª hora de vida CE: 2 de 31 no se incluyeron en estudio por no ser evaluables por afectación muy severa. En realidad son considerados como pérdidas en seguimiento (2/31= 6,5%) N: 29 RN incluidos Características: 31 RNT >37 s. Estudio N=29 Seguidos ≥ 18 meses -15 EHI severa 51,72% -14 moderada 48,27%	Prueba – Estrategia evaluada: aEEG (.Voltaje) y presencia o ausencia de ciclos sueños vigilia. Se emplea <i>monitor CFM 6000</i>: aEEG+ EEG monocal Electrodo <i>Frontotemporales</i> antes, durante y 3-5 días tras hipotermia (todos valoración de 96,120 y 144 hdv : al menos hasta 6º día de vida) -aEEG valorado por Voltaje: patrón normal, moderadamente alterado o severamente alterado). Normal>5/>10uV Moderadamente alterado <5/>10uV Severamente alterado <5/<10uV **Trazados DNV y BS se definen como moderadamente alterados -“<i>Ciclo sueño vigilia</i>”: alternancia de periodos de vigilia o sueño activo y de sueño tranquilo por lo menos con dos cambios de estado durante 6 horas. -Análisis retrospectivo por dos evaluadores ciegos. Asumen que una vez adquiridos los ciclos, no se pierden) -Outcome primario es muerte o discapacidad grave a los 18 meses - Criterios de evaluación (tiempo):Seguimiento: realizado por los mismos especialistas: neonatólogo, neurólogo y psicólogo A los 3,6,9,12 y 18 meses <i>Evaluadores ciegos para el resultado de adquisición de ciclos VS. Escala Bayley III para función cognitiva y lenguaje Clasificación:</i> - <i>Evolución normal</i>: MDI ≥85 y deambulación sin ayuda - <i>Evolución anormal</i>: Muerte o discapacidad grave: MDI≤70 o afectación motora severa - <i>Outcome intermedio</i>: MDI>70 con o sin déficit motor. ROP: Muerte discapacidad severa:51,7% Muerte neonatal: 10,3%. Déficit motor severo: 20,6%. Discapacidad severa:37,9%. Deficit cognitivo sin alt motora:26,3 %	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis correcto: SI	Pacientes incluidos: 29 Pérdidas 2/31 por gran afectación e imposible valoración en seguimiento 1.valor predictivo de ausencia de ciclos V/S para predecir muerte o discapacidad grave (IC 95%) 24 horas VP15 VN 1 FP13 FN 0 S 100% (79,6,% a 100%) E 7,1% (1,3 a 31,5%) CPP 1,08 (1,93 a 1,25) CPN 0 VPP 53,6% VPN 100 % Exactitud 55,2% 48 horas VP15 VN 2 FP12 FN 0 S 100% (79,6,% a 100%) E 14,3% (4 a 39,9%) CPP 1,17 (0,94 a 1,44) CPN 0 VPP 55,6% VPN 100 % Exactitud 58,6% 72 horas VP13 VN 7 FP7 FN 2 S 86,7% (62,1,% a 96,3%) E 50% (26,4 a 73,2%) CPP 1,73 (0,99 a 3,04) CPN 0,27(0,07 a 1,04)VPP 65% VPN 77,8 % Exactitud 69% 120 horas VP9 VN 13 FP1 FN 6 S 60% (35,7,% a 80,2%) E 92,9% (68,5 a 98,7%) CPP 8,4 (1,22 a 58,07) CPN 0,43 (0,23 a 0,83)VPP 90% VPN 68,4 % Exactitud 75,9% - Los Autores señalan que la mayor capacidad predictiva para predecir evolución normal (outcome combinado muerte/ discapacidad grave) se encuentra para la adquisición de los ciclos v/S a las 120 horas de vida con S 93%, E 60 % VPP de 68% y VPN del 90%. Al contrario, la no adquisición de ciclos V/S a los 7 días de vida se asocia invariablemente con muerte por lesión cerebral severa o alteración grave del neurodesarrollo	Limitaciones del estudio -2 pérdidas en seguimiento por afectación severa -Tamaño muestral pequeño -Electrodos Fronto temporales (versus P3 P4 de la mayoría de estudios europeos) Diferente registro? Para mantener cool cap. Tª34,5 - Pequeño tamaño de la muestra - Las " fortalezas del estudio " serían el largo tiempo de monitorización y el buen seguimiento realizado - No encuentran correlación TTo antiepiléptico y retraso en adquisición de los ciclos V/S (no aportan datos) Relación directa (importancia/aplicabilidad). -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años (un niño fallece a 8 meses pero no todos son seguidos hasta los 2 años) , parálisis cerebral leve/grave y el outcome combinado muerte o parálisis cerebral. - Para los niños con buena evolución la edad media de aparición de los ciclos v/s es de 72 horas mientras que en la literatura, el tiempo de corte para predecir buena evolución en EHI sin hipotermia es 36 horas Conflictos de intereses: Declaran No conflicto de intereses

Tabla 12.21. Hallberg 2010

Estudio	Muestra	Prueba	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, (IC 95%))	Comentarios
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEGa primeras 6,24,36,48 y 72 horas de vida en recién nacidos tratados con hipotermia					
Cita Hallberg. Acta Paediatr. 2010; 99(4) Objetivo: Estudio valor predictivo del aEEG en niños tratados con hipotermia Diseño: cohortes, revisión de historias Ámbito 2 centros de referencia HPT en Karolinska , Estocolomo. Tiempo:1 Dic 2006 a 31Dic 2007. Hipotermia con Thecoterm no servocontrol ado	CI (definición EHI) .RNT ≥ 36semanas Cumplir todos los criterios del protocolo sueco para tratamiento con hipotermia :A+B A:Apgar ≤5 a los 10min pH<7 en cordón o 60' en muestra arterial o capilar con EB ≤ 16. Necesidad de REA a 10' B: clínica de EHI: Hipotonía o opistótonos Alt nivel conciencia Reflejos primitivos alterados. -Además debe existir registro del aEEG CE: No cumplir A+B N: 23 RN incluidos. 3 con criterios no entraron por "inestabilidad a los 6 h" uno ECMO en UCIP (posible sesgo de inclusión) Características: -RN tratados con hipotermia -22 RNT, 11 un prematuro (36+6) -20/23 tratados con FB con crisis clínicas o eléctricas -2 niños fallecen por limitación del esfuerzo (1 por aEEG alterado, 1 por clínica y actividad eléctrica inactiva) PpreP Muerte o PC: 6/23=26% -Muerte 2/23=8,69% -Parálisis cerebral 4/23=17,39%	Prueba – Estrategia evaluada: Valor predictivo del aEEG realizado en las primeras 72 horas -Monitorizados con aEEG con NERVUS (nicolet USA) datos guardados digitalizados -EEG: registro antes durante hipotermia y en recalentamiento. " 2 evaluadores ciegos Existió Acuerdo en todos los registros -Outcome primario combinado: muerte o discapacidad moderada/grave a los 12 meses. -Para el EEG integrado por amplitud definen según patrones: <u>Continuo voltaje normal</u> (CVN) voltaje máximo entre 10 a 50uV y mínimo entre 5 y 10uV. <u>Discontinuo:</u> Periodos de CVN alternados con periodos intermitentes de voltaje disminuido por encima de 5uV <u>Brote supresión:</u> periodos de muy bajo voltaje (<5uV) sin variabilidad intercalados con otros de mayor voltaje (>25uV) <u>Continuo de Bajo voltaje:</u> trazado continuo con voltaje máximo de 5uV <u>Trazado plano:</u> trazado inactivo con voltaje inferior a 5uV. *Trazados "continuo de voltaje normal "y "discontinuo" se definen como "normales". El resto de trazados son "anormales" Criterios de evaluación (tiempo): -Seguimiento a los 4 y 12 meses--Seguimiento neurológico realizados en consulta de seguimiento externo. No especifica si persona ciega al aEEG. Test :Examen neurológico a neonatal y a 2,6 y 12 meses. 4meses: Alberta Infants Motor Scale (AIMS)por psicoterapeuta -Definen " resultado adverso " como: <i>mortalidad , examen neurológico con espasticidad y AIMS < de percentil 5</i>	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis correcto: SI *no entraron en hipotermia, por falta de estabilización 3 niños muy graves (uno de ellos se traslado a CI para ECMO; quizá esta pudiese eifluir en los resultados???)	Pacientes incluidos: 23 pacientes , una pérdida en el seguimiento pero al año de vida 1. Valor predictivo del aEEG alterado para muerte o discapacidad moderada/ grave a los 12 meses (IC 95%) (muerte,PC/AIMS<P5) -6 horas de vida:VP6, VN5,FP11,FN0 S100% (61ª 100%). E31,1% (14,2 a 55,6%) . VPP 35,3.% VPN 100%. Exactitud 50% LR+ 1,45 (1,05 a 2,02) , LR- 0,0 -Valor a las 24 horas: VP6, VN 13 FP4, FN0 S100 (61 a 100%), E 76,5 (52,7 a 90,4%); VPP 60%, VPN 100%, Exactitud 82,6%, LR+ 4,25 (1,8 a 10), LR- 0,0. -Valor a las 36 horas VP6, VN3,FP3, FN0 S100 (61 A 100%), E 82,4 (59 a 93,8%), VPP 66,7%, VPN100%, Exactitud 87%, LR+ 5,67 (2,03 a 15,82), LR- 0,0, -Valor a las 48 horas: VP4, VN17,FP0, FN1S 80% (37,6 a 96,4%), E 100% (81,6 a 100%), VPP 100% VPN 94,4%, Exactitud 95,5 ; LR+? ; LR- 0,20 (0,03 a 1,15) -Valor a las 72 horas VP2, VN18,FP0, FN3 S 50% (15 a 85%) E100% (82,4 a 100%), VPP 100%, VPN 90% Exactitud 90,9%, IJY LR+?, LR-0,5 (0,19 a 1,33) 2. Valor predictivo del aEEG alterado para Parálisis cerebral (IC 95%) - A las 6 horas: S 100, E 27,8, VPP 23,5. VPN 100. PFP 72,2. PFN 0,0.Exactitud 40,9. IJY 0,3. LR+1,38. LR-0,0. PpP 18,2 PPPP 23,6. PPPN 0,0 VP4, VN5,FP13,FN0 -Valor a las 24 horas: S100. E 68,8. VPP 40, VPN 100, PFP 31,6, PFN 0,0. Exactitud 73,9.IJY 0,7. LR+ 3,17. LR- 0,0. PpP 17,4. PPPP 40. PPPN 0,0 VP4, VN12,FP6,FN0 -Valor a las 36: S 100. E 73,7. VPP 44,4. VPN 100. PFP 26,3. PFN 0,0. Exactitud 78,3. IJY 0,7. LR+ 3,8 LR- 0,0. PpP 17,4. PPPP44,5. PPPN 0,0 - 48 HORAS: S75, E89,5 VPP 60. VPN 94,4. PFP 10,5. PFN 25. Exact 87, OdssRatio 25,5. LR+7,13. LR- 0,28. PpP17,4. PPPP60.PPPN5,6 VP3, VN16,FP2,FN1 -72 horas: S 25. E 89,5. VPP 33,3. VPN 85. PFP 10,5. PFN 75. Exactitud78,3. Odds ratio 2,83. IJY 0,1. LR+2,38. LR-0,84. PpP17,4. PPPP 33,3. PPPN 15. VP1, VN16,FP2,FN3	Limitaciones: -pequeño nº de pacientes -seguimiento corto (12 meses) -No especifica montaje -No cuenta a las 6 horas con un paciente que evoluciona bien con registros normales a las 24 horas pero luego si cuenta como paciente a uno que fallece a las 36 horas . -Gran porcentaje de niños con crisis clínicas o eléctricas Relación directa (importancia/aplicabili d). -No aparecen los outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años. -No distingue PC severa(solo señala que la tiene un niño pero no especifica cual) -Los autores concluyen que: en hipotermia muchos niños tienen evolución normal a pesar de alts persistentes > 24 horas de vida pero su grupo es pequeño para establecer un punto de corte óptimo para un pronóstico precoz (especialmente señalan para LET) -No aparece evaluación y capacidad predictiva de EEG "normal " Conflictos de intereses: No declaran. Financiados por fundaciones se supone sin ánimo de lucro.

Tabla 12.22. Ancora 2011

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, IC95%)	Comentarios
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor pronóstico del EEG a las 6,12 y 24 horas, en RN con EHI tratados con Hipotermia					
Cita. Ancora. Brain Dev. 2011; 35(1) Objetivo: Analizar valor predictivo del aEEG y del NIRS (TOI) en RNT (>37s) en niños tratados con Cool-Cap Diseño: Cohortes Ámbito Hospital San't Orsola de Bolonia. Italia. Tiempo: Julio2007 – Noviembre 2009	CI (definición EHI): RNT con EHI con criterios definidos en Cool cap Trial (Glukman, En Lancet 2005) EHI Clínica II/III de Sarnat. (Arch Neurol 1976) No aclara si el evaluador clínico tiene certificación para el uso de la escala. CE: no tener monitorización aEEG y NIRS simultánea (se excluyeron por este motivo 4 pacientes) N:12 Características RNT >37 semanas . 6 con EHI moderada (II) 4 con EHI severa (III) Todos tratados con FB+Midazolam por crisis convulsivas	Prueba – Estrategia evaluada: -Valor predictivo del aEEG (CFM 5330 Olympic Biomedical) -Para el EEG integrado por amplitud definen patrón (al Naqeeb 1999) El trazado CNV se define como normal Los trazados discontinuos se definen como moderadamente alterados Los trazados CLV Plano/inactivo se definen como trazados muy alterados. No queda claro cómo se define patrón de brote supresión? Para al Naqeeb era un trazado alterado -Outcome primario es muerte o parálisis cerebral o cociente global < 88.7 a los 18 meses en escala de D mental de Griffiths'. Evaluación realizada en todos los niños por el mismo psicólogo en presencia de los padres (se le supone ciego) Criterios de evaluación (tiempo): En 9 niños evaluación a los 17.3 (6.3) meses 1 niño con resultado normal seguido sólo hasta los 6 meses Muertos 2 niños uno a los 10 días y otro a los 21 meses los dos con EHI severa Muerte PC: clasificada según Hagberg (Acta Paediatr 1996) Alt mental GC< 88,7 en Griffiths' Ppremuerte/PC/GC<88:4/12; 33% -Muerte neonatal:1/12; 8,33% -Muerte en los dos primeros años de vida: 2/12; 16,66% -parálisis cerebral:3/12; 25% -Muerte o parálisis cerebral:4/12; 33'	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI En el estudi existe un sesgo pero a priori no debería afectar al resultados: se excluyeron del estudio 4 niños con EHI moderada severa que se trataron en este tiempo pero que no pudieron ser monitorizados con NIRS/aEEG por problemas organizativos. Análisis correcto: SI	Pacientes incluidos: 12 Pérdidas en el seguimiento 1/12 a los 6 meses con evolución normal pero que no consideran realmente pérdida y lo cuantifican como normal en el cálculo total con media de seguimiento de +/-18 meses 1.Capacidad de aEEG SEVERAMENTE alterado outcome adverso (muerte/PC/retraso en nuerodesarrollo) - 6 horas de vidaVP4 VN 4 FP4 FN0 : S100% (51 a 100%), E 50%(21,5 a 78,5%); VPP 50% ; VPN 100%; Exactitud 66,7%; CPP 2 (1 a 4) CPN 4 -24 horas de vida VP3 VN 1 FP6 FN2S60% (23,1 a 88,2%), E 14,3% (2,6 a 51,3%); VPP 33,3% ; VPN 33,3%; Exactitud 33,3%; LR+ 0,7 (0,32 a 1,52) LHR – 2,8 (0,41 a 19,23) 2.Capacidad de aEEG alterado para predecir muerte neonatal (aEEG severamente y moderadamente alterado). Si merece la pena puedo calcular estos datos para aEEG alterado sólo quitando los moderadamente alterados - a las 6 y 12 horas (= Resultados) : S100%, E 9,1%; VPP 9,1% ; exactitud66,7% - a las 24 horas: S100%, E 18,2; VPP 10%; VPN 100%; PFP 81%; PFN 0,0%; Exactitud 25%; IJY 0,2; LR+ 1,22; LR- 0,0; PpP8,3; PPPP10,0%; PPPN 0,0%. 3.Capacidad de aEEG alterado para predecir muerte en los dos primeros años de vida (aEEG severamente y moderadamente alterado) - a las 6 y 12 horas : S 100%;E 10%,VPP 18,2; VPN 100%; PFP 90%; PFN 0,0%; Exactitud 25%; LR+ 1,11; LR- 0,00; PpP 16,7; PPPP 18,2; PPPN 0,0 - a las 24 horas: S 100%, E 20%; VPP 20%; VPN 100%; PFP 80%; PFN 0,0%; exactitud 33%; IJY 0,2; LR+ 1,25; LR- 0,00; PpP 16,7; PPPP 20%; PPPN 0,0%. 4.Capacidad del aEEG alterado para predecir PC(aEEG severamente y moderadamente alterado) - A las 6 y 12 horas: S 100%, E 11,2%, VPP 27,3; VPN 100%; PFP 88,9%; PFN 0,0%; Exactitud 33,3%, IJY 0,1 LR+ 1,13; LR- 0,0; PpP25%, PPPP 27,3%; PPPN 0,0% -A las 24 horas: S 100%, E 22,2%; vpp 30%; VPN 100% PFP 77,8%; PFN 0,0%; Exactitud 41,7% LR+ 1,29; LR- 0,0 ; PpP 25%; PPPP 30%, PP	Limitaciones: -Son pocos pacientes y el análisis se hace con aEEG normal vs patológico. (salvo en outcome 1 en el que hemos considerado normal el aEEG moderadamente alterado) (no distingue entre registros severamente alterados o moderadamente alterados = discontinuos, que en la clasificación de patrones se clasificaría como normal -Solo tiene una pérdida pero la ignora al ser evolución normal a los 6 meses y la contabiliza en el cómputo global como normal .; En realidad el no especifica tiempo en el valor predictivo sólo aclara que el tiempo medio de seguimiento fue de 17 meses. - Los estudios con Cool cap por el edema de calota podrían dar peores resgistros pasadas las primeras horas por el edema . No especifica lugar de colocación de los electrodos -Todos los niños presentaron crisis convulsivas y fueron tratados con FB y midazolam (no es exactamente igual a nuestra población) Relación directa -No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia .No distingue entre PC y PC grave. No distingue los niños con discapacidad grave (no da los valores aislados del tests de Griffiths'. Sólo se puede calcular muerte neonatal en los primeros dos años y PC "global" Conflictos de intereses: No se declaran

Pregunta 13:

En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Tabla 13.1. Ancora 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita Ancora. Brain Dev. 2010;32(10) Objetivo: EN RN con EHI los hallazgos del a-EEG durante las primeras 24 horas y los cambios en la espectroscopia de hidrógeno a los 7-10 días y analizar su correlación con la evolución en Diseño: Prospectivo de cohortes Ámbito (Lugar; Período): Un centro único (Bologna). De enero 2004 a septiembre 2005	CI (definición EHI): RN con el diagnóstico de EHI en base a la clasificación de Sarnat con los siguientes criterios: -RNT con EG ≥ 37 semanas -alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal o la monitorización fetal, líquido teñido de meconio necesidad de reanimación al nacimiento - Apgar a los 5 min ≤ 5 y/o pH art umbilical ≤ 7.1 con DB ≥ 12 mmol/L CE: malformaciones congénitas o infecciones congénitas N 32 (6EHI grado II, 4 grado III) Características EG 39.5 ± 1.3 semanas y peso al nacimiento 3150 ± 419g. 24 varones	Prueba – Estrategia evaluada RM convencional evaluada mediante equipo de 1.5T (General Electric) entre os 7-10 días Evaluación a ciegas por dos investigadores, resultado final por consenso. Evaluación de las imágenes basada en el sistema de puntuación previamente descrita por Barkovich (1998) Criterios de evaluación: Seguimiento hasta los 2 años de edad. Evaluación no ciega. Exploración neurológica y escala para evaluar el desarrollo mental de Griffith. Clasificación de la PC en base a los criterios de Hagberg -definición de evolución adversa: muerte neonatal, PC, retraso global del desarrollo, CD menor de 8%, déficit auditivo o déficit cortical visual	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: Escaso tamaño muestral, sólo un RN con EHI grado 3 Comparación independiente: SI, dos examinadores independientes evalúan las RM de forma ciega Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Incluyen 32 RN consecutivos, excluyen a un único paciente que fallece al segundo día sin RM con EHI grado 3 Análisis correcto: SI	Se consideran alteraciones de RM significativas: Alteraciones moderadas o graves de los NGC o ausencia de la normal señal de la PLIC Los 31 RN que sobreviven al periodo neonatal son seguidos hasta los 2 años. Los 3 pacientes con PC tenían un CD < 85 Valor predictivo de la RM para discapacidad moderada-grave (N=31, 17/13/1) VP3 FP1 FN0 VN 27 S 100,0% (43,8% a 100,0%) 96,4% (82,3% a 99,4% VPP 75%, VPN 100%, CPP 28,0 (4,09 a 191,88) Exactitud 96,8%	Limitaciones: -Escaso tamaño muestral, sólo un paciente con EHI grado 3. - La evaluación de la RM convencional no es el objetivo del estudio aunque aportan los datos para su cálculo Relación directa (importancia/aplicabilidad). No se pueden calcular el resto de desenlaces votados por el grupo Conflictos de intereses: No constan

Tabla 13.2. Boichot 2006

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita Boichot. Radiology. 2006;239(3) Objetivo: Evaluar el valor predictivo de las secuencias T1/T2/DWI/espectroscopia para predecir la evolución neurológica en RN con EHI Diseño: Retrospectivo, base de datos Ámbito (Lugar; Período): Un centro único (Dijon). De enero 1997 a junio de 2003	CI: RNT > 37 semanas con antecedente de asfixia perinatal y RM en los primeros 12 días de vida. EHI definida por la presencia de convulsiones según criterios de Sarnat (grado 2 y 3) junto con al menos dos de los siguientes criterios: - alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal o la monitorización fetal, líquido teñido de meconio, - Apgar a los 5 min ≤ 5 y/o pH art umbilical ≤ 7.1 o la necesidad de reanimación al nacimiento - disfunción orgánica CE: consanguinidad, trauma, malformaciones congénitas, infecciones congénitas, cromosomopatía N: 30 Características EG 39.5 ± 1.3 semanas y peso al nacimiento 3150 ± 419g. 24 varones	Prueba – Estrategia evaluada RM convencional evaluada mediante equipo de 1.5T (Siemens) entre los 2-12 días (mediana 6 días). Secuencias axial y sagital T1, axial T2, Axial IR. También DWI y H-MRS (no incluidos en esta tabla) Evaluación a ciegas por dos examinadores que llegan a consenso en caso de desacuerdo en su valoración inicial. Evaluación de las siguientes estructuras: GBT, PLIC, córtex, SB periventricular y subcortical, cuerpo calloso, TE y cerebelo Criterios de evaluación: Seguimiento mínimo hasta los 12 meses. Evaluación neurológica no ciega. Definición de evolución adversa. Muerte o discapacidad grave	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: No, sólo incluyen RN con EHI que convulsionan. Muestra representativa: No, tamaño muestral pequeño, criterio de inclusión no adecuado Comparación independiente: No, evaluación del neurodesarrollo no ciega Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Sesgo de incorporación al incluir sólo aquellos RN con RM Análisis correcto: SI	Valor predictivo de la RM para muerte discapacidad moderada-grave (N=31, 17/13/1) VP13 FP3 FN3 VN 11 S 81,3% (57,0% a 93,4%), E 78,6% (52,4% a 92,4%) VPP 81,3% VPN 78,6% , CPP 3,79 (1,35 a 10,62) CPN 0,24 (0,08 a 0,68) Exactitud 80%	Limitaciones: - Escaso tamaño muestral, criterio de inclusión RN con EHI que convulsionan Relación directa (importancia/aplicabilidad). No se pueden calcular el resto de desenlaces votados por el grupo Conflictos de intereses: NR Calidad muy baja

Tabla 13.3. Shankaran 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita Shankaran. N Engl J Med. 2012;31(366) Objetivo: Valor pronóstico de la RM en niños tratados y no tratados con hipotermia. Patrón de lesión cerebral en niños con o sin hipotermia Tipos de estudio: RCT (hipotermia y normotermia) Análisis de las RM realizadas a los pacientes Ámbito VER RCT de SHANKARAN 2005 (15 centros) Julio 2000 a Mayo 2003	CI (definición EHI): Ver Estudio Shankaran 2005 CE: Los de Shankaran 2005 N: 208 inicial En 136 de ellos se obtiene RM cerebral (65%) que son los que se incluyen para este subanálisis Características Media de adquisición de RM 15 días (SD 12 días) Características de la población: Ver Shankaran 2005-	Prueba – Estrategia evaluada RM cerebral Realización a las 44 semanas de edad postmenstrual o cuando clínicamente posible. Imágenes convencionales en T1 y T2 con 1,5 o 3T Se emplean diferentes Scores para evaluación de RM: Barkovich: ver correspondiente Rutherford: ver correspondiente NICHD O: normal 1A: mínima lesión cerebral sin afectación de GB o tálamo o ALIC o PLIC 1B lesiones cerebrales más extensas sin afectación de GB, Tálamo, PLIC o ALIC. 2A Cualquier afectación de GB,T, PLIC o ALIC o infarto en zona limítrofe sin afectación cerebral adicional 2B Cualquier afectación de GGBB,T, PLIC o ALIC o infarto en zona limítrofe con afectación cerebral adicional 3: afectación masiva de un hemisferio cerebral Criterios de evaluación (tiempo): 18-22 meses. Evaluación ciega Outcomes medidos Muerte o discapacidad moderada/grave (ver estudio Shankaran 2005) <u>Discapacidad grave:</u> MDI <70 en Bayley II, GMFCS grados 3 a 5m ceguera o sordera biltareal que requiere audifonos. <u>Discapacidad moderada:</u> MDI 70-84, GMFCS 2, sordera sin necesidad de amplificación o crisis convulsivas persistentes. Ppre: <i>Muerte</i> 15/136 (11,03%) <i>Discapacidad</i> 37/136 (27,21%) <i>Muerte o discapacidad</i> 52/136 (38,24%)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Sí Análisis correcto: SI	Pérdidas: 35% de los posibles (no RM) Criterio 1: Muerte o Discapacidad HIPOTERMIA Capacidad predictiva de RM anómala (IC 95%) RM anómalo grados 1 a 3. VP19, FP16, FN3, VN35 S86,4% (66,7 a 95,3%) E 68,6% (55 a 79,7%) VPP 54,3% VPN 92,1% Exactitud 74% CPP2,75 (1,78 a 4,27) CPN 0,20 (0,07 a 0,58) NORMOTERMIA Capacidad predictiva de RM anómala VP28, FP13, FN2, VN20 S93,3% (78,7 a 98,2%) E 60,6% (43,7 a 75,3%) VPP 68,3% VPN 90,9% Exactitud 76,2% CPP2,37 (1,54 a 3,66) CPN 0,11 (0,03 a 0,43) Si realizamos un segunda análisis considerando las RMN gravemente alteradas (score de NICHD >2A) el valor predictivo es: HIPOTERMIA VP19, FP11, FN3, VN40 S86,4% (66,7 a 95,3%) E 78,4% (65,4 a 87,5%) VPP 63% VPN 93% Exactitud 80,8% CPP 4 (2,31 a 6,93) CPN 0,17 (0,06 a 0,51) NORMOTERMIA VP27, FP9, FN3, VN24 S90% (74,4 a 96,5%) E 72,7% (55,8 a 84,9%) VPP 75% VPN 88,9% Exactitud 81% CPP3,3 (1,87 a 5,83) CPN 0,14 (0,05 a 0,41)	Limitaciones: -Pérdidas del 35% de pacientes no hay RMN -Solamente imágenes convencionales -Agrupamos como anormal todos los diferentes grados de gravedad de lesión en 1 (empleamos la escala de NICHD, y los scores de 1 a 3 se consideran “anómalos” cuando en realidad reflejan diferentes grados de gravedad) Para compensar esto realizamos un segundo análisis para ver solamente la capacidad predictiva de RMN muy alteradas (grados 2 y 3) Relación directa (importancia/aplicabilidad). No aparecen los siguientes outcomes votados por el grupo: epilepsia, muerte primeros dos años, parálisis cerebral o discapacidad grave de manera aislada, muerte o discapacidad grave a los 24 meses Conflictos de intereses: No Calidad Moderada

Tabla 13.4. Alderliesten 2011

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Alderliesten. Radiology. 2011; 261(1) Objetivo: Analizar la asociación de la evolución a corto plazo (18-46 meses) de los RN con EHI y a) coeficientes de difusión aparentes en GB y Ten RM de difusión b) HMRS en GB Diseño: Retrospectivo Ámbito: Cohortes de RN >36 sem de EG con EHI reclutados en un único centro de Utrecht entre julio 2002 y diciembre de 2008	CI (definición EHI): RNT >36 semanas con criterios de EHI definido por clínica neurológica de encefalopatía y la presencia de al menos 3 de éstos: a. Alteraciones del latido fetal b. Presencia de líquido meconial c. Retraso en el inicio y mantenimiento de la respiración d. pH arteria umbilical <7,1 e. Apgar a los 5' <7 f. Fallo multiorgánico Clasificación del grado de EHI en base a los criterios de Sarnat y Sarnat CE: malformaciones congénitas o síndromes polimalformativos, RM postmortem, hipotiroidismo, trombosis de senos, imágenes realizadas con equipo de 3T N: 81 de 122 posibles candidatos, se analiza por separado los que tiene RM precoz (antes de 8 días) (n=69) y los que la tienen a partir de los 7 días (n=12) Características (Edad; sexo; intervenciones): 10 pacientes sometidos a hipotermia	Prueba – Estrategia evaluada Equipo 1,5 T (Philips). Secuencias sagital T1 y axial T2 axiales e IR No se comentan en esta tabla los estudios de difusión ni HMRS Valoración de las imágenes por dos investigadores. Graduación en base a la clasificación de van Rooij Criterios de evaluación: Seguimiento entre los 18 y 46 meses. Evaluación por dos examinadoras con exploración NRL (calsificación de la parálisis cerebral utilizando la GMFCS) y la escala de Griffiths para el desarrollo mental Definen evolución adversa si: muerte durante periodo neonatal, PC, cociente de desarrollo <85 20 pacientes fallecen	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: Pérdidas del 17% (17/98) Comparación independiente: evaluación no ciega ni de la neuroimagen ni del neurodesarrollo Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: SI Análisis correcto: SI	Con la tabla E1 on line que proporciona se calcula el valor predictivo de la RM Para calcular el valor predictivo de la RM se consideran lesiones significativas la afectación de NGC cuando se afectan los GB y T o la ausencia de la PLIC, RM precoz (<7d) n=69 Valor predictivo de las alteraciones significativas en RM precoz para muerte o discapacidad VP23, FP19, FN1 VN26 S 95,8% (79,8% a 99,3%) E 57,8% (43,3% a 71,0%), VPP 54,8% VPN 96,3%, CPP 2,27 (1,60 a 3,23) CPN 0,07 (0,01 a 0,50) Valor predictivo de las alteraciones significativas en RM precoz para muerte VP19, FP24, FN0 VN26 S 100,0% (83,2% a 100,0%) E 52,0% (38,5% a 65,2%) VPP 44,2% VPN 100,0% CPP 2,08 (1,56 a 2,78). Exactitud 65,2% Valor predictivo de las alteraciones significativas en RM precoz para PC VP7, FP17, FN0 VN26 S 100,0% (64,6% a 100,0%) E 60,5% (45,6% a 73,6%) VPP 29,2% VPN 100,0% CPP 2,53 (1,75 a 3,66) Exactitud 66% RM global (n=81) Valor predictivo de las alteraciones significativas en RM precoz para muerte o discapacidad VP23, FP21, FN2 VN35 S 92,0% (75,0% a 97,8%) E 62,5% (49,4% a 74,0%) VPP 52,3% VPN 94,6% CPP 2,45 (1,72 a 3,51) CPN 0,13 (0,03 a 0,49) Valor predictivo de las alteraciones significativas en RM tardía para muerte VP19, FP24, FN1 VN37 S 95,0% (76,4% a 99,1%) E 60,7% (48,1% a 71,9%) VPP 44,2% VPN 97,4% CPP 2,41 (1,74 a 3,35) CPN 0,08 (0,01 a 0,57). Exactitud 69,1%	Limitaciones: - Inconsistencia NO - Imprecisión: Muestra pequeña para el grupo con neuroimagen tardía (>7d) - Heterogeneidad: incluyen 10 pacientes tratados con hipotermia - Sesgo profecía autocumplida Calidad baja Conflictos de intereses: NR

Tabla 13.5. Gire 2000

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Gire. Neurophysiol Clin. 2000; 30(2) Objetivo: Analizar la relación entre los hallazgos clínicos, el EEG, la neuroimagen y el neurodesarrollo a corto plazo Diseño: Estudio retrospectivo Ámbito: Francia, único centro (Hospital del Norte de Marsella. Desde febrero de 1994 a diciembre de 1997	CI (definición EHI): Criterios de asfixia perinatal: 1. Antecedentes de hematoma retroplacentario, prolapso de cordón, circular prieta de cordón, disminución de los movimientos fetales, líquido amniótico meconial, retraso crecimiento intrauterino, RN postérmino 2. alteración del RCTG: bradicardia de <100lat/min, taquicardia de >160lat/min, poca variabilidad, DIPS 2 Graduación clínica según la escala de Sarnat Para ser incluido en el estudio además era necesario disponer de un EEG precoz (en los dos primeros días de vida) y uno tardío (entre el 3er y 7º día de vida) así como de una neuroimagen (RM o TC) en los primeros 15 días CE: NR No excluyen en el análisis a 4 pacientes que tenían patología NRL de base diferente a la EHI (Zelweger, enf mitocondrial, élizaeus-Merzbacher, agenesia del cerebelo N: 26 RN (22 con EHI) con EG media de 39 semanas (37 a 42). Peso medio al nacer 2970g (2060 a 4400), 18 varones 0/10/16	Prueba – Estrategia evaluada RM realizada en la primera semana de vida (hay 5 RN con TC en lugar de RM) No consta el quipo ni secuencias empleados. Se desconoce si la valoración de la RM es ciega Clasificación de las imágenes según la clasificación de Baenziger Tipo A: hipointensidad difusa en T1 con pérdida de la diferenciación SB/SG Tipo B: hiperintensidad parasagital en T2 a nivel de territorio limitrofe entre las arterias cerebrales anterior, media y posterior Tipo C: Hiper o hiposeñal de los NGC Tipo D: leucomalacia periventricular Tipo E: accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico Tipo F: hiposeñal lineal en T2 centrífugas periventriculares en el centro semioval y en la SB de los lóbulos frontales y occipitales Se consideran lesiones de RM significativas el tipo A y C Evaluación de neurodesarrollo a los 12 meses Evaluación no ciega a una edad media de 30m (rango 11m-60m). Clasificación según Amiel-Tison en 4 categorías: -Evolución normal sin secuelas -Discapacidad moderada: retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo, déficit visual o hipoacusia corregible, epilepsia tratable - Discapacidad grave: PC, ceguera, sordera no corregible, epilepsia no controlable	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: NO (incluye TC y no define los test empelados para la evolución del neurodesarrollo) Muestra representativa: NO (incluye a 4 pacientes con patología NRL diferente a EHI) Comparación independiente: . No se especifica que sea ciega Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: NO Análisis correcto: SI	26 pacientes Para el análisis los autores de la guía hemos considerado RM con alteraciones significativas la presencia de una lesión clasificada como tipo A o C. Desenlace evaluado: Discapacidad grave o muerte Valor predictivo de la alteración de la RM en la primera semana de vida para muerte o discapacidad grave VP10, FP2, FN6 VN8 S 62,5% (38,6% a 81,5%) E80,0% (49,0% a 94,3%), VPP 83,3% VPN 57,1%, CPP 3,13 (0,85 a 11,43) CPN 0,47 (0,23 a 0,94) Exactitud 69.2% Valor predictivo de la alteración de la RM en la primera semana de vida para muerte VP9, FP3, FN4 VN10 S 69,2% (42,4% a 87,3%) E76,9% (49,7% a 91,8%), VPP 75,0% VPN 71,4%, CPP 3,00 (1,04 a 8,63) CPN 0,40 (0,17 a 0,96) Exactitud 73.1% Valor predictivo de la alteración de la RM en la primera semana de vida para discapacidad grave VP1, FP2, FN2 VN8 S 33,3%(6,1% a 79,2%) E 80,0%(49,0% a 94,3%) VPP 33,3% VPN 80,0% CPP 1,67 (0,22 a 12,62) CPN 0,83 (0,31 a 2,22) Exactitud 69.2%	Limitaciones: - Inconsistencia NO - Imprecisión: incluye en el análisis patologías NRL diferentes a la EHI (4 pacientes) así como estudios de neuroimagen diferentes a la RM (5 pacientes con TC) Valoración no ciega de la RM ni de los desenlaces No consta el tipo de test utilizados para la evaluación del neurodesarrollo Sesgo de inclusión: sólo incluye a RM con dos EEG en el periodo neonatal y una neuroimagen en la primera semana Calidad muy baja Relación directa (importancia/aplicabilidad). No es el objetivo del estudio pero hay datos crudos para calcular el VP de la RM para predecir una evolución adversa a los 12 meses Conflictos de intereses: NR

Tabla 13.6. Mercuri 2000

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Mercuri. Pediatrics. 2000; 106(2) Objetivo: 1. Comparar el patrón inicial de lesión en RM con el crecimiento del perímetro craneal durante el primer año de vida en una cohorte de RN con EHI 2. Relacionar el crecimiento cefálico con el neurodesarrollo a los 12 meses Diseño: Cohorte prospectiva. Estudio retrospectivo Ámbito : Londres, RN nacidos o referidos al Hospital de Hammersmith desde octubre de 1991 hasta enero de 1998	CI (definición EHI): RN de >37 semanas de EG con: a. evidencia de distres fetal: alteración del RCTG por poca variabilidad, bradicardia (FC<100latidos/min) o desaceleraciones tardías (dips tipo II) con o sin líquido meconial b. puntuaciones de Apgar bajos: <5 al minuto, <8 a los 5 minutos c. necesidad de reanimación b. alteración neurológica: alteraciones del tono, dificultades para la alimentación, convulsiones, alteración de la conciencia Clasificación del grado de EHI en la primera semana de vida en base a los criterios de Sarnat y Sarnat Además debían disponer de: a. Una RM entre la 1-4 semana de vida b. Medición del perímetro cefálico al menos una vez en la primera semana de vida y a los 12 meses c. exploración neurológica detallada CE: RN con síndromes genéticos o metabopatías así como meningitis neonatal. También excluye pacientes tratados con HT N: 52 (15/37/0). No se incluyen los fallecidos	Prueba – Estrategia evaluada RM realizada entre la primera y cuarta semana de vida. Equipo 1T(Picker HPQ). Secuencias SE T1 y T2 axiales e IR. La valoración de la RM es ciega Clasificación de las lesiones en 1- 1. Normales 2. Lesiones leves de los ganglios basales y talamos (GB y T) 3. Lesión moderada de la SB 4. Lesión moderada de GB y T 5. Lesión moderada de la SB y de los GB y T 6. Lesión grave de la SB 7. Lesión grave de los GB y T con afectación de la SB subcortical 8. Lesión grave de los GB y T con afectación difusa de la SB Para el MA que hemos realizado se han considerado alteraciones de la RM significativas la 4-8 de la anterior clasificación Criterios de evaluación: Neurodesarrollo a los 12 meses evaluado por una exploración neurológica y la escala de desarrollo de GRiffiths.	Prueba o estrategia bien definida: Sí Criterio evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Comparación independiente: No, un examinador a ciegas para la RM pero no para la evaluación del neurodesarrollo Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: NO (no se incluyen RN fallecidos o sin medición del perímetro cefálico) Análisis correcto: Sí	52 pacientes Valor predictivo de la alteración de la RM para predecir discapacidad moderada- grave: cuadriplejía o déficit cognitivo CD<70) VP22, FP8, FN0 VN22 S100,0% (85,1% a 100,0%) E73,3% (55,6% a 85,8%), VPP 73,3% VPN 100,0% CPP 3,75 (2,07 a 6,79) exactitud 84,6% Valor de la RM (anormalidad de NGC o afectación extensa SB) para predecir PC VP22, FP8, FN1 VN21 S 95,7% (79,0% a 99,2%) E 72,4% (54,3% a 85,3%), VPP 73,3% VPN 95,5% CPP 3,47 (1,91 a 6,29) , CPN 0,06 (0,01 a 0,41) Exactitud 82,7% Valor de la RM para predecir el déficit cognitivo (VP10, FP12, FN0 VN22 S 100,0% (72,2% a 100,0%) E 64,7%(47,9%a 78,5%), VPP 45,5% VPN 100,0% CPP 2,83 (1,80 a 4,47) Exactitud 72,7	Limitaciones: - Inconsistencia NO - Imprecisión: ningún paciente fallecido (un criterio de selección es que disponga de datos del seguimiento a los 12 meses) - Sesgos: sesgo de incorporación, no incluye a 26 pacientes que fallecen (por eso no hay EHI graves), pérdidas de 33/85 candidatos vivos - Heterogeneidad: No Relación directa (importancia/aplicabilidad). No es el objetivo del estudio pero hay datos crudos para calcular el VP de la RM Conflictos de intereses: Financiado por el Medical Research Council y Picker Internacional (casa comercial de la RM)

Tabla 13.7. Rutherford 1996

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Rutherford. Arch Dis Child Fetal Neonatal.1996; 75(3) Objetivo: Relacionar los hallazgos en RM a los 12-24 meses con 1) la RM en el periodo neonatal, 2) el neurodesarrollo en el momento en el que se realiza la RM de control Diseño: Prospectivo base de datos Ámbito : Londres, RN nacidos o referidos al Hospital de Hammersmith o al Queen Charlottes Periodo de reclutamiento no referido	CI (definición EHI): RN de 37 a 43 sem de EG con: a. evidencia de distres fetal: alteración del RCTG con bradicardia (FC<100latidos/min) o desaceleraciones tardías (dips tipo II) con o sin líquido meconial, y con puntuaciones de Apgar bajos y necesidad de reanimación b. alteración neurológica en las primeras 48 horas de vida, con alteraciones del tono con o sin convulsiones o alteración de la conciencia Clasificación del grado de EHI en base a los criterios de Sarnat y Sarnat c. Disponer de al menos una RM en las primeras 4 semanas de vida y otra entre las 12-24. CE: no constan N: 16 (5 EHI leve/10 EHI moderada/1 grave) Características (Edad; sexo; intervenciones): Prehipotermia.	Prueba – Estrategia evaluada RM realizada lo más precozmente posible. Equipo 1T(Picker HPQ). Secuencias SE T1 y T2 axiales e IR. No consta si la valoración de las imágenes fue a ciegas Puntuación de los hallazgos en RM en base a la presencia de edema cerebral, intensidad normal cortical, de la SB subcortical y periventricular, GBT y PLIC. Criterios de evaluación: Neurodesarrollo a los 12 meses evaluado por una exploración neurológica sistematizada (Optimality Score) y la escala de desarrollo de Griffiths.	Prueba o estrategia bien definida: Sí Criterio evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí Comparación independiente: Sí, 2 examinadores independientes, estimación variabilidad inter-observador Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Sesgo de selección: RN con EHI y dos estudios de RM. No incluyen los pacientes fallecidos, sólo los que sobreviven al periodo de seguimiento (por eso hay sólo uno con EHI grave) Análisis correcto: Sí	16 pacientes Valor de la RM (anormalidad de NGC o afectación extensa SB) para predecir discapacidad moderada-grave VP7, FP0, VN1, FN8 S 87.5% (52.9% a 97.8%), E 100,0% (67,6% a 100,0%) CPN 0,13 (0,02 a 0,71) VPP 100% VPN 88.9% Exactitud 93.8% Valor de la RM (anormalidad de NGC o afectación extensa SB) para predecir discapacidad moderada-grave VP7, FP0, VN2, FN7 S 77,8% (45,3% a 93,7%), E 100,0% (64,6% a 100%) CPN 0,22 (0,07 a 0,75) VPP 100% VPN 77.8% Exactitud 87.5%	Limitaciones: - Muestra no representativa: muestra pequeña, sólo uno con EHI grave (seguramente la mayoría fallecen en el primer año de vida) - Sesgos: de incorporación: sólo aquellos RN con dos RM, una en el periodo neonatal y otra en el seguimiento está incluidos Relación directa (importancia/aplicabilidad). Muestra la correlación entre la neuroimagen neonatal y la del segundo año de vida Conflictos de intereses: proyecto parcialmente "supported" por Scope (asociación de PC)

Tabla 13.8. Rutherford 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia	Calidad	Resultados	Comentarios
Cita: Rutherford d. Lancet Neurol. 2010; 9(1) Objetivo: Valor predictivo de la RM en la EHI para evolución adversa Diseño: subestudio o del estudio TOBY Ámbito: Internacional, 22 centros de los 42 hospitales que participaron en el TOBY con posibilidad de realizar RM Reclutamiento entre 1 dic 2002 y 30 nov 2006	CI (definición EHI): 1. RN ≥ 36 sem EG con encefalopatía moderada/grave y evidencia de HI periparto a. Apgar < 5 o necesidad de reanimación a los 10 min o b. Evidencia de acidosis en la primera hora de vida ($\text{pH} < 7$ o $\text{DB} \geq 16$). c. alteración en el trazado de base de al menos 30' o crisis eléctricas en el aEEG. 2. RM (1.5 o 3T) realizada en las primeras 4 semanas de vida CE: Pacientes sin RM (de los 325 RN incluidos en el TOBY sólo 151 tenían RM) o con imágenes no evaluables (12), 1 paciente con hipoplasia pontocerebelosa y 7 RM post-mortem.. N: 151 $\rightarrow$ 131 (67 grupo control, 64 grupo hipotermia) Características: Edad gestacional media 40 semanas (39-41), edad media realización RM 8 días (entre 6 y 11 días en el grupo control y entre 5 y 10 en el de hipotermia)	Prueba – Estrategia evaluada RM en las primeras 4 semanas. Secuencias convencionales T1 y T2 Clasificación según patrones de lesión (Rutherford) Clasificación sistemática de:: 1.PLIC score: 0=normal 1=equivoca (intensidad de señal reducida o asimétrica) 2= ausente (señal anormal o invertida en T1 o T2) 2.Score de GBT: 0= Normal 1= afectación leve (alteración de la intensidad de señal focal), 2=moderada (alteración intensidad de señal multifocal), 3= grave (alteración difusa de la intensidad de señal). 3.Score de SB 0=normal, 1=T1 y T2 alargados en la región periventricular, 2=moderado=alargamiento T1 y T2 que se extiende a zona subcortical, lesiones puntadas o infartos focales. 3 grave (lesiones difusas con pérdida diferenciación SB-SG en la primera semana y aumento del contraste sb-SG pasada la primera semana 4.Score Córtex 0= normal 1=leve (1-2 localizaciones), 2=moderado (3-4 regiones) o 3=grave (afectación cortical difusa) Criterios de evaluación: Muerte o discapacidad grave a los 18 meses. Definición: presencia de la menos uno de los siguientes: MDI < 70 en BSID II, afectación motora (PCI con puntuación GMFCS 3-5) o ceguera cortical bilateral Ppre: Muerte o discapacidad grave a los 18 meses 74/163 (45%) en el grupo enfriado vs 86/162 (53%) en el grupo control (p0.17)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: SI Comparación independiente: SI, 2 examinadores independientes, estimación variabilidad inter-observador, consenso en caso de desacuerdo Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Posible sesgo de profecía cumplida: la muerte neonatal en muchas ocasiones es secundaria a una adecuación del esfuerzo terapéutico que a su vez está basado, entre otros en los resultados de la RM Análisis correcto: SI	Pérdidas: En el estudio inicial (TOBY) hay 494 pacientes (94 no cumplen criterios y 75 no entran). De los 325 que en 174 no hay RM y, de los 151 pacientes con RM se excluyen 20 RN $\rightarrow$ Pacientes evaluados: 131 (75+174+20 de 494=54% del grupo inicial del TOBY!!; Pérdidas 131/151 de los pacientes del TOBY con RM (13.2%) Se consideran lesiones predictivas de neurodesarrollo alterado los scores 2-3 de gravedad de Gb (lesiones moderadas o graves), score 2 de la PLIC (señal ausente) y score 3 (lesiones graves) de la SB Evaluación RM periodo neonatal (1-28d) MUERTE O DISCAPACIDAD GRAVE A LOS 18 MESES) DE LA RM EN PACIENTES CON EHI TRATADOS CON HIPOTERMIA VP22, FP7, FN3 VN31, S 88% (70% a 95.8%) E 81.6% (66.6 a 90.8%) CPP 4.78 (2,41 a 9.47) CPN 0,15 (0,05 a 0,43) VPP 75.9% VPN 91.2% Exactitud 84.1% MUERTE O DISCAPACIDAD GRAVE A LOS 18 MESES) DE LA RM EN PACIENTES CON EHI CONTROLES VP31, , FP11, FN2 VN23 S 93.9% (80.4% a 95.8%) E 67.6% (50.8 a 80.9%) CPP 2.90 (1.77 a 4.76) CPN 0.09 (0,02 a 0,35) VPP 73.8% VPN 92% Exactitud 80.6% Evaluación de la RM precoz (1-7d) a. Hipotermia VP13, , FP7, FN1 VN11 S92,9% (68,5% a 98,7%) E61,1% (38,6% a 79,7%) VPP 65,0% VPN 91,7% CPP 2,39 (1,31 a 4,34) CPN 0,12 (0,02 a 0,80) Exactitud 75% a. No Hipotermia VP16, , FP1, FN0 VN10 S 100,0%(80,6% a 100,0%) E 90,9% (62,3% a 98,4%) VPP 94,1% VPN 100,0% CPP 11,00 (1,70 a 71,28) Exactitud 96,3% Evaluación de la RM tardía (1-7d) a.Hipotermia VP6, , FP6, FN3 VN21 S 66,7%(35,4% a 87,9%) E 77,8% (59,2% a 89,4%) VPP 50,0% VPN 87,5% CPP 3,00 (1,29 a 6,97) CPN 0,43 (0,16 a 1,13) Exactitud 75% a. No Hipotermia VP18, , FP4, FN1 VN12 S 88,9% (56,5% a 98,0%) E75,0% (50,5% a 89,8%) VPP 66,7% VPN 92,3% CPP 3,56 (1,48 a 8,57) CPN 0,15 (0,02 a 0,97) Exactitud 80%	Limitaciones: Subestudio. Sólo el 40% de la población del ECA tiene RM evaluable. Esto no afecta a los resultados del estudio porque no se encontraron diferencias en la mortalidad entre el grupo de pacientes tratados y los controles en este subestudio - Protocolos de estudio de RM (secuencias) y equipos empleados diferentes según el centro Inconsistencia NO Relación directa. 87% pacientes del estudio TOBY que tenían RM fueron incluidos No se encuentran patrones no compatibles con la lesión HI ni tampoco aumento de las lesiones hemorrágicas o trombóticas en el grupo tratado Conflictos de intereses: No

Tabla 13.9. Twomey 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Twomey. Pediatr Radiol. 2010; 40(9) Objetivo: Analizar si las imágenes de MR (imágenes de secuencias T1/T2/difusión y valores de ADC) se correlacionan con el neurodesarrollo e imágenes de RM a los 2 años Diseño: Prospectivo Ámbito : Cohorte de todos los RN con EHI y RM en los primeros días de vida admitidos en la Unidad neonatal del Children's University Hospital de Dublin	CI (definición EHI): RNT >37 semanas de EG con criterios de EHI según Sarnat y evidencia de asfixia perinatal definida por la presencia de un pH en arteria umbilical <7,1 o puntuación de Apgar a los 5' <5 CE: infección o malformación congénita, enfermedad metabólica, hipoglucemia mantenida o infarto neonatal N: 26 (3 EHI grado 1, 15 grado 2, 8 grado 3) Características (Edad; sexo; intervenciones): EG mediana 40 semanas (37-42) Prehipotermia.	Prueba – Estrategia evaluada Equipo 1,5 T(general Electrics). Secuencias axial T1 IR, sagital T1 SE y axial T2 FSE. DWI (valor b 1000s/mm2) No se comentan en esta tabla los estudios de difusión ni ecografía Edad de realización de la RM a una mediana de 5 días (2-10) Valoración no ciega de las imágenes por 3 investigadores, resultado final por consenso. Clasificación de las imágenes en base al score previamente descrito por Barkovich (Barkovich 1998) Criterios de evaluación: Evaluación del neurodesarrollo a los 2 años mediante la escala de desarrollo mental de Bayley y examen neurológico- Clasificación de evolución en desfavorable si fallecimiento, PC grave con impacto en las actividades de la vida diaria o Índice de Desarrollo Mental en la escala de Bayley <70	Prueba o estrategia bien definida: Sí Criterio evaluación válido: Sí Muestra representativa: Sí aunque pequeña Comparación independiente: Evaluación de la neuroimagen no ciega, tampoco referido en la evaluación del neurodesarrollo Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Sí Análisis correcto: Sí	En la tabla sólo se analizan los datos de RM convencional Valor predictivo de la RM (lesión de GBT o difusa) para el desenlace muerte o discapacidad grave VP11 FP 3 FN 0 VN 12 S 100% (74,1% a 100%) E80% (54,8% a 93%) VPP 78.6%, VPN 100%, CPP 5 (1.82 a 13.2) Exactitud 88,5%	Limitaciones: - Imprecisión: muestra pequeña - Evaluaciones no ciegas - Sesgo profecía autocumplida Calidad baja Conflictos de intereses: NR

Tabla 13.10. Van Shie 2007

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Van Shie. Neuropediatrics. 2007; 38(2) Objetivo: ppal: describir la evolución en la función motora al año de vida de RBAT con evento hipóxico-isquémico Diseño: Estudio prospectivo Ámbito: Amsterdam, único centro. Desde agosto 2000 a noviembre 2002	CI (definición EHI): RN con al menos dos de los siguientes criterios: 1. Clínica neurológica compatible con EHI en las primeras 24h: letargia, hipotonía, hiperreflexia, convulsiones, mioclonías segmentarias 2. Signos de asfisia intrauterina como desaceleraciones tardías o líquido meconial. 2.pH arteria umbilical menor a 7,1 3. retraso en el inicio de la respiración con necesidad de ventilación mecánica 4. puntuación de Apgar a los 5 min <5 Graduación clínica según escala de Sarnat en las primeras 24 horas CE: síndromes dismórficos, malformaciones, evidencia de infecciones intrauterina o perinatal, hemorragia intracraneal, necesidad de intervención quirúrgica. Se excluyen 6 RN: 4 por negativo de los padres a participar en el estudio, una trisomía 21 y otro por una malformación cardíaca N: De 46 candidatos el seguimiento al año es 32 (pérdidas del 13%) RN >37 sem, media de 40,2 sem . 7/25	Prueba – Estrategia evaluada RM realizada lo antes posible: 1-45 días (mediana 5,5d). Secuencias: T1 axial, multi-echo T2, FLAIR y DWI Análisis cualitativo de las imágenes en RM convencional. Se realiza a ciegas por un investigador Puntuación Barkovich: 0. Sin lesión en GB ni córtex 1. señal anómala en GB y T 2. señal anómala en córtex 3. señal anómala en córtex y NGC (GB o T) 4. Señal anómala en todo el córtex y en NGC Puntuación PLI: =: normal, 1: dudosa o equívoca y 3: ausente Evaluación de neurodesarrollo a los 12 meses (52-66 semanas) Evaluación a ciegas por un examinador 1. Escala infantil desarrollo motor de Alberta. La habilidad motora se clasifica en levemente alterada si z score entre -1 y -2 DE y significativa alterada si z score <-2DE 2. Escala de neurodesarrollo de Bayley. So considera evolución adversa si puntuación del IDP <70 3. GMFCS en caso de PC: clasificación en moderada sin es esperable que el paciente camine por sí mismo (grados funcionales I-II-III) o grave si es esperable que el paciente sea dependiente de una silla de ruedas (GMFCS IV y V)	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: NO Comparación independiente: SI Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: NO Análisis correcto: SI	32 pacientes (de los 46 candidatos_pérdidas del 30%) Para el análisis los autores de la guía hemos considerado RM con alteraciones significativas la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos 1. Lesión en todo el córtex y NGC 2. Ausencia de PLIC Desenlace evaluado: discapacidad moderada-grave Valor predictivo de la alteración de la RM (global), n=32 VP3, FP3, FN6 VN20 S 33,3% (12,1% a 64,6%) E 87,0% (67,9% a 95,5%), VPP 50,0% VPN 76,9% CPP 2,56 (0,63 a 10,39), CPN 0,77(0,44 a 1,34) Exactitud 71.9% Valor predictivo de la alteración de la RM en la primera semana de vida, n=19 VP3, FP1, FN5 VN10 S 37,5% (13,7% a 69,4%) E90,9% (62,3% a 98,4%), VPP 75,0% VPN 66,7%CPP 4,13 (0,52 a 32,75), CPN 0,69 (0,37 a 1,28) Exactitud 68.4% Valor de la PLIC para predecir discapacidad Valor predictivo de la alteración de la PLIC en la RM (en el primer mes de vida n=32 VP2, FP2, FN7 VN21 S 22,2% (6,3% a 54,7%) E 83,3% (55,2% a 95,3%), VPP 50,0% VPN 58,8% CPP 1,33 (0,23 a 7,74) CPN 0,93 (0,53 a 1,63) Exactitud 57,1%	Limitaciones: - Inconsistencia NO - Imprecisión: muestra pequeña - Sesgo de inclusión: no se contabilizan los fallecidos - Sesgo por pérdidas (30%) Heterogeneidad RM entre 1y 45 días (aunque permite el estudio por separado entre estudios precoces y los tardíos) Calidad baja Relación directa (importancia/a plicabilidad). No es el objetivo del estudio pero hay datos crudos para calcular el VP de la RM para predecir una mala evolución motora Conflictos de intereses: NR

Tabla 13.11. Vermeulen 2008

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados	Comentarios
Cita: Vermeulen. Radiology. 2008; 249(2) Objetivo: Analizar el valor añadido de la de la difusión a la RM convencional para predecir la evolución motora a los 2 años . No analizado por los autores de esta guía. Diseño: Estudio prospectivo Ámbito : Amsterdam, único centro. Desde noviembre 2000 a noviembre 2002	CI (definición EHI): RN con al menos dos de los siguientes criterios: 1.Signos d asfixia intrauterina como desaceleraciones tardías o líquido meconial. 2.pH arteria umbilical menor a 7,1 3.retraso en el inicio de la respiración 4. puntuación de Apgar a los 5 min <5 5. clínica neurológica compatible con EHI en las primeras 24h: letargia, hipotonía, hiperreflexia, convulsiones Graduación clínica según escala de Sarnat en las primeras 24 horas CE: síndromes dismórficos, malformaciones, evidencia de infecciones intrauterina o perinatal, necesidad de intervención quirúrgica. Se excluyen 6 RN: 4 por negativo de los padres a participar en el estudio, una trisomía 21 y otro por una malformación cardíaca N: 46 RN >37 sem, media de 40,2 sem . 27 varones 10/26/10	Prueba – Estrategia evaluada RM realizada lo antes posible: 1-45 días (mediana 5,5d). Equipo 1,5T(Siemens). Secuencias: T1SE (780/14) y T2 (3000/22, 60/120) axiales . Difusión (5100/137) Se desconoce si la valoración de la RM es ciega Análisis cualitativo de las imágenes en RM convencional. Se realiza a ciegas por un investigador Puntuación para 14 áreas predefinidas (córtex rolándico, córtex frontal, córtex parietal, córtex temporal, córtex occipital, centrum semiovale, SB occipital, SB temporal, PLIC, núcleo caudado, putamen, tálamo, hipocampo, TE, cerebelo. Cada se área se puntúa 0 (normal), 1 (dudosa) o 2 (claramente afectada). También se clasifica el tipo de patrón: 1. Ganglios basales y córtex central; 2. Anormalidades focales incluyendo infartos en zonas ws; 3. Daño global Es interesante que analiza por separado las RM realizadas en los primeros 4 días de las realizadas después. Evaluación de neurodesarrollo a los 24 meses Evaluación a ciegas por un fisioterapeuta mediante test de Bayley II. Evolución adversa si puntuación del IDP <70	Prueba o estrategia bien definida: SI Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: NO Comparación independiente: No, la evaluación de la RM y la del neurodesarrollo se hace por un único examinador en cada caso. No se especifica que sea ciega Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: NO Análisis correcto: SI	46 pacientes Para el análisis los autores de la guía hemos considerado RM con alteraciones significativas la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos 1. Lesión en NGC 2. Lesiones globales Desenlace evaluado: discapacidad motora definida por una puntuación en el test de Bayley II en el IDP<70 Valor predictivo de la alteración de la RM en los primeros 4 días de vida (N=22) VP15, FP1, FN1 VN5 S 93,8% (71,7% a 98,9%) E 83,3% (43,6% a 97,0%) VPP 93,8% VPN 83,3% CPP 5,63 (0,94 a 33,82) VPN 0,08 (0,01 a 0,51) Exactitud 90,9% Valor predictivo de la alteración de la RM a partir de los 4 días de vida (n=24) VP3, FP2, FN2 VN17 S 60,0% (23,1% a 88,2%) E 89,5% (68,6% a 97,1%) VPP 60,0% VPN 89,5% CPP 5,70 (1,28 a 25,38) CPN 0,45 (0,15 a 1,36) Exactitud 83.8%	Limitaciones: - Inconsistencia NO - Imprecisión: Calidad muy baja Relación directa (importancia/aplicabilidad). No es el objetivo del estudio pero hay datos crudos para calcular el VP de la RM para predecir una mala evolución motora Conflictos de intereses: NR

Tabla 13.12. Tusor 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados	Comentarios
Cita: Tusor. Pediatr Res. 2012; 72(1) Objetivo: Analizar si la imágenes tensor de difusión (DTI) es un buen biomarcador para predecir la evolución de los RN con EHI tratados con hipotermia Diseño: Prospectivo. Cohorte de pacientes. Ámbito (Lugar; Período): Un centro único de Londres (Queen Charlotte's y Chelsea). Junio 2007 y junio de 2010	CI (definición EHI): Distrés fetal anteparto (RCTG alterado) y Apgar < 5-7 (1' y 5'), necesidad de REA y alteraciones neurológicas específicas en las primeras 24 h. RNT (>37 sem EG). Al menos 1 EEG (<72h) y 1 MRI cerebral tras la primera semana de vida. CE: No se especifican. N: 43. De los 70. iniciales 27 (38.5%) no fueron incluidos por no disponer de RM (12), imagen fuera del periodo de estudio (2), calidad DTI no óptima (6), DTI en sólo 15 direcciones (1), no disponer de datos del seguimiento (6) Características (Edad; sexo; intervenciones): RNT con edad media de 39 semanas (36-41). Peso medio 3200g (2000-5300g) 70% varones Hipotermia	Prueba – Estrategia evaluada: RM (mediana de 6 días, rango 2-14d). Realizada con equipo de 3T (Philips). Secuencia tridimensional MPRAGE y T2, secuencia echo planar DTI en 32 direcciones con valor b de 750 s/mm². Aunque el objetivo del estudio es analizar el valor de la cuantificación de la anisotropía fraccional también proporciona datos crudos sobre la neuroimagen convencional. Clasificación de las lesiones según Score de Rutherford a ciegas por en examinador. 1. GBT (0=normal, 1=leve, 2=moderada, 3=grave) 2. PLIC (Normal, equivoca, ausente, no valorable) 3. SB (0=normal, 1=leve, 2=moderada, 3=grave) 4. Córtex (0=normal, 1=leve, 2=moderado, 3=grave) Criterios de evaluación: Seguimiento mínimo de 12 meses. Evaluación del neurodesarrollo: -Escala para la evaluación del desarrollo mental de Griffiths. -Clasificación de la PC en base al GMFCS Normal: no signos neurológicos y DQ>85. Leve: Signos leves pero capaces de caminar y DQ 75-84. Moderado: PC capaces de sentarse pero no caminar independiente y DQ 50-74. Severo: muerte o PC incapaz de sentarse y DQ<50. Ppre: No calculable.	Prueba o estrategia bien definida: Si. Criterio evaluación válido: Aunque no es el objetivo del estudio aporta los datos para analizar el valor predictivo de la RM convencional Muestra representativa: Si (aunque no refieren el número de pacientes con EHI moderada y grave) Comparación independiente: Si. Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Pérdidas elevadas (38,5%) Evaluación del neurodesarrollo no ciego. Análisis correcto: Si	Pérdidas: No Sólo evaluamos el valor predictivo de la RM convencional Valor predictivo de la RM convencional con alteraciones significativas (lesión GBT moderada-grave, PLIC ausente o lesión SB grave) para el desenlace muerte o discapacidad S 94,4%(74,2% a 99,0%), E81,8%(61,5% a 92,7%), VPP 81%, VPN 94,7%, CPP 5,19 (2,13 a 12,69) CPN 0,07 (0,01 a 0,46), Exactitud 87.5%	Limitaciones: No es el objetivo realmente del estudio Elevadas pérdidas, riesgo de sesgo al no estar cegada la valoración del neurodesarrollo Relación directa (importancia/aplicabilidad). No evaluado el valor del DTI ya que no es una secuencia empleada habitualmente en la práctica diaria Conflictos de intereses: No se especifican.

Tabla 13.13. Khong 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Khong. J Child Neurol. 2004; 19(11) Objetivo: aunque el objetivo del estudio es analizar el valor predictivo de la difusión y la espectroscopia para predecir evolución a los 18 meses, incluye datos crudos de RM convencional que permiten el análisis Diseño: Prospectivo. Chortes Ámbito (Lugar; Período): Dos hospitales de Hong Kong (Queen Mary Hospital y Tuen Mun Hospital). Período: agosto de 1999 y octubre de 2001	CI (definición EHI): Criterios diagnosticos de EHI (los tres) en RN de más de 36 semanas de EG. 1. Encefalopatía en las primeras 72 horas de vida definida por al menos tres de los siguientes: alteración nivel de conciencia, alt. del tono muscular, alt. de los reflejos osteotendinosos, convulsiones, Moro alterado, alteración de la succión o del patrón respiratorio, alteración oculomotora 2. Presencia de tres o más de los siguientes: pH art <7, Score apgar a los 5min ≤5, evidencia de fallo multiorgánico, distrés fetal, neuroimagen con lesiones compatibles 3. Ausencia de metabolopatía, síndrome o causa infecciosa causante de la encefalopatía Graduación EHI en base a clasificación de Amiel-Tison y Ellisons N:20 (15/5) Características Prehipotermia	Prueba – Estrategia evaluada: RM con equipo de 1,5T (General Electrics), axial SE T1 y FSE T2, Axial-DWI con espectroscopia Evaluación a ciegas por dos neuroradólogos Se consideran significativas las lesiones de NGC moderadas o graves o las difusas de la SB o ausencia de la PLIC Criterios de evaluación: Evaluación neurológica entre los 18 y 24 meses por neuropediatras a ciegas de los datos de la RM Para el análisis no se considera discapacidad significativa la hemiplejia leve (dos pacientes)	Prueba o estrategia bien definida: Sí Criterio evaluación válido: SI Muestra representativa: Muestra muy pequeña, sólo EHI moderadas o graves Comparación independiente: Valoración ciega de la neuroimagen y neurológica a los 18 meses Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: SI	Pérdidas: 11,3% Aunque no es el objetivo del trabajo, se dan datos crudos en RM convencional y de la evolución de todos los pacientes Valor predictivo de las alteraciones significativas en RM en el primer mes de vida Desenlace: muerte o discapacidad VP4 FP1 FN1 VN14 S 80% (37,6% a 96,4%) 93,3% (70,2% a 98,8%) VPP 80%, VPN 93.3% CPP 12 (1,72 a 83,81) CPN 0,21(0,04 a 1,26) Exactitud 90%	Limitaciones: Muestra muy pequeña Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: Calidad global: muy baja (muestra muy pequeña)

Tabla 13.14. Barnett 2002

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Barnett. Neuropediatrics. 2002; 33(5) Objetivo: 1) analizar la incidencia de disfunción neurológica menor y dificultades visoperceptivas y visoconstructivas a los 5-6 años en RN con antecedentes de EN, 2) examinar si existe relación entre estas dificultades y la neuroimagen. Diseño: Prospectivo. Base de datos de pacientes Ámbito (Lugar; Período): Hospital de Hammersmith de Londres Período: mayo de 1991 enero de 1996	CI (definición EHI): - Signos de encefalopatía neonatal (convulsiones y/o otros signos neurológicos como alteraciones en el tono, dificultades en la alimentación o alteración del nivel de conciencia en las primeras 48 horas de vida) y Apgar <5 al minuto de vida. Cr - EG ≥ 38 semanas - Al menos un estudio de RM hecho entre la primera y 4 semana de vida CE: síndromes metabólicos o malformaciones, malformaciones congénitas mayores, complicaciones neonatales como septicemia o meningitis N: 65 (21 EHI grado 1, 30 EHI grado 2, 14 EHI grado 14) Pre-hipotermia	Prueba – Estrategia evaluada: RM con equipo de 1T (HPQ) A. Normal B. Lesión mínima de la SB C. Lesión mínima de GBT D. Lesión moderada de la SB E. Lesión moderada de GBT F. Lesión moderada de SB y GBT G. Lesión grave de SB H. Lesión grave de GBT con afectación SB subcortical I. Lesión grave de GBT con lesión difusa de SB J. Infarto arterial K. Infarto zona de territorios limítrofes Criterios de evaluación: Evaluación entre los 5,5 y los 6,5 - exploración neurológica (Touwen's) - Competencia motora con la escala Movement Assessment Battery for Children - Nivel cognitivo (Wechsler Pre-School and Primary Scale of Intelligence (WPPSI))	Prueba o estrategia bien definida: Sí Criterio evaluación válido: Sí, aunque en el análisis se incluyen una amplia variedad de patrones muchos de los cuales no son típicamente por hipoxia-isquemia. Pej infartos isquémicos Muestra representativa: Sí. Comparación independiente: Valoración ciega de la neuroimagen. No consta que la evaluación del neurodesarrollo sea ciega Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Sesgo de incorporación ya que sólo se incluyen pacientes con RM Análisis correcto: Sí	Pérdidas: 11,3% Aunque no es el objetivo del trabajo, se dan datos crudos de la evolución de todos los pacientes, incluyendo muertes neonatales, pacientes con PC y con déficits cognitivos Se consideran alteraciones de RM significativas las lesiones moderada o graves de GBT así como las lesiones graves de SB Valor predictivo de la RM (8-28 días de vida) Desenlace: muerte o discapacidad VP32 FP3 FN0 VN30 S 91,4% (77,6 a 97,0%) E 100% (88,6% a 100%) VPP 100%, VPN 90,9% CPN 0,09 (0,03-0,25) Exactitud 95,4% Desenlace: muerte VP15 FP16 FN0 VN34 S 100% (79,6% a 100%) E68% (54,2% a 79,2%) VPP 48,4% VPN 100% CPP 3,13 (2,09 a 4,68) Exactitud 75,4% Desenlace: parálisis cerebral VP16 FP1 FN2 VN31 S 88,9% (67,2% a 96,9%) E 96,9% (84,3% a 99,4%) VPP 94,1 % VPN 93,9% CPP 28,44 (4,10 a 197,15) 0,11 (0,03 a 0,42) Exactitud 94%	Limitaciones: Muestra representativa aunque posible sesgo de incorporación Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: Parcialmente financiada por Action Research, SCPOE y Medical Research Council Calidad global: Baja

Tabla 13.15. Belet N 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva:					
Cita: Belet. Neurol. 2004; 31(4) Objetivo: 1) Evaluar el papel de la RM seriada para predecir el neurodesarrollo tardío (4 años). 2) Describir las características de la RM durante estos 4 años en pacientes con EHI. Diseño: Estudio prospectivo de una cohorte de RNT. Ámbito: Único centro en Samsu (Turquía). Periodo: no se especifica.	CI (definición EHI): Distrés fetal anteparto (RCTG alterado) y Apgar 5' ≤ 6, necesidad de REA y alteraciones neurológicas específicas en las primeras 24 h. Graduación de EHI 1 a 3 según Sarnat. EG > 37 semanas. CE: Malformación del SNC confirmada, metabolopatía, cromosomopatía, malf. congénita, infección intrauterina. N: 24. Características: PRN: 3184.2 (89.0) g. (r 2300-4000 g), EG: 39.5 (0.2) sem. (r 38-42). Hombres/mujeres 17/7. Edad media realización 1ª RM 11 días (r 5-19). 2ª: 4 meses. 3ª: 3,5-4 años. No hipotermia. Terapia estándar de los pacientes.	Prueba - Estrategia evaluada: RM con equipo de 0.5T (GE) MRI en el periodo neonatal, al 4º mes y a los 4 años. Clasifica los resultados patológicos en 5 categorías: 1. Cambios periventricul. sin quistes (WML1). 2. Pérdida de SE y gliosis (WML2). 3. Lesión de SG profunda. 4. Encefalomalacia (focal o quística difusa), y 5. Atrofia. Criterios de evaluación: Neurodesarrollo a los 4 años por neuropediatra "ciego" a la evolución inicial del niño y a las RMI. La evaluación incluye descripción del tipo de PCI, presencia de epilepsia y estimación del retraso de desarrollo (Bayley y Denver). (→ No especifica categorías).	Prueba o estrategia bien definida: Si. Criterio evaluación válido: Dudoso (definiciones ambiguas). Muestra representativa: Probablemente (aunque no fueron consecutivos → sesgo?). Comparación independiente: Si. Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Neurorradiólogo "ciego" para los resultados clínicos y neuropediatra para las RMI. Análisis correcto: Parece que sí, aunque los valores que ofrecen de S, E, VPP y VPN, varían un poco con las calculadas por nosotros.	Pérdidas: 3 éxitos (8 a 22 meses; no examinados a los 4 a), pero que se pueden incluir en el grupo de resultado adverso. Considerando todos los patrones de RM alterados en conjunto y muerte o alteración del neurodesarrollo (cualquiera de los tipos que definen), obtenemos los siguiente valores: RMI en periodo neonatal (5-19 días, media 11 d.): Ppre: 58,3% S 100,0% (75.8% a 100%); E 40,0% (16.8 a 68,7%); CPP 1,67 (1 a 2.7); CPN 0,0; VPP 70,0%; VPN 100%; Exactitud 74,7%. RM a los 4 meses: Ppre: 58,3% S 92,9% (68,5% a 98,7%); E 99,0% (71,0 a 100,0%); CPP 93,79 (0,20 a 44802,89); CPN 0,07; VPP 99,2%; VPN 90,9%; Exactitud 95,4%. RM a los 4 años: Ppre: 52,4% S 99,1% (73,0% a 100%); E 99,0% (71,0 a 100,0%); CPP 100,09 (0,21 a 47745,03); CPN 0,01; VPP 99,1%; VPN 99,0%; Exactitud 99,1%.	Limitaciones: Muestra pequeña. Probablemente No se sabe si son pacientes consecutivos, por lo que pudiera haber un sesgo de selección. Equipo obsoleto, en la actualidad se están utilizando equipos de 1.5-3T. Aparentemente la evaluación de la neuroimagen como del estado neurológico es ciega Relación directa (importancia/aplicabilidad). En este estudio 2 pacientes tienen EHI grado 1, con RMI normal y buena evolución. En 6 pacientes la EHI es grado 3, la RMI patológica y van todos mal. Finalmente, entre los 16 pacientes con EHI grado 2, la mitad (8) van bien y los otros 8 mal. Estos últimos tenían todos RMI alterada. Sin embargo, de los 8 que fueron bien, 4 tenían RMI normal y los otros 4 tipo WML1 en el periodo neonatal, que luego se normalizó. Es decir, en este pequeño número de pacientes, la RMI no permitiría distinguir quienes irán bien de los que no, entre las EHI grado 2. Conflictos de intereses: No mencionan.

Tabla 13.16. Biagioni 2001

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: RM en EHI					
Cita: Biagioni. Pediatrics.2001; 107(3) Objetivo: Investigar la correlación entre el EEG temprano y la RM en la EHI neonatal aguda, y estudiar el valor pronóstico de los hallazgos combinados de ambas técnicas. Diseño: Subestudio de uno mayor sobre EHI. Cohorte de pacientes de una base de datos. Ámbito (Lugar; Período): Un centro único (Hammersmith). Periodo no definido.	CI (definición EHI): Distrés fetal anteparto (RCTG alterado) y Apgar < 5-7 (1' y 5'), necesidad de REA y alteraciones neurológicas específicas en las primeras 24 h. RNT (>37 sem EG). Al menos 1 EEG (<72h) y 1 MRI cerebral tras la primera semana de vida. CE: No se especifican. N: 25. Características (Edad: sexo; intervenciones): RNT (38-42 sem). Hombres 13 /Mujeres 12. PRN: 2800 – 4300. No hipotermia.	Prueba – Estrategia evaluada: EEG (<72h): Normal o patológico: 3 tipos de anomalías en el trazado de base: Bajo voltaje continuo; Discontinuidad constante; Dismaduro. RM (8-28 d). Equipo de 1T, secuencias T1-T2 con IR. En base a criterios pre-establecidos se definen los siguientes patrones: • Normal. • Mínima lesión de GB y T. • Moderada lesión de SB. • Moderada lesión GB y T. • Moderada lesión de SB y GBT • Grave lesión de SB • Grave lesión de GBT con afectación de SB subcortical • Grave lesión de GBT con afectación extensa de SB Criterios de evaluación: Neurodesarrollo a los 2 años (protocolo estandarizado y escala de Griffiths. Normal: no signos neurológicos y DQ>85. Leve: Signos leves pero capaces de caminar y DQ 75-84. Moderado: PC capaces de sentarse pero no caminar independiente y DQ 50-74. Severo: muerte o PC incapaz de sentarse y DQ<50. Ppre: No calculable.	Prueba o estrategia bien definida: Si, aunque se deduce que utilizan las escala de Sarnat para clasificar el grado de EHI no se explicita Criterio evaluación válido: Si. Muestra representativa: Si. Comparación independiente: Neurofisiólogo “ciego” para los resultados de la RM y resultados clínicos. Experto en RM “ciego” para EEG y resultados clínicos S Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Los pacientes tenían que tener al menos 1 EEG (<72h) y 1 MR cerebral tras la primera semana de vida. (sesgo de incorporación) Análisis correcto: Si	Pérdidas: No EEG y Neurodesarrollo: Agrupando los resultados del EEG en Normal y Patológico y el Neurodesarrollo en Normal y Muerte o discapacidad, se obtienen los siguientes resultados: S 99,4% (74,2% a 99,0%); E 93,3% (58,0 a 99,3%); CPP 14,17 (0,97 a 206,67); CPN 0,06 (0,01 a 0,40); VPP 97,1%; VPN 87,5%; Exactitud 94,1%. RMI y Neurodesarrollo: Agrupando los resultados de la RMI en “Negativa” (normal, mínima lesión GBT y moderada de SB) y “Significativa” (el resto de los patrones) y el Neurodesarrollo en Normal y Muerte o discapacidad, se obtienen los siguientes resultados: S 94,1% (73,0 a 99,0%); E 94,1% (61,4 a 99,4%); CPP 16,0 (1,08 a 236,11); CPN 0,06 (0,01 a 0,42); VPP 97,0%; VPN 88,9%; Exactitud 94,1%. No obstante el principal valor de la técnica es poder correlacionar la distribución de las lesiones con el tipo de alteraciones desarrolladas posteriormente. Dado el escaso número de pacientes no es posible un análisis estadístico. Los autores lo muestran con una tabla de símbolos. La correlación entre EEG y RM fue buena: todos los EEG patológicos menos uno (15/16) mostraron alteraciones en la RM. Y todos los EEG normales menos uno (8/9) presentaron RMI “Negativa” (normal, lesión mínima de GBT o moderada de SB).	Limitaciones: El paciente nº 8 tiene un RCTG normal y Apgar 6-8 (¿?). Muestra no representativa. Sesgo de incorporación. Sólo un paciente EHI grado 3 Aunque a priori CPP>5, hay bastante heterogeneidad (Índices de confianza amplios) Relación directa (importancia/aplicabilidad). El EEG precoz permite detectar los pacientes que tendrán un neurodesarrollo normal de los que lo tendrán alterado, lo que constituye una herramienta muy útil a la cabecera del paciente. En los casos patológicos, la RM tras la primera semana puede proporcionar información más específica acerca de las alteraciones esperables en el neurodesarrollo. Conflictos de intereses: No se especifican.

Tabla 13.17. Coats 2009

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia y	Calidad	Resultados (RAR, RRR, NNT, EA, NND, RR, OR, HR, DM (IC 95%))	Comentarios
Cita: Coats. Pediatr Neurol. 2009; 41(4) Objetivos: 1. Establecer valores de normalidad de coeficientes de difusión aparente neonatal, y coeficiente de difusión aparente perinatal, y coeficiente de difusión aparente del recién nacido. Publicaciones sólo en inglés. 2. examinar los cambios de CDA tras el daño hipóxico-isquémico. 3. Determinar si CDA disminuidos se asocia a mal pronóstico. Tipos de estudio: Revisión sistemática con meta-análisis de estudios transversales, de cohortes y de casos y controles. Ámbito: Revisión de estudios a nivel internacional, publicados en inglés y realizados en ámbito hospitalario. Estudios publicados entre 1998 y 2007.	Búsquedas: en Pubmed (agosto, 2007), con los siguientes términos: imagen neonatal potenciada en difusión, coeficiente de difusión aparente neonatal, coeficiente de difusión aparente perinatal, y coeficiente de difusión aparente del recién nacido. Publicaciones sólo en inglés. CI: no especificados, pero 59 de los 218 resúmenes encontrados en Pubmed, tenían datos suficientes para ser valorados según los CE. CE: 1. si las regiones de interés no están especificadas. 2. si no incluyeron datos cuantitativos de CDA, 3. CDA estaban en un formato inservible (ratios, porcentajes o tablas); 4. si los datos estadísticos estaban en un formato inservible (medianas...); 5. si los niños tenían más de 1 mes en el momento del scanner; 6. si incluían niños prematuros; 7. si incluía otros diagnósticos además de EHI; y 8. si no incluía seguimiento. N/n: 14 estudios, 191 pacientes. Características: niños a término, sanos o con EHI y escaneados antes del mes de vida (ver CI y CE).	Prueba/estrategia evaluada: valores de CDA en el recién nacido a término sano y con EHI, en RM cerebral realizada en el primer mes de vida. Clasificación de CDA, estratificados por niveles crecientes de localización anatómica: 1. Tipo de tejido: sustancia gris, blanca y cerebelo. 2. distribución tisular: córtex y tractos de sustancia blanca. 3. Estructuras anatómicas: ganglios basales, córtex occipital, brazo posterior de la cápsula interna y tálamos. Criterios de evaluación: Clasificación dicotomizada de valores de evolución en: 1.Bueno: evolución normal o alteraciones leves. 2.Alterado: alteraciones moderadas-graves o muerte. Evaluación variable en los estudios: 0-24 meses mediante examen Amiel-Tison, valoración neuromotora, supervivencia o muerte, criterios de la OMS...	Diseño a priori: sí. Extracción de datos duplicada: no especificado. Busqueda completa: búsqueda realizada en una sola base de datos (PUBMED). Las palabras clave están especificadas pero los términos MeSH no. No restricción por idioma o tipo publicación: restricción a publicaciones en inglés. Lista de estudios incluidos-excluidos: sólo aparece la lista de los estudios incluidos, no de los excluidos. Evaluación de la calidad de estudios incluidos: no se especifican los tipos de estudios incluidos en la publicación. Consideración de la calidad: Al revisar cada trabajo incluido, se observa gran heterogeneidad en el tipo de estudio y por tanto en su calidad (pe, algunos no incluyen seguimiento). Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): especificados en los resultados mediante los índices I² y Q. Valoración sesgo de publicación: no se especifica. Consideración de conflictos de intereses: no se especifican.	Pérdidas: no especificadas. Resultado 1 (objetivo 1: valores de normalidad): 1. CDA en sustancia blanca (133.9±3.8) fueron significativamente mayores que en sustancia gris (118.9±3.1) (11,9%). No se encontraron diferencias entre sustancia gris y cerebelo (115.6±3.5). 2. Según distribución tisular, los CDA fueron significativamente menores en sustancia gris central (111.7±1.7) que en córtex (127.7±3.1). Los CDA de los tractos de sustancia blanca (121.8±3.3) fueron significativamente menores que en la sustancia blanca cortical (154.0±2.3). 3. Según estructuras anatómicas, los CDA menores se registraron en el brazo posterior de la cápsula interna (104.0±2.2) y el tálamo (105.0±3.6), y los mayores en la sustancia blanca frontal (154.9±3.6) y occipital (155.3±4.6). Los CDA del brazo posterior de la cápsula interna fueron inferiores que en el brazo anterior en un 12,3% (104.0±2,2 vs 117.6±1,1, p<0,05). Resultado 2 (objetivo 2: cambios en CDA en pacientes con daño hipóxico-isquémico): 1. Pacientes con buena evolución: no se encontraron diferencias con el grupo de pacientes sanos. 2. Pacientes con evolución alterada: CDA en la sustancia gris fueron un 40.4% inferiores, y un 29.8% en la sustancia blanca (p<0.005). En todas las áreas de distribución tisular, excepto en la sustancia gris profunda, los CDA fueron significativamente menores (sustancia gris central: 78.9±15.7; córtex: 102.9±4.9; tractos de sustancia blanca: 92.6±10.4; sustancia blanca cortical: 115.3±13.0). En la comparación por estructuras anatómicas, el brazo posterior de la cápsula interna fue significativamente inferior (22%), así como en la sustancia blanca frontal y occipital (83.2±7.5, 121.9±9.8 y 98.3±21.5, respectivamente). Resultado 3 (objetivo 3: asociación de CDA a pronóstico): Los pacientes con mala evolución presentaron CDA significativamente inferiores en el córtex occipital (37%) (120.0±5.3 vs 82.1±12.0). Las diferencias en la sustancia blanca frontal y occipital no alcanzaron la significancia estadística. Heterogeneidad: Varianza analizada con un 95% de IC: no se mostró heterogeneidad evidente en el brazo anterior de la cápsula interna ni en el cuerpo calloso del grupo de normalidad. Los IC variaron enormemente dependiendo de la región y del nivel de análisis, siendo superiores en el grupo de hipoxia-isquemia (I² 63.76 en córtex parieto-temporal a 96.32 en la cápsula interna) que en el grupo de normalidad (I² 16.16 en el brazo anterior de la cápsula interna a 96.87 en el tálamo).	Limitaciones: variabilidad en la selección de sujetos con imágenes normales como controles, la varianza en los parámetros de resonancia magnética utilizados, la variabilidad de las localizaciones/regiones de interés y su tamaño, y la edad en el momento del escáner. Relación directa (importancia/aplicabilidad): Los datos de normalidad de CDA en recién nacido sano proporcionan una base para futuros estudios comparativos. Los cambios en pacientes con daño hipóxico-isquémico apuntan a la importancia de dichos datos como ayuda para determinar el pronóstico de estos pacientes. Conflictos de intereses: No, proyecto financiado por el Departamento de Pediatría de la Universidad de Loma Linda, California, USA.

Tabla 13.18. Kuenzle 1994

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Cita: Kuenzle. Neuropediatric s. 1994; 25(4) Objetivo: Diseño: Prospectivo. Cohorte de pacientes. Ámbito (Lugar; Período): Un centro único (University Children's Hospital Zurich). Período: octubre 1986-agosto 1991	CI (definición EHI): Al menos uno ítem de los siguientes 3 grupos: - Signos de asfixia intrauterina: bradicardia fetal (FC <80x'), disminución variabilidad en la FC, desaceleraciones tardías o líquido teñido de meconio - Signos de asfixia perinatal: Apgar a los 5min ≤5 o a los 10min ≤6, pH art umbilical ≤7.1 y, déficit de base - Signos de encefalopatía en las 1as 48 tras el parto: convulsiones letargia, coma, hipo o hipertonia extensora, movimientos espontáneos anómalos. CE: síndromes dismórficos, malformaciones, infecciones intrauterinas, necesidad de intervención en el periodo neonatal N: 43. Características (Edad; sexo; intervenciones): RN con EG 39.4 (36 a 42 sem). 4 PEG, peso medio 3170g (1810-4300) Pre-hipotermia	Prueba – Estrategia evaluada: RM en las primeras dos semanas (2.35T Bruker-Spectrospin-System). Mediana de edad RM: 6 días Clasificación en 7 patrones de lesión que su vez se gradúan en leve, moderada y grave (I, II, III) L. Hiperintensidad difusa de ambos hemisferios M. Hiperintensidad parasagital en territorios limítrofes N. Cambios en GB y T O. Hiperintensidad periventricular P. Isquemia o hemorragia focal parenquimatosa Q. Hipointensidades periventriculares centrífugas lineales R. Normal Criterios de evaluación: Evaluación entre los 6 y 30 meses (mediana de 19 meses) Exploración neurológica (Optimality score der Prechtl) Neurodesarrollo evaluado con la escala de Griffith	Prueba o estrategia bien definida: Sí aunque el equipo de RM no es de los habitualmente utilizados actualmente Criterio evaluación válido: Sí, aunque en el análisis se incluyen una amplia variedad de patrones muchos de los cuales no son típicamente por hipoxia-isquemia. Pej infartos isquémicos-hemorrágicos, lesiones hipointensas pericentriculares con disposición centrífuga (congestión venosa) Muestra representativa: Sí. Comparación independiente: Sí (análisis de la RM y evaluación del neurodesarrollo a ciegas) Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Sí Análisis correcto: Sí, aunque incluyen patrones no típicos de lesión hipóxico-isquémica	Pérdidas: Se consideran alteraciones de RM significativas: AIII: hiperintensidad difusa grave de ambos hemisferios con pérdida importante de la diferenciación de estructuras II-IIIC: lesión ganglios basales moderada o grave La muestra inicial es de 43 pacientes de los que se analizan sólo los que tienen un seguimiento mínimo de 12 meses (n=41, de los que 28 tienen RM precoz y 13 RM tardía) Valor predictivo de la RM precoz para discapacidad (N=28) VP 2 FP 0 FN 1 VN 25 S 66,7%(20,8 a 93,9%), E 100% (86,7 a 100,0%) VPP 100; VPN 96,2%; CPN 0,33 (0,07 a 0,65) Exactitud 96,4% Valor predictivo de la RM tardía para discapacidad (N=13) VP 3 FP 1 FN 0 VN 9 S 100%(43,8 a 100,0%), E 90% (59,6a 98,2%) VPP 75; VPN 100%; CPP 10 (1,56 a 64,20) Exactitud 92,3% Valor predictivo global de la RM para discapacidad (N=41) VP 5 FP 1 FN 1 VN 34 S 83,3% (43,6 a 97,0%), E 97,1% (85,5 a 99,5%) VPP 83,3%; VPN 97,1%; CPN 0,17(0,03 a 1,03); CPP 29,17(4,09 a 208,03) Exactitud 95,1% Valor predictivo de la RM precoz para déficit cognitivo, CD < 70 (N=28) VP 2 FP0 FN1 VN25 S 66,7%(20,8 a 93,9%), E 100% (86,7 a 100,0%) VPP 100; VPN 96,2%; CPN 0,33 (0,07 a 0,65) Exactitud 96,4%	Limitaciones: Tipo de equipo empleado Tamaño muestral pequeño Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: Estudio financiado por Fundación Nacional Científica de Suiza Calidad global: Baja (aunque el tamaño muestra es pequeño y la clasificación de las lesiones no es la adecuada al realizar el análisis teniendo en cuenta las lesiones más significativas los CPP y los CPN son aceptables)

Tabla 13.19. Leijser 2007

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Valor predictivo de RM en combinación con otras pruebas diagnósticas en niños con EHI					
Cita Leijser. Neuropediatrics. 2007; 38(5) Objetivo: 1. Analizar el valor predictivo combinado de la neurorimagen (ECO y RM) junto con el aEEG para predecir la evolución de los RN con EHI 2. Analizar la exactitud de la ecografía comparada con la RM 3. evaluar si los patrones de daño se relacionan con el patrón de EEG Diseño: Estudio retrospectivo. Cohortes de RN asfícticos de ≥35 semanas Ámbito Un único centro de Leiden Periodo 1998-2009):	CI definición EHI: 1. Signos de distrés fetal (alteración del RCTG como disminución de la variabilidad, desaceleraciones tardías, bradicardia) 2. Score de apgar a los 5 min <7 3. pH arteria umbilical <7.1 4. signos clínicos de encefalopatía: irritabilidad, convulsiones, letargia Garduación gravedad EHI según escala de Sarnat CE: Septicemia, meningitis, enfermedad metabólica, cardiopatía o síndrome específico N: 23 (no viene el algoritmo con el flujo de pacientes excluidos): 1 con EHI leve, 12 con moderada y 9 con EHI grave Características (Edad; sexo; intervenciones): Prehipotermia EG media 39 semanas (35-42.3), peso medio 3150g (2200-4125g)	Prueba - Estrategia evaluada: RM con equipo de 1.5T (Phillips): T1, T2 y DWI Clasificación de los hallazgos en neuroimagen: 1. Normal 2. Lesión leve de GBT 3. Lesión moderada de SB 4. Lesión moderada de GBT 5. lesión moderada de SB y GBT 6. Lesión grave de SB 7. Lesión grave de GBT con afectación de SB subcortical 8. Lesión grave de GBT con afectación difusa de la SB Evaluación a ciegas para la investigación por dos examinadores Criterios de evaluación Evaluación neurológica estandarizada (Hempel) a los 2 años (no ciega) Clasificación de PC según criterios de Hagberg	Prueba o estrategia bien definida: si Criterio evaluación válido: si Muestra representativa: No, muestra muy pequeña Comparación independiente: No. Evaluación del neurodesarrollo no ciego Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica Posible sesgo de selección Análisis correcto: si	Se valora como lesiones de RM no significativas los tres primeros grupos y como significativas los grupos 4-8 Valor predictivo de la RM en la primera semana de vida Desenlace: Muerte o discapacidad VP 14FP 0 VN 1FN 8 S 93,3%(70,2% a 98,8%), E 100,0% (67,6% a 100,0%); CPN 0,07 (0,01 a 0,44) VPP 100%; VPN 88,9%; Exactitud 95.7%. Desenlace: Muerte VP 8 FP 6 VN 0FN 9 S 100% (67,6% a 100%)E 60,0% (35,7% a 80,2%); CPP 2,50 (1,35 a 4,65) VPP 57.1%; VPN 100 %; Exactitud 73.9%. Desenlace: Parálisis cerebral VP 6 FP 0 VN 4 FN 5 S 60,0% (31,3% a 83,2%) E100,0% (56,6% a 100 %); CPN 0,40 (0,19 a 0,85) VPP 100%; VPN 55.6 %; Exactitud 73.3%.	Limitaciones: Muestra pequeña Relación directa (importancia/aplicabilidad). Posible sesgo de selección, se desconoce el número de pacientes excluidos y los perdidos Conflictos de intereses: No Calidad muy baja

Tabla 13.20. Rutherford 1998

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; IC 95%)	Comentarios
Cita: Rutherford. Pediatrics. 1998; 102(2) Objetivo: Determinar el valor predictivo de la alteración de la señal del brazo posterior de la cápsula interna (PLIC) para predecir una evolución adversa a los 12 meses Diseño: Prospectivo base de datos Ámbito: Londres, RN nacidos o referidos al Hospital de Hammersmith o al Queen Charlottes No consta el periodo de reclutamiento	CI (definición EHI): RNT de 37 a 42 sem de EG con sospecha de asfixia y encefalopatía moderada/grave definida por la presencia de todos estos: a. distres fetal (RCTG con dips II, disminución variabilidad en la frecuencia cardíaca o BC con o sin líquido teñido de meconio) b. Apgar al min <5 c. Necesidad de REA d. Alguno de los siguientes signos neurológicos en las primeras 2 horas de vida: alteración del tono muscular, dificultad para la alimentación convulsiones o disminución de la conciencia Clasificación del grado de EHI en base a los criterios de Sarnat y Sarnat CE: RN con malformaciones congénitas, infecciones congénitas o enfermedades metabólicas N: 73/75 (2 perdidos clasificados como grado I): 23 grado I, 37 grado II, 13 grado III Características: (Edad; sexo; intervenciones; Prehipotermia) La RM se realiza en los primeros 10 días de vida en 68 pacientes y entre los 10 y 17 días en los 5 restantes (aporta datos crudos para el cálculo individual)	Prueba – Estrategia evaluada RM realizada lo más precozmente posible. Equipo 1T(Picker HPQ). Secuencias SE T1 y T2 axiales e IR. Valoración de las imágenes por dos investigadores a ciegas Clasificación de la señal de la PLIC en: 1. Normal: alta intensidad de señal en T1/IR en al menos un tercio del brazo posterior y un área de baja intensidad de menor tamaño en las secuencias T2 2.Equivoca: asimetría en la intensidad de señal de PLIC 3. Alterada: ausencia parcial o total de la normal intensidad de señal de la PLIC en T1/IR Criterios de evaluación: Neurodesarrollo a los 12 meses evaluado por una exploración neurológica sistematizada (Optimality Score) y la escala de desarrollo de Griffiths. Clasificación en: -Desarrollo normal: exploración física normal y puntuaciones de CD en el test de Griffiths ≥85 2. Alteración del neurodesarrollo: a. leve signos neurológicos menores como hipotonía o asimetrías en el tono pero CD normal o entre 75-84 b. moderado: CD entre 50-74 c. grave: CD <50 o fallecimiento	Prueba o estrategia bien definida: Sí Criterio evaluación válido: Sí Muestra representativa Sí Comparación independiente Sí, 2 examinadores independientes, estimación variabilidad inter-observador Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Análisis correcto: Sí	Pérdidas: 2 de 75 pacientes . 1. RM a cualquier edad (n=73, 23/37/13) Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir muerte o discapacidad grave a los 12 meses VP36, FP4, FN5, VN28 S 87,8% (74,5 a 94,7%), E 87,5% (71,9 a 95,0%), VPP 90,0%, VPN 84,8% , CPP 7,02 (2,79 a 17,69), CPN 0,14 (0,06 a 0,32), Exactitud 87,7% Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir la muerte VP16, FP24, FN1, VN32 S 94,1% (73 a 99%) E57,1% (44,1 a 69,2%), VPP40,0% VPN 97,0%, CPP 2,20 (1,59 a 3,04), CPN 0,10 (0,02 a 0,70), Exactitud 65,8% Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir discapacidad moderada-grave (n=56, 23/31/2) VP19, FP0, FN4, VN33 S 82,6%(62,9 a 93,0%), E 100 % (89,6% a 100%), VPP 100%, VPN 89,2%, CPN 0,17 (0,07 a 0,42), Exactitud 92,9% 2. RM en la primera semana de vida (n=61, 21/29/10) Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir la muerte o discapacidad grave a los 12 meses VP27, FP4, FN5, VN25 S 84,4% (68,2% a 93,1%), E 86,2%(69,4% a 94,5%), VPP 87,1%, VPN 83,3%, CPP 6,12 (2,43 a 15,38), CPN 0,18 (0,08 a 0,41), Exactitud 85,2% Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir muerte VP13, FP18, FN1, VN29 S 92,9% (68,5 a 98,7%), E 61,7% (47,4 a 74,2%), VPP 41,9%, VPN 96,7%, CPP 2,42 (1,64 a 3,58), CPN 0,12 (0,02 a 0,78), Exactitud 68,9% Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir discapacidad moderada-grave VP19, FP0, FN4, VN33 S 82,6% (62,9 a 93,0%) 100% (89,6 a 100%), VPP 100,0%, VPN 89,2%, CPN 0,17 (0,07 a 0,42), Exactitud 92,9% 3. RM > 7 días de vida (n=12, 2/8/2) Valor predictivo de la anomalía bilateral en la señal de la PLIC para predecir la muerte o discapacidad grave a los 12 meses VP9, FP0, FN0, VN3 S 100% (70,1 a 100,0%), E 100% (43,8% a 100%), VPP 100%, VPN 100%, Exactitud 100	Limitaciones: Escaso tamaño muestral (n=12) Relación directa (importancia/aplicabilidad). Muestra la utilidad de la alteración de la señal de la PLIC para predecir precozmente una evolución adversa (muerte o alteración en el neurodesarrollo a los 12 meses) en pacientes con EHI, especialmente importante para el grupo de RN con EHI moderada, Conflictos de intereses: proyecto parcialmente financiado por Picker Internacional la medical research council y por la Fundación Garfield Weston Calidad moderada-baja

Pregunta 14:

¿Cuál es el valor pronóstico de los biomarcadores en sangre, orina, o LCR para predecir muerte o problemas neuroevolutivos en el RN con EHI moderada o grave tratado o no con hipotermia?

Tabla 14.1. García-Alix 1994

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (ENE y PBM en LCR)					
Cita: García-Alix. Pediatrics.1994; 93(2) Objetivo: validez predictiva de marcadores biológicos en LCR Diseño: Cohortes Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Madrid, España, 1990-1992	CI (definición EHI): RN a término con al menos 3 de los criterios: pH cuero cabelludo fetal <7,20; pH arteria umbilical <7,20; Apgar <4 al minuto y/o <7 a 5 minutos; >1 minuto de ventilación con presión positiva. CE: Malformaciones congénitas, adición materna a heroína N: 69 (81 cumplen CI; 12 excluidos; 8 por CE; 3 no consentimiento y 1 fracaso en punción lumbar) Características (Edad; sexo; intervenciones): Valoración neurológica en primeros 7 días: 20 no tenían EHI, 30 tenían nivel 1, 12 nivel 2 y 6 nivel 3 (este grupo diferencias significativas en Apgar al 1 y 5 minutos; 3 fallecen en primeros 5 días) No intervención.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - LCR a 12 (12,2±4,2) y 72 h (72,6±5,8) de vida: ENE; inmunoensayo; >25 o >35 ng/ml) Proteína básica de mielina (PBM; radioinmunoensayo; >2 o >2,5 ng/ml) - Ecografía y TC craneal (1ª semana); EEG 16-48 horas si crisis o coma Criterios de evaluación (tiempo): Valoración neurológica estructurada (Dubowitz) de la EHI a los 0,5-1,5-3-7 días de vida por un solo explorador; Nivel 1: hiperexcitabilidad y/o hipotonía >72 horas vida; Nivel 2: letargia, hipotonía, reflejos primarios débiles o ausentes con/sin convulsiones; Nivel 3: anomalías de tono, convulsiones frecuentes, coma o estupor, con/sin signos de tronco cerebral. - Valoración neurológica cada 3 meses hasta 11-18 meses (“Amiel-Tison and Grenier” y “Denver Developmental Screening Test”). Clasificados como: [1] desarrollo normal, [2] deterioro motor leve o [3] parálisis cerebral/muerte. Ppre: 9 Alt motora leve: 13,04%. 3 PC: 4,34%, 3 muerte: 4,34%. Cualquier deterioro motor o muerte al año 21,7% (parálisis cerebral o muerte 8,6%) Respecto a EHI signif. (M+G): 19 Alt Mot Leve: 47%, PC 15,7, muerte 15,7	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas: no descritas ENE más alta cuanto > gravedad EHI. PBM solo [] > altas en EHI grave Criterio 1: Cualquier deterioro motor o muerte al año - ENE >25 a las 12 horas: S 86%; E 90%; ****Estimado a partir de la Ppre: Se 86% (62,1% a 96,3%) Es 90% (80,1% a 96,0%); VP 13; FP 5; FN 2; VN 49; CP+ 9,36 (3,97 a 22,08); CP- 0,15 (0,04 a 0,54); Ppost + 72% (49,1% a 87,5%); Ppost- 3,9% (1,1% a 13,2%) - ENE >55 a las 72 horas: Se 57%; Es 97% - PBM >2 a las 72 horas: Se 50%; Es 69% - PBM >2,5 a las 72 horas: Se 83%; Es 70% - ENE a las 12 horas: AUC 0,92 (DE: 0,04); AUC superior a PBM a 12 (p<0,001) y 72 horas (p<0,01) - ENE a las 72 horas: AUC 0,80 (DE: 0,08) - PBM a las 12 horas: AUC 0,59 (DE: 0,1) - PBM a las 72 horas: AUC 0,69 (DE: 0,09) Criterio 2: EHI en valoración neurológica en la primera semana (No EHI o Niveles 1/2/3): [ENE] > altas a 12 y 72 h grupos EHI mod y grave vs No EHI o EHI leve - No EHI: ENE 12 h 13,9 (DE 1,57) 72 h. 10,6 (DE 1,58); PBM 12 h. 1,8 (DE 0,4); 72 h. 2,8 (DE 0,47); No diferencias significativas con EHI nivel 1, pero sí con nivel 2 y 3. - EHI nivel 2: ENE 12 h. 43,6 (DE 7,4); 72 h. 26,2 (DE 5,2); diferencias significativas para ENE 12 y 72 horas con EHI nivel 3 (p<0,05 y <0,001); PBM 12 h. 3,7 (DE 1,7); 72 h. 3 (DE 0,6); diferencia significativa para PBM a 72 horas respecto nivel 3. - EHI nivel 3: ENE 12 h. 149 (DE 48); 72 h. 168 (DE 15,6); PBM 12 h. 8,57 (DE 3,3); 72 h. 10,6 (DE 2,4).	Limitaciones: - Intervalo de confianza de la Se amplio - No se describen indicadores de validez de algunos criterios - Valoración neurológica realizada por un solo evaluador - No se describe la mejora predictiva de los parámetros biológicos respecto la información clínica inicial. Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Criterios de evaluación con importancia clínica. Magnitud de la Validez de la ENE a las 12 horas potencialmente útil. Muestra representativa. Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad Evidencia Moderada

Tabla 14.2. Thornberg 1995

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)										
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [Suero y LCR]															
Cita: Thornberg. Arch Dis Child. 1995; 72(1) Objetivo: Evaluar si las [] de ENE en LCR y suero son un marcador de gravedad de la asfixia perinatal en RN y examinar si hay relación entre [] de glutamato y ENE en LCR y el patrón de aEEG y la evolución	No parece prospectivo No se señalan CE 1 Cohorte Estudio N: 22 RN con >37 s, con Apgar <5 a 5' o necesidad de VPPI >3'. EHI; leve (9) moderada (8) o grave (5). 2 Cohorte Control 9 RN neurológ. normales con PL 6 fallecieron o daño neurológ grave (27%) Características (Edad; sexo; intervenciones):	Prueba - Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras LCR: ENE y glutamato Cohorte E muestras entre 2 y 32 h (en un caso 96 h), Si muestras repetidas se tomo la primera. Cohorte C: tomadas primeros 3 días. Sólo ENE, no glutamato -Muestras suero: ENE Tomadas entre 2 y 64 horas de vida. sólo en Cohorte E. Muestras hemolizadas descartadas - Medición ENE x Radioinmunoens. rango 2-200µg/L . Glutamato x HPLC - Criterios evaluación Clasificación gravedad EHI x Sarnat aEEG 1canal: clasif como continuo, paroxístico o brote-supresión. Registro intermitente los 3 d. Patrón valorado el del 2 d (½ o todo el d) Seguimiento 18 meses x Pediatra o neuropediatr (parece retrospectivo). Ppre: 27%	Prueba o estrategia poco definida Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No Comparación independiente: No Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: ¿? Análisis correcto: No (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas: No todos los 22 incluidos tienen todas las determinaciones. (20 LCR-ENE, 15 Suero-LCR (68%), glutamato 16 (73%). 1: ENE más alta cuanto > gravedad EHI 2. RN muertos o con daño neurológico grave (no definido) parecen presentar valores más altos de ENE en LCR. No datos expresados de forma que se puedan valorar . No relación clara entre desenlaces y valores S 100, E 93, VPP 85,7, VPN 100 <table><tr><th>S (IC)</th><th>E (IC)</th><th>CPP (IC)</th><th>CPN (IC)</th><th>OR (IC)</th></tr><tr><td>1,0 (0,541-1,00)</td><td>0,929 (0,661-0,998)</td><td>9,286 (2,007-42,970)</td><td>0,079 (0,005-1,153)</td><td>117,00 (4,169-3283,8)</td></tr></table>	S (IC)	E (IC)	CPP (IC)	CPN (IC)	OR (IC)	1,0 (0,541-1,00)	0,929 (0,661-0,998)	9,286 (2,007-42,970)	0,079 (0,005-1,153)	117,00 (4,169-3283,8)	Limitaciones: - Pocos pacientes - Parece estudio retrospectivo - No se sabe si se estudiaron todos los neonatos con los criterios de los incluidos. - Amplio margen temporal en la determinación. Además ventana de controles puede ser diferente. No se especifica hora real ni dispersión de la edad determinación. Punto clave, dado los cambios en el tiempo de estas proteínas. - No señala si determinación ciega a clínica. Valoración neurológica realizada por un solo evaluador - Se desconoce si mejora predictiva de la ENE en LCR o sangre respecto a la sensibilidad Ppre. - No análisis estadíst. de correlación entre valores de Biomarcadores y gravedad clínica de la EHI o aEEG al 2º d. Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Muestra poco representativa. - Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No Explicitados. Financiado con 2 becas de diferentes organismos científicos Calidad BAJA
S (IC)	E (IC)	CPP (IC)	CPN (IC)	OR (IC)											
1,0 (0,541-1,00)	0,929 (0,661-0,998)	9,286 (2,007-42,970)	0,079 (0,005-1,153)	117,00 (4,169-3283,8)											

Tabla 14.3. Verdu-Pérez 2001

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)												
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (ENE en Suero)																	
Cita: Verdu-Pérez. Rev Neurol. 2001; 32(8) Objetivo: Examinar si las [] de ENE en suero se correlacionan con secuelas neurológicas posteriores Diseño: cohorte de 47 RN, GE: 25 con EHI y Apgar 5'≤6, DB >10 inmediate. Al nacimiento GC: 22 RNT. No complicaciones. Apgar a los 5' de 9-10. No enferm neurolog. Infecc o hemolítica Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Toledo. España Enero1994-Dic1998	CI (definición EHI): RN ≥ 37 s, con los criterios: pH arteria umbilical ≤7,20 y/o DB >12; Apgar <6 a 5', (¿consecutivos?) CE: No especificados. Infección Características (Edad; Peso. < grupo EHI Grupo C similar al Grupo E. Clasificación GE según evolución. 19 Evol Normal 6 Evol Adversa (3 fallecieron y 3 secuelas) Características GE. EG: 40 s (37-41). Peso 3174±330 (~ GC) Ev. Radiológica • USC Evolución mediana 3,5 a (1-6 a) • Amiel-Tison & Grenier • Gessell y Amatruda ¿Ciegas? Normal: no anomalías motrices y CD >80 No intervención	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -ENE suero: entre 24-72 horas (µg/L).. Determinación: radioinmunoanálisis Control hemolisis. Repetición muestra Criterios de evaluación (tiempo): - Evolución mediana 3,5 a (1-6 a) • Amiel-Tison & Grenier • Gessell y Amatruda Normal: no anomalías motrices y CD >80 Anormal: muerte y/o anomalías motrices y CD <80 ¿Clasificación ciega? ¿Seguimiento a largo plazo (m = 3,5 años)!!. Ppre: Muerte 3/25 = 12% Evolc. Anormal 3/25 = 12 % Muerte + PC = 6/25 = 24% Graduación clínica de EHI y evolución adversa: Sensibilidad 100, Especificidad 63%. Especificidad de graduación EHI + ENE: E 95% Probabilidad preprueba 25%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos, valores predictivos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas: ninguna ENE-suero No diferencias entre grupo C (25) y evolc normal (19). Evoluc adversa vs Evolc normal :116,4 (42-226) vs 21,3 (7,5-40) (p<0.01). En la gráfica, todos los neonatos con Ev. Adversa presentaron valores > 45ng/mL. Punto de corte = +2DS grupo C (27,6 ng/mL). Evolución a 1,6 a (1-6 años) Valores en rojo calculados (VPP, VPN, Cociente probabilidad) según datos aportados <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punto Corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>27,6 µg/L</td><td>100</td><td>79</td><td>60</td><td>100</td><td>4,5</td></tr> </tbody> </table> La especificidad conjunta de ENE y gradación EHI (ENE > 27,6+EHI moderada-grave)= 95% Calculado x nosotros (VP 6, FP 4, FN 0, VN 14 (¿?)) S 100 (61,0-100) E 77,7 (54,8-91,0%) VPP 60 (31,3-83,2%) VPN 100 (78,5-100%) Exactitud: 83,3% CPP (LR) 4,5 (1,9-10,6) Prob Postprueba + 60% (31,3-83,2%) Prob Postprueba Negativa 0,0 (0,0-21,5%)	Punto Corte	S	E	VPP	VPN	P	27,6 µg/L	100	79	60	100	4,5	Limitaciones: Muestra pequeña 25 EHI (no da el nº de neonatos con leve, mod, grave). No datos según gravedad Amplia variabilidad momento de determinaciones (24-72 hrs). No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico No se describe la mejora predictiva de los parámetros ENE respecto la información clínica inicial. Pero calculada por nosotros Prob Postprueba 60% Relación directa (importancia/aplicabilidad). La determinación de ENE-suero en las primeras 24-72 hrs buena capacidad predictiva a largo plazo Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad Baja
Punto Corte	S	E	VPP	VPN	P												
27,6 µg/L	100	79	60	100	4,5												

Tabla 14.4. Nagdyman 2001

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																																																																										
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (S100β, ENE y CK-BB en suero)																																																																																																															
Cita: Nagdyman. Res. 2001; 49(4) Objetivo: Examinar curso postnatal de las [] de S100β, ENE y CK-BB en suero y conocer si predicen la gravedad de la EHI Diseño: 2 cohortes 29 RN asfícticos Grupo control 32 RNT con Apgar ≥ 9 al 1/5 y 10'. Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Berlin. Alemania Junio 1998- Diciembre 1999.	CI (definición EHI): RN ≥ 37 s, con los criterios: pH arteria umbilical ≤70 y/o DB >12; Apgar <7 a 5', (¿consecutivos?) CE: Infección, tumores, adicción, Enf. Metabólica Congénita. Características Grupo asfixia: A) Evolución Normal. B) Evolución Anormal o muerte. Grupo Control: 20 RN con madre sana, PH > 7,2 y Apgar 5'>7. Grupos = Peso, EG, Sex Grupo Asfixia: 22/29 EHI 7 no EHI, 22 EHI (Clas. Sarnat. Leve 15, Mod 4, Grave 3. Diferencias en Apgar, PH, BD entre no EHI-EHI leve y EHI grave No intervención	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): Mediciones -S100β,ENE y CK-BB en cordón y a las 2, 6, 12 y 24 hrs S100B- inmunoluminiscencia (Sangtec) - NSE EIA Roche -CKBB fracción electroforesis y medición x fluorometría - Test de hemólisis (Hb libre) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). Ppre: No EHI-EHI leve= 75,86%% EHI mode-grave = 24,13% 2 fallecieron	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: no Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (faltan recuentos de intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas. Evolución 2 (25/27 SV=7 %), CK-BB. [CK-BB] más altas a 2, 6, 12 en EHI mod-grave vs No-EHI leve. No en cordón ni a las 24 hrs. S100β. [S100B] más altas a 2, 6, en EHI mod-grave vs No-EHI leve. No en cordón ni a las 12,24 hrs. ENE. [ENE] más alta a las 12 y 24 h en EHI mod-grave vs No-EHI leve. No en cordón, ni a las 2 y las 6 h de vida. Predicción EHI moderada-Grave <table><tr><th></th><th>Punt o Corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>CPP</th><th>AUC</th></tr><tr><td>CK-BB 2h</td><td>18,8</td><td>100</td><td>90</td><td>71</td><td>90</td><td>10</td><td>0,879</td></tr><tr><td>U/L</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CK-BB 6 h</td><td>17,0</td><td>86</td><td>77</td><td>55</td><td>94</td><td>3,7</td><td>0,877</td></tr><tr><td>S100B 2h</td><td>8,5</td><td>71</td><td>90</td><td>71</td><td>90</td><td>7,1</td><td>0,832</td></tr><tr><td>S100B 6 h</td><td>4,6</td><td>71</td><td>86</td><td>63</td><td>90</td><td>5,07</td><td>0,8805</td></tr><tr><td>ENE 2 h</td><td>44</td><td>83</td><td>68</td><td>46</td><td>93</td><td>2,5</td><td>0,768</td></tr><tr><td>ENE 6 h</td><td>46</td><td>83</td><td>65</td><td>42</td><td>93</td><td>2,3</td><td>0,763</td></tr><tr><td>pH</td><td><6,9</td><td>71</td><td>73</td><td>46</td><td>89</td><td>2,629</td><td>0,838</td></tr><tr><td>DB</td><td>>17</td><td>83</td><td>77</td><td>50</td><td>94</td><td>3,6</td><td>0,905</td></tr><tr><td>Apgar 1</td><td><3</td><td>73</td><td>86</td><td>50</td><td>94</td><td>5,2</td><td>0,825</td></tr></table> Este estudio sugiere un valor muy limitado de la S100B y la ENE en suero a las 2 y las 6 horas de vida para predecir EHI grave.El mejor biomarcador fue CK-BB a las 2 hrs. <table><tr><th></th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>CPP</th></tr><tr><td>CK-BB y Apgar</td><td>83</td><td>95</td><td>83</td><td>96</td><td>16,6</td></tr><tr><td>S100B y DB>17</td><td>67</td><td>100</td><td>100</td><td>92</td><td></td></tr></table> Relación entre [BioM] y desenlaces de la GPC no examinada Predicción desenlaces: • Muerte neonatal y parálisis cerebral: No examinado • Discapacidad grave. No examinado • Muerte y/o discapacidad grave. No examinado		Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	CPP	AUC	CK-BB 2h	18,8	100	90	71	90	10	0,879	U/L								CK-BB 6 h	17,0	86	77	55	94	3,7	0,877	S100B 2h	8,5	71	90	71	90	7,1	0,832	S100B 6 h	4,6	71	86	63	90	5,07	0,8805	ENE 2 h	44	83	68	46	93	2,5	0,768	ENE 6 h	46	83	65	42	93	2,3	0,763	pH	<6,9	71	73	46	89	2,629	0,838	DB	>17	83	77	50	94	3,6	0,905	Apgar 1	<3	73	86	50	94	5,2	0,825		S	E	VPP	VPN	CPP	CK-BB y Apgar	83	95	83	96	16,6	S100B y DB>17	67	100	100	92		Limitaciones: - Muestra muy pequeña 22 EHI. Solo 7 EHI signif (mod+grave). ¡¡!! - No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico - No se describe la mejora predictiva de los parámetros biológicos respecto la información clínica inicial. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Aplicabilidad sobre relación entre valores precoces de S100 y ENE y gravedad EHI Se aportan datos que muestran que no hay mejoría predictiva de los parámetros ENE respecto la información clínica inicial. No aplicabilidad GPC dado que no aborda los desenlaces planteados en la GPC Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad evidencia 1 EXCLUIDO x no evolución
	Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	CPP	AUC																																																																																																								
CK-BB 2h	18,8	100	90	71	90	10	0,879																																																																																																								
U/L																																																																																																															
CK-BB 6 h	17,0	86	77	55	94	3,7	0,877																																																																																																								
S100B 2h	8,5	71	90	71	90	7,1	0,832																																																																																																								
S100B 6 h	4,6	71	86	63	90	5,07	0,8805																																																																																																								
ENE 2 h	44	83	68	46	93	2,5	0,768																																																																																																								
ENE 6 h	46	83	65	42	93	2,3	0,763																																																																																																								
pH	<6,9	71	73	46	89	2,629	0,838																																																																																																								
DB	>17	83	77	50	94	3,6	0,905																																																																																																								
Apgar 1	<3	73	86	50	94	5,2	0,825																																																																																																								
	S	E	VPP	VPN	CPP																																																																																																										
CK-BB y Apgar	83	95	83	96	16,6																																																																																																										
S100B y DB>17	67	100	100	92																																																																																																											

Tabla 14.5. Blennow 2001

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)										
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (Prot Neurofilamento (NFp), PAFG, S100, ENE en LCR)															
Cita: Blennow. Acta Paediatr. 2001; 90(10) Objetivo: Examinar si las [] de S100, NFp, ENE y PAFG se correlacionan con grado de EHI y pronóstico a corto plazo Diseño: cohorte de 22 RN asfícticos (GE) Grupo control (GC) 8 RNT con PL para descartar infección. Ámbito (Lugar; Período):3 Hospita-les, Estocolmo, Oslo, Tartu. Noruega	CI (definición EHI): RN ≥ 35 s y <96 horas de edad, con los criterios: distres fetal, necesidad reanimación con PPI > 3'. Apgar 5'<6 o pH AU71° < 7.1 y/o DB <10. (¿consecutivos?) CE: No especificados. Infección Características (Edad; Peso. < grupo EHI) GC. No EHI = 8 GE. 22. Clasificación EHI según Sarnat. EHI = Leve 9, Mod 5, Grave 8. No diferencias entre grupo E y GC excepto en Apgar 5'. Evolución neurológica al año y 4 años No refiere si se realizó algún test de desarrollo Muerte 5 Neurohandicap No intervención	Prueba – Estrategia evaluada [] de S100, NFp, ENE y PAFG en LCR (positivo/punto corte): Grupo E: LCR: mediana y rango = 14 h (6-89) Grupo C: LCR: mediana y rango= 36 (22-72) Determinación S100 y NSE LIAs (Sangtec), de PAFG y NFp densidad óptica usando un lector ELISA .Se descartaron muestras hemolizadas Graduación EHI (Sarnat). Criterios de evaluación (tiempo): 1 y 4 años - Seguimiento (clínica alto riesgo). Clasificación Neurohandicap: discapacidad mayor: espasticidad, epilepsia, sordera o retraso global del neurodesarrollo. (¿ciega a biomarcadores?) Clasificados como:1) No PC o signos de alteración (¿?) 2) PC Ppre: Muerte 5/22 = 22,7% (todos EHI grave) Neurohandicap: 7/17 = 41 % Muerte + Neurohand= 12/22 = 54,5%(8 con EHI grave, 3 moderada y 1 leve) Todos los niños con EHI grave (8) tuvieron evoluc adversa (3 muertos y 5 handicap). De los 5 con moderada 2 presentaron neurohandicap Valor de EHI moderada o grave y evolución adversa (calculado por mi a partir datos) <table><tr><td>S</td><td>E</td><td>VPP</td><td>VPN</td><td>P</td></tr><tr><td>91,6</td><td>90</td><td>91,6</td><td>90</td><td>9</td></tr></table>	S	E	VPP	VPN	P	91,6	90	91,6	90	9	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas. Ninguna Biomarcadores-LCR (ENE, S100B, PAFG, NFp [Biomarc] > altas en EHI (grupo E) vs grupo C (No EHI). [ENE] en EHI mod+grave > altas que grupo No EHI. Las [] aparentemente más altas con cada grado de gravedad de la EHI (correlación y predictividad no aportadas) Desenlaces Muerte: marcado ↑[S100B] en todos los muertos. No datos de VP, VN, FP, FN. Predictividad no calculada Evolución al año y cuatro años Las concentraciones de cada biomarcador fueron más alta en los niños con neurohandicap (evoluc adversa) que en aquellos con evolución normal. Predictividad no calculada Pero estas concentraciones fueron principalmente a expensas de los altos valores observados en los fallecidos. Así. los no fallecidos con evolución adversa no mostraron [biomarcadores] diferentes de las observadas en aquellos con evolución normal tanto al año como a los cuatro años. No da los datos de forma que se pueda establecer la validez de cada biomarcador para establecer la predictividad de muerte, neurohandicap, evoluc. adversa (muerte + neurohandicap), epilepsia, etc. No aporta resultados crudos en forma de VP, FP, VN, FN. Imposible calcular predictividad No contesta a los desenlaces establecidos para la GPC Correlación entre marcadores ENE y NFp: r=0.98, p<0.001 NFp1 y S100B: r=0.48, p<0.043 ENE y S100B: r = 0.53, p<0.015 No correlación entre PAFG y S100 B	Limitaciones: Muestra muy pequeña de EHI: 22, pero sólo 13 mod+grave, y 8 no EHI Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario (6-89 h). GC momento diferente (22-72 h). No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Evaluación neurológica. No test neurodesarrollo No aporta datos de forma que se pueda calcular el valor predictivo de neurohandicap para los diferentes biomarcadores (S, E, VPP, VPN, ratio de probabilidad) No se describe la mejora predictiva de los parámetros ENE respecto la información clínica inicial. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Dada la forma de dar los resultados no es clara la aplicabilidad. La predicción de muerte es difícil como concepto ya que es en más de un 90% de los casos fruto de la LET y esta decisión viene condicionada por EHI grave persistente o más rara vez por fracaso multiorgánico. Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con 3 becas de fundaciones (1 pública) Calidad Muy Baja
S	E	VPP	VPN	P											
91,6	90	91,6	90	9											

Tabla 14.6. Ezgü 2002

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																														
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (ENE en suero y LCR)																																			
Cita: Ezgü. J Child Neurol. 2002; 17(11)	CI (definición EHI): RN ≥ 37 s, con los criterios: pH arteria umbilical ≤7,20 y/o DB >12; Apgar <6 a 5', (¿consecutivos?) CE: No especificados. Infección Características (Edad; Peso. < grupo EHI No EHI = 8 Clasificación EHI según Sarnat. EHI = 18; Leve 5, Mod 6, Grave 7. Predominio niñas No diferencias en Apgar y PH entre EHI y no EHI Ev. Ciegas Ev. Radiológica • USC: primeras 72 h (transductor 5MHz) • RM 7-14 días. Anormal si anomalías o hemorragia en la rama posterior cápsula interna, GB, Tálamo y SB o SG. EEG primeras 72 horas 14 canales. Bajo voltaje, discontinuidad, dismadurez (¿?), anomalías paroxística Evolución al año Griffith DS. < 85 anormal No intervención	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -ENE en LCR: primeras 72 horas (µg/L). -ENE suero: primeras 72 horas (µg/L).. Determinación: ELISA (Boehringer) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). -Seguimiento (no se especifica periodicidad, entrenamiento). Esquema Amiel-Tison. -Clasificación a los 18 meses (¿ciega?) Clasificados como:1) No PC o signos de alteración (¿?), 2) PC Ppre: Muerte: ninguno Ev. Anormal (Griffith <85) 10/19 = 53 % Muerte + PC = 19/62 = 30% Predicción de muerte o PC 18 meses si EHI <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>100 %</td><td>60%</td><td>53%</td><td>100%</td><td>2,5</td></tr></table> Acidosis + EHI <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>100 %</td><td>65%</td><td>58%</td><td>100%</td><td>2,5</td></tr></table> P = Likelihood ratio = Sensib/ (1-Especific). (Calculado por mi)	S	E	VPP	VPN	P	100 %	60%	53%	100%	2,5	S	E	VPP	VPN	P	100 %	65%	58%	100%	2,5	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: No, pero se pueden calcular el valor del test al dar datos crudos en tablas (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas. Evolución7 (27%), solo 73% (19) seguidos. EEG no en 5 (19,2%). ENE-LCR [ENE] > altas en EHI vs No EHI. [ENE] en EHI mod+grave > altas que grupo No EHI o EHI leve. No diferencias entre No-EHI y EHI leve. Da los datos de ENE junto con la imagen (¿?) Desenlaces de interés Evoluc. Anormal al año Punto de corte 6 µg/L. Los siguientes datos han sido calculados por nosotros según datos de tabla 3 VP 9, FP 1, VN 8, FN 1 S 90% (70,1-100%), E 88,9 (56,5-98%), VPP 90 (59,6-98,2). VPN 88,9 (67,6-100%) Exactitud 94,4 (74,2-99%). Prob Preprueba 53%. Prob Postprueba 77,6 (46,7-93,2%) Evolc anormal + muerte Los mismos resultados ya que ningún paciente falleció <table><tr><th>S (IC)</th><th>E (IC)</th><th>CPP (IC)</th><th>CPN (IC)</th><th>OR (IC)</th></tr><tr><td>0,90 (0,555 - 0,997)</td><td>0,889 (0,518- 0,997)</td><td>8,100 (1,262- 52,001)</td><td>0,113 (0,017- 0,733)</td><td>72,00 (3,841- 1349,6)</td></tr></table> RM alterada. VP 9, FN 1, FP3, VN 8 S 90 (59,6-98,2), E 72,7 (43,4-90,3), VPP 75 (46,8-91,1). VPN 88,9 (56,5-98%). Exactitud 81% OR 24,00 (2,6-279,64) CPP (LR+) 3,30 (1,23-8,85). CPN (LR-) 0,14 (0,02-0,91) Prob Postprueba 58,6 (32,2-80,8) ENE-suero No diferencias entre grupos. No parece predecir ni alteraciones EEG, RM ni evolución.	S (IC)	E (IC)	CPP (IC)	CPN (IC)	OR (IC)	0,90 (0,555 - 0,997)	0,889 (0,518- 0,997)	8,100 (1,262- 52,001)	0,113 (0,017- 0,733)	72,00 (3,841- 1349,6)	Limitaciones: Pérdidas amplias (>10%) Muestra muy pequeña 18 EHI (13 mod+grave), 8 no EHI Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario. Primeras 72 hrs No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico 4 tenían Hgia parenquimatosa- (No claro el significado de la RM). Riesgo de LCR hematológico y con hemólisis. ¿Se descartaron muestras hemolizadas? Seguimiento a un año. Aunque no se describe la mejora predictiva de los parámetros ENE respecto la información clínica inicial, el análisis nuestro prueba que es así. Relación directa (importancia/aplicabilidad). La determinación de ENE-LCR en las primeras 72 hrs buena capacidad predictiva al año No valor de las [ENE] en suero Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad Baja
S	E	VPP	VPN	P																															
100 %	60%	53%	100%	2,5																															
S	E	VPP	VPN	P																															
100 %	65%	58%	100%	2,5																															
S (IC)	E (IC)	CPP (IC)	CPN (IC)	OR (IC)																															
0,90 (0,555 - 0,997)	0,889 (0,518- 0,997)	8,100 (1,262- 52,001)	0,113 (0,017- 0,733)	72,00 (3,841- 1349,6)																															

Tabla 14.7. Dayioğlu 2002

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (ENE en LCR)					
Cita: Dayioğlu. J Trop Pediatr. 2002; 48(1) Objetivo: Examinar si las [] de ENE en LCR se correlacionan con gravedad EHI, y evolución al mes. Correlación con evolución a largo plazo (al menos 1 año) no mencionada Diseño: cohorte de 32 RN asfícticos con EHI Ámbito (Lugar; Período): Hospital. Tuquía. Fechas ¿?	CI (definición EHI): RNT $\geq$ 37 s, con asfixia (¿criterios?) y EHI (¿consecutivos?) CE: No especificados. Infección Características no especificadas Clasificación EHI según Sarnat. No aporta número de pacientes con cada grado de gravedad Ev. Ciegas ¿? Ev. Radiológica • USC Evolución al mes: Ev adversa: muerte o alt. Neurológica al mes No intervención	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -ENE en LCR: a las 72 horas ($\mu\text{g/L}$). Dispersión temporal no referida. - Determinación: ELISA (Boehringer) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). - -Clasificación al mes: muerte o alterac neurológ. Ppre: Muerte ¿? Muerte + alt-Neuro al mes = ¿? USC anormal 21/32	Prueba o estrategia bien definida: No Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: ¿? Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: No (faltan muchos datos, recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas : ¿? ENE-LCR [ENE] > altas en EHI moderada ($45,05 \pm 21,04$) y grave ($77,89 \pm 22,55$) vs EHI leve ($22,96 \pm 6,43$ ng/mL) Diferencias entre EHI moderada y grave ¿? USC anormal ($21/32 = 65,6\%$): La presencia de alteración USC se correlacionó con [ENE] más altas en LCR. No da r ni significación, pero aporta un valor de $62,64 \pm 28,14$, $p=0,015$. Correlación ENE y [Albúmina] en LCR	Limitaciones: Escasos datos. Es una carta Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario. Primeras 72 hrs No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Riesgo de LCR hemático y con hemólisis. ¿Se descartaron muestras hemolizadas? Seguimiento a un mes. Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: Evidencia 1 EXCLUIDO x no evolución

Tabla 14.8. Nagdyman 2003

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (S100β, ENE y CK-BB en suero)																																																					
Cita: Nagdyman. Pediatr Res. 2003; 54(2) Objetivo: Examinar si las [] de S100β, ENE y CK-BB en suero predicen la evolución neurológica Diseño: 2 cohortes 29 RN asfícticos Grupo control 32 RNT con Apgar ≥ 9 al 1/5 y 10'. Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Berlín. Alemania Junio 1998- Diciembre 1999.	CI (definición EHI): RN ≥ 37 s, con los criterios: pH arteria umbilical ≤70 y/o DB >12; Apgar <7 a 5', (¿consecutivos?) CE: Infección, tumores, adicción, Enf. Metabólica Congénita. Características Grupo asfixia: A) Evoluc Normal. B) Evoluc Anormal o muerte. Grupo Control: 20 RN con madre sana, PH > 7,2 y Apgar 5'>7. Grupo Asfixia: 22/29 EHI (Clasificación Sarnat. Leve 15, Mod 4, Grve 3. No diferencias en Apgar y PH entre EHI con buena o mala evolución ni respecto a controles (error B) No diferencias en Ed. materna Ev. Ciegas Evolución a 20 meses de edad (ciega) Evaluaron educación materna No PC si deambulación sin ayuda a los 2 años No intervención	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): Mediciones -S100β,ENE y CK-BB a las 2, 6, 12 y 24 hrs S100B- inmunoluminiscencia (Sangtec) - NSE EIA Roche -CKBB fracción electroforesis y medición x fluorometría - Test de hemólisis (Hb libre) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). -Neurodesarrollo Griffiths 20 meses de edad de forma ciega. Griffith DS > 97.8 normal Leve retraso: 97.8-91.8 Grave retraso: < 91.8 Evolución adversa: no deambulación 2 años. Retraso severo (<91,8), PC o muerte Ppre: Normal 16: 59% Retraso o Muerte 11 = 40 % Muerte 2 = 6,9%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: No Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas. Evolución 2 (25/27 SV=7 %), No diferencia en QI entre control y asfixia. Relación entre [BioM] y gravedad EHI no examinada Retraso psicomotor en 9 EHI (4 leve y 5 grave) y 3 controles; No diferencia. Diferencias en [S100β y CK-BB entre grupo control y asfíctico. Pero no diferencia en el Grupo Asfixia según evolución (normal = retraso). No diferencias en [ENE] entre control y asfixia ni entre evoluc. normal o retraso. Predicción Alt. Neurodesarrollo 20 meses para S100B AUC S100 B (Apgar, Ph) < 0.6 (por ello no se calcularon valores predictivos). No diferencias entre grupos con evoluc. normal o retraso. No da VP, FP, FN. VN Predicción Alt. Neurodesarrollo 20 meses para CK, ENE <table><tr><th></th><th>Punt o Corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>CP P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>CK-BB 2h U/L</td><td>19</td><td>71</td><td>60</td><td>60</td><td>71</td><td>1,7 7</td><td>0,65 (0,438-0,879)</td></tr><tr><td>6 h</td><td>12,5</td><td>73</td><td>56</td><td>53</td><td>75</td><td>1,5 8</td><td>0,66 8 (0,45-0,87)</td></tr><tr><td>ENE2h</td><td>44</td><td>60</td><td>69</td><td>60</td><td>69</td><td>1,9 3</td><td>0,712 (0,49-0,93)</td></tr><tr><td>6 h</td><td>54</td><td>67</td><td>67</td><td>54</td><td>77</td><td>2,0</td><td>0,674 (0,44-0,902)</td></tr><tr><td>DB</td><td>>14</td><td>73</td><td>56</td><td>53</td><td>75</td><td>1,6 5</td><td>0,679 (0,467-0,89)</td></tr></table> Este estudio sugiere un valor muy limitado de la CK-BB y la ENE en suero a las 2 y las 6 horas de vida para predecir evolución ENE 2h: Prob Preprueba 40%, Postprueba + 56,3 (41,5-70,1%), postprueba – 27,9 (17,9-40,6%) ENE 6 h: Prob Postprueba + 57,5 (43,3-70,68%) Predicción desenlaces: • Muerte neonatal y parálisis cerebral: No examinado • Discapacidad grave. Pobre valor de CKBB y ENE		Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	CP P	AUC	CK-BB 2h U/L	19	71	60	60	71	1,7 7	0,65 (0,438-0,879)	6 h	12,5	73	56	53	75	1,5 8	0,66 8 (0,45-0,87)	ENE2h	44	60	69	60	69	1,9 3	0,712 (0,49-0,93)	6 h	54	67	67	54	77	2,0	0,674 (0,44-0,902)	DB	>14	73	56	53	75	1,6 5	0,679 (0,467-0,89)	Limitaciones: Muestra muy pequeña 22 EHI. Solo 7 EHI signif (mod+grave). Retraso o muerte 11 ¡¡!! No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Población asfíctica: no muy ilustrativa. Apgar 5' mediana de 6 (criterio entrada Agar <7 a 5') Tres controles presentaron retraso (¡15%!) Relación directa (importancia/aplicabilidad). Pobre aplicabilidad dada la escasa fiabilidad de los resultados dado el pequeñísimo número de neonatos con EHI significativa No mucha mejora predictiva respecto a predcción de muerte y EHI. Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Evidencia 1
	Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	CP P	AUC																																														
CK-BB 2h U/L	19	71	60	60	71	1,7 7	0,65 (0,438-0,879)																																														
6 h	12,5	73	56	53	75	1,5 8	0,66 8 (0,45-0,87)																																														
ENE2h	44	60	69	60	69	1,9 3	0,712 (0,49-0,93)																																														
6 h	54	67	67	54	77	2,0	0,674 (0,44-0,902)																																														
DB	>14	73	56	53	75	1,6 5	0,679 (0,467-0,89)																																														

Tabla 14.9. Çeltik 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																												
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (ENE en Suero)																																	
Cita: Çeltik. Brain Dev. 2004; 26(6) Objetivo: Examinar la relación entre ENE suero y la evolución a corto plazo. Si [] de ENE en suero predice evolución neurológica. Diseño: 3 cohortes 1) 43 RNT asfícticos 2) 29 RNT con LATM y estado normal 3) Grupo control 30; parto vaginal y estado normal Ámbito (Lugar; Período): Hospital. Turquía.	CI (definición EHI): RNT, con EHI y estrés intraparto, reanimación con PPI e intubación. (¿consecutivos?). Apgar 1'≤3, 5'<6, pH AU <7.1 CE: anomalías congénitas, anemia profunda, embarazo múltiple . Características Grupo asfixia: A) Evolucion Normal. B) Evolucion Anormal o muerte. Grupo Asfixia: 43 EHI (Clasificación Sarnat) Leve 14, Mod 19, Grave 10. No diferencias en EG, peso y sexo entre grupos. Diferencias en Apgar y PH Muerte 8 (2 EHI mod, 6 EHI grave) Pobre evolucion 11 No intervención	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): Mediciones 2 muestras de suero 1ª: ENE entre 4 y 48 horas: 20±14 (4-52) 2ª: ENE entre 5 y 7 días: 6,5±0,7 d - NSE radioinmunoensayo (Pharmacia) - Muestras hemolizadas descartadas Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). - EEG y TAC al mes y 12 meses -Examen Neurológico 1 semana, 3,6 y 12 meses y DDST x especialista. Pobre evolución: muerte o alt. Neurolog o mayor discaopacidad (espasticidad, convulsiones, sordera, o retraso neurodesarrollo) apoyado por anormal EEG oTAC Ppre: Normal 16= 37% Retraso o Muerte 19 = 44,1% Muerte 8 (2 EHI mod, 6 EHI grave)= 21%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: No Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (faltan AUC, recuentos e intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas. 1ª ENE: RN con EHI niveles > alto que los otros dos grupos 2ª ENE: [] > altas vs grupo 2. Disminución significativa de [] entre 1 y 2 muestra Diferencias en [ENE] según gravedad EHI. EHI grave [] > altas. No diferencia [] entre Mod y Leve No da VP, FP, FN. VN Curvas ROC Predicción EHI moderada-grave (1ª ENE) <table><tr><th>Punt o Corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>40</td><td>79</td><td>70</td><td>51</td><td>89</td><td>2,63</td><td>No dada</td></tr></table> Predicción pobre evolución (1ª ENE) <table><tr><th>Punt o Corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>45,4</td><td>84</td><td>70</td><td>39</td><td>95</td><td>2,8 ¿1,93?</td><td>No dada</td></tr></table> Calculado por nosotros Prob Postprueba +: 68,8 % (55,5-79,5%) Prob Postprueba -: 15,2 % (7,6-28,2%) CPP (LR) : 1,93 No aporta AUC (aunque la muestra) ni intervalos de confianzapara S, E, VPP, VPN. No da VP, VN, FP, FN	Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC	40	79	70	51	89	2,63	No dada	Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC	45,4	84	70	39	95	2,8 ¿1,93?	No dada	Limitaciones: No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Amplia variabilidad momento de toma de las muestras 4-52 h ¿Exámenes de seguimiento ciegos? Seguimiento y evaluación mediante DDST(principal pega) Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad Evidencia Baja
Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC																											
40	79	70	51	89	2,63	No dada																											
Punt o Corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC																											
45,4	84	70	39	95	2,8 ¿1,93?	No dada																											

Tabla 14.10. Thorngren-Jerneck 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																						
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (S100 Suero)																																																											
Cita: Thorngren-Jerneck. <i>Pediatr Res.</i> 2004; 55(3) Objetivo: Examinar si las [] de S100 en suero se correlacionan con gravedad EHI y si predice daño cerebral y luego PC Diseño: cohorte de RN asfícticos Grupo control 32 RNT con Apgar ≥ 9 al 1/5 y 10'. Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Suecia Nov 1995- Nov 1999 (5 años)	CI (definición EHI): RN ≥ 36 s, con los criterios: pH arteria umbilical <7,00 y/o DB >12; Apgar <7 a 5 minutos; signos clínicos de asfisia necesitando traslado a UCIN CE: Malformaciones congénitas o sepsis, N: 62 Grupo E 32 Grupo C Características (Edad; sexo; intervenciones): Sexo varones 48% PH mediana 6.99 Apgar 5': 4 (0-7) No EHI 5; EHI Leve 21; Moderada 24; Grave 12 Valoración neurológica diaria 1ª semana. Clasificación EHI según Sarnat Seguimiento hasta los 18 meses x Amiel-Tison. Clasificación: PC o no signos de alteración 18 meses. PC clasificada según Hagberg No intervención.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -S100 en sangre Sangre 1er d (1-19 h), 2º d (24-48 h) y 3er o 4ºd (48-96 h). Determinación: Ensayo inmunoradiactivo (Sangtec) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). -Seguimiento (no se especifica periodicidad, entrenamiento). Esquema Amiel-Tison. -Clasificación a los 18 meses (¿ciega?) Clasificados como:1) No PC o signos de alteración (¿?). 2) PC Ppre: Muerte y/o PC = 15% PC 10/62 = 16 % Muerte + PC = 19/62 = 30% Predicción de muerte o PC 18 meses si EHI <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>100 %</td><td>60%</td><td>53%</td><td>100%</td><td>2,5</td></tr></table> Acidosis + EHI <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>100 %</td><td>65%</td><td>58%</td><td>100%</td><td>2,5</td></tr></table> P = Likelihood ratio = Sensib/ (1-Especific). (Calculado por mi)	S	E	VPP	VPN	P	100 %	60%	53%	100%	2,5	S	E	VPP	VPN	P	100 %	65%	58%	100%	2,5	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: ¿? Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas: 12 muestras 1er d, 21 el 2º d, 17 el 3º y 4º d RN con EHI valores más altos que controles EHI moderada y grave: niveles día 1 y 2 (1as 48 h) más altos que los observados en no EHI o EHI leve (amplio rango de valores-enorme variabilidad). No diferencia de valores entre EHI moderada o grave. El día 2, los muertos tenía [] > altas que niños con PC Los niveles > altos el 1er d. Punto corte 12 µg/L Predicción de gravedad de EHI moderada o grave <table><tr><th>Punto corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>CPob a</th></tr><tr><td>12 µg/L</td><td>50%</td><td>85%</td><td>82%</td><td>55%</td><td>3,33</td></tr></table> Predicción de muerte o PC 18 meses (día 1 y 2) <table><tr><th>Punto corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>CPro b</th></tr><tr><td>12 µg/L</td><td>73%</td><td>74%</td><td>50%</td><td>89%</td><td>2,8</td></tr></table> No da VP, FP, FN, VN Prob Postprueba + 42,7 % (28,8-58,8%) Prob Postprueba – 8,8 (4,0-18,3%) CPP (LR): 2,8 Combinación de S100 >12 µg/L y EHI para Muerte o PC 18 m <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>Prob</th></tr><tr><td>61%</td><td>84%</td><td>61%</td><td>84%</td><td>3,81</td></tr></table> Relación entre [S100B] y gravedad EHI. VPP 82%, Prob 3,33 Predicción desenlaces de interes: • Muerte neonatal no examinado (pero [] > altas) • Parálisis cerebral: No examinado • Muerte y/o PC: el primer día; VPP 50%,CPP 2,8 (no superior a la predicción en base a la presencia de EHI significativa)	Punto corte	S	E	VPP	VPN	CPob a	12 µg/L	50%	85%	82%	55%	3,33	Punto corte	S	E	VPP	VPN	CPro b	12 µg/L	73%	74%	50%	89%	2,8	S	E	VPP	VPN	Prob	61%	84%	61%	84%	3,81	Limitaciones: Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario. Ej 1-19 h No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Pobre seguimiento. Pobre categorización neuroevolutiva (PC) Clasificación a los 18 meses (¿ciega?) Relación directa (importancia/aplicabilidad). La determinación de S100 >12 µg/L el primer d no conlleva una mejor predictividad (Likelihood ratio) de muerte o PC que la caracterización clínica de EHI(ver tablas) Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad Baja
S	E	VPP	VPN	P																																																							
100 %	60%	53%	100%	2,5																																																							
S	E	VPP	VPN	P																																																							
100 %	65%	58%	100%	2,5																																																							
Punto corte	S	E	VPP	VPN	CPob a																																																						
12 µg/L	50%	85%	82%	55%	3,33																																																						
Punto corte	S	E	VPP	VPN	CPro b																																																						
12 µg/L	73%	74%	50%	89%	2,8																																																						
S	E	VPP	VPN	Prob																																																							
61%	84%	61%	84%	3,81																																																							

Tabla 14.11. Tekgul 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																																						
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (ENE, IL6 en LCR y Suero)																																																																											
Cita: Tekgul. Pediatr Neurol. 2004; 31(5) Objetivo: Examinar si las [] de ENE y IL6 en Suero y LCR, así como cociente lactato/creatinina en orina predicen la evolución de RNT con asfisia Diseño: de una cohorte de 31 RN asfícticos; 24 (77%) EHI Grupo control 32 RNT con Apgar ≥ 9 al 1/5 y 10'. Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Turquía, Enero 1997 y Diciembre 2001	CI (definición EHI): RN ≥ 37-41 s, con los criterios: distres fetal, pH arteria umbilical <7,10 y/o DB >12; Apgar <5 a 5 minutos. Total 31 CE: No autorización 7 Infección 3 N: 21 Grupo E 12 EHI leve, 9 EHI moderada-Grave Clasificación EHI según Sarnat Características (Edad; sexo; intervenciones): Diferencias en pH, Apgar 1 y 5' entre los dos grupos de gravedad de EHI. Seguimiento hasta los 24 meses. Examen y DDST Clasificación: según Mizrahi No intervención.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -ENE e IL6 en LCR en sangre simultáneamente en primeras 24 h de vida. -Urico/creatinina orina entre 24-72 horas. IL6- Determinación: ELISA (Biotrak-Amersham) ENE- quantitative enzyme-immunologic Ac úrico/creatinina- autoanalizador Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat) primeros 3 d. -Seguimiento. Examen neurológico, y DDST (Denver) a los 2, 6-9, 12 y 24 meses. Evaluación ciega a biomarcadores. -Clasificación a los 24 meses. Alt. Leve: alteración con poca o ninguna significación funcional. Moderada si anomalías causando déficit funcional. 3 Grave si déficit que requiere asistencia todo el tiempo. Adversa: Evol Grave y/o muerte Pre: Muerte 2/21 = 9,5%. Convulsiones 8 (38%) Est Neurológ al alta Neo: EHI leve: todos normal EHI moderada-grave: Anormal 7/9 (78%) Evolución adversa en 7/21 (33%) todos tuvieron EHI moderada-grave; 2 muerte (9,5%) y 5 (26%) PC. 2/9 con EHI Moderada-grave: anomalía moderada en la evolución. 4 epilepsia todos Evoluc Adversa EHI moderada grave y Evoluc Adversa <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>C P</th><th>VP/FP</th><th>VN/F N</th></tr><tr><td>100</td><td>85</td><td>77</td><td>100</td><td>7,14</td><td>7/2</td><td>12/0</td></tr></table> Exactitud 79,2%. ORd 14 (1,8-108,27) CP+ 4,9 (1,28-18,82); CP- 0,35 (0,13-0,94) Prob Postprueba+ 77,5 (45-93,6)	S	E	VPP	VPN	C P	VP/FP	VN/F N	100	85	77	100	7,14	7/2	12/0	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: ¿? Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Gravedad de EHI y Biomarcadoes IL6. RN con EHI moderada-grave [IL6-LCR] valores más altos que EHI Leve: 47,69 pg/mL vs 9,955 (p<0.01). Pero rango de valores muy amplio (27,3 a 277,7).[IL6] en sangre y LCR relacionadas (r =0,78). ENE. RN con EHI moderada-grave [ENE-LCR] valores más altos que EHI Leve: 30,5 vs 9,03 (p<0.05). <u>No</u> diferencias en [ENE-Suero] entre los dos grupos de EHI. Lactato/creatinina en orina. No diferencia entre los dos grupos de gravedad de EHI Criterio 1. Valor predictivo evolución adversa (Curvas ROC) IL6 <table><tr><th>Punt corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>C</th><th>AUC</th></tr><tr><td>LCR 25,9</td><td>100</td><td>79</td><td>100</td><td>86</td><td>4,</td><td>0,91 (0,67-1,0)</td></tr><tr><td>S 9,5</td><td>86</td><td>86</td><td>75</td><td>92</td><td>6,</td><td>0,796 (0,68-,0)</td></tr></table> ENE <table><tr><th>Punt corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>C</th><th>AUC</th></tr><tr><td>LCR 17,6</td><td>86</td><td>64</td><td>90</td><td>55</td><td>2,</td><td>0,796 (0,68-1,0)</td></tr><tr><td>S 10,5</td><td>57</td><td>43</td><td>67</td><td>33</td><td></td><td>0,556 (NS)</td></tr></table> ENE en LCR. Prob postprueba+ 54,1 (40,8-66,8%) Prob Postprueba – 9,7 (4,1-21,4) CP+ (LR) 2,80 (¿2,388?) Resultados de ENE en LCR peores que la presencia de EHI moderada-grave Acido Urico/creatinina en orina <table><tr><th>Punt corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>C P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>2,0</td><td>86</td><td>64</td><td>73</td><td>80</td><td></td><td>0,766 (NS)</td></tr></table> Predicción desenlaces de interes: • Muerte y/o PC: el primer día; VPP 50%, prob 2,32 (no superior a la predicción en base a la presencia de EHI significativa)	Punt corte	S	E	VPP	VPN	C	AUC	LCR 25,9	100	79	100	86	4,	0,91 (0,67-1,0)	S 9,5	86	86	75	92	6,	0,796 (0,68-,0)	Punt corte	S	E	VPP	VPN	C	AUC	LCR 17,6	86	64	90	55	2,	0,796 (0,68-1,0)	S 10,5	57	43	67	33		0,556 (NS)	Punt corte	S	E	VPP	VPN	C P	AUC	2,0	86	64	73	80		0,766 (NS)	Limitaciones: Población pequeña. Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario. 24-72 hh No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Pobre seguimiento. Pobre categorización neuroevolutiva (PC) No se describe la mejora predictiva de los parámetros biológicos respecto la información clínica inicial. Sin embargo, cuando calculada por nosotros la EHI moderada-Grave predice mejor que [IL6 y ENE y Ac úrico/creatinina] Relación directa (importancia/aplicabilidad). La determinación de IL6 y ENE en LCR primeras 24 hrs no conlleva una mejor predictividad que la graduación de la EHI Si dudas en la graduación, aceptable valor predictivo. Conflictos de intereses: - No explicitados Evidencia Calidad moderada
S	E	VPP	VPN	C P	VP/FP	VN/F N																																																																					
100	85	77	100	7,14	7/2	12/0																																																																					
Punt corte	S	E	VPP	VPN	C	AUC																																																																					
LCR 25,9	100	79	100	86	4,	0,91 (0,67-1,0)																																																																					
S 9,5	86	86	75	92	6,	0,796 (0,68-,0)																																																																					
Punt corte	S	E	VPP	VPN	C	AUC																																																																					
LCR 17,6	86	64	90	55	2,	0,796 (0,68-1,0)																																																																					
S 10,5	57	43	67	33		0,556 (NS)																																																																					
Punt corte	S	E	VPP	VPN	C P	AUC																																																																					
2,0	86	64	73	80		0,766 (NS)																																																																					

Tabla 14.12. Martins 2005

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (S100 Suero)					
Cita: Martins 2005 Objetivo: Examinar si las [] de S100 en suero se correlacionan con gravedad EHI como marcador de daño cerebral y correlación con otras sustancias (lactato, e. hepáticas) Diseño: cohorte de RNT asfícticos 21 RNT con EHI Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Porto Alegre Brasil Sep 2003-Oct 2004	CI (definición EHI): RNT con EHI CE: Malformaciones congénitas o prematuridad N: 21 Características (Edad; sexo; intervenciones): Sexo, parto vaginal, Apgar 1 y 5 no diferencias entre los grados de EHI. Apgar 10' > bajo en EHI grave. EHI Leve 7; Moderada 6; Grave 8 Clasificación EHI según Sarnat No intervención.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -S100 en sangre Sangre 1er d (rango ¿?), 2º d (4º dh) Determinación: Ensayo Inmunoradiactivo (Sangtec) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). Ppre: Muerte 2/21 = 9,5%	Prueba o estrategia bien definida: No Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: No (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	- No diferencia en concentraciones de S100 entre los diferentes grados de EHI - No relación S100 con GOT, GPT, CK-mb, pero si con [lactato]	Limitaciones: Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario. Ej 1-19 h No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Pobre seguimiento. Pobre categorización neuroevolutiva (PC) Clasificación a los 18 meses (¿ciega?) Relación directa (importancia/aplicabilidad). La determinación de S100 >12 µg/L el primer d no conlleva una mejor predictividad (Likelihood ratio) de muerte o PC que la caracterización clínica de EHI(ver tablas) Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública EXCLUIDO x no evolución

Excluido

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y este

Tabla 14.13. Murabayasi 2008

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (S100 Suero)					
Cita: Murabayasi. Pediatr Int. 2008; 50(1) Objetivo: Examinar relación entre [S100B] en suero y pronóstico 18 meses Examinan 3 subgrupos: 1) Asfixia-EHI (27) 2) H.intracraneal 3) Malf. cerebral Diseño: cohorte de 40 RN, pero 27 asfícticos. Se analizan por separado Grupo control 22 Peso 3119±382 g EG 39,6±0,8 s Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Japón, Enero 2001-Marzo 2002	CI (definición EHI): RN (EG?) con los criterios de WHO 2004 (¿?): Apgar 1' <4, asfixia grave, 4-7 moderada-leve CE: ¿? N: 27 Grupo E -asfícticos 19 No-EHI EHI Leve 2, Moderada 3 y Grave 3. (6 EHI moderada-Grave y 21 No EHI-Leve) No aporta peso y EG para subgrupo de 27 neonatos con asfixia (¿?) Clasificación EHI según Sarnat Características (edad; sexo; intervenciones): No da peso y EG del subgrupo de 27 asfícticos. Deben ser términos Seguimiento hasta los 18 meses. ¿Evaluación realizada? Clasificación: ¿? No intervención.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -S100 en suero primer día (1 ^{er} 24 h), 2 ^o d y a los 6 d. Determinación: inmunoradiometría IRMA, Cepehid, Bromma, Suecia. Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat) - Seguimiento 18 m (cual ¿?) - si seguimiento no posible cuestionario por correo. -Clasificación a los 18 meses: ¿? Adversa: Evol Grave y/o muerte Ppre: Muerte 1/8 con EHI = 12,5%. 1/27 asfícticos=3,7% Est Neurológ a los 18 meses: 2 PC: 25% EHI, y el 7,4 % de los asfícticos. Evolución adversa (muerte y/o PC) en 3: 37,5 de los niños con EHI y 11,1% de total de asfícticos.	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: ¿? Análisis correcto: No (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Gravedad de EHI y Biomarcadores RN con EHI [S100-suero] valores más altos que en RN sin el día 1 ^o y 2 ^o . Disminución significativa entre el día 1 y 6. Criterio 1. Valor predictivo evolución adversa Aporta un nivel de corte de 10 µg/L para día 1 y 2. No Curvas ROC, no aporta valores de VP, FP, FN, VN De la lectura puede desprenderse: VP 3, FP 2, FN 0, VN 25 S100% (43,8-100%), E 92% (76,6-97,9), VPP 60% (23,1-88,2) Exactitud: 93,3% (78,7-98,2%), CPP (LR+) 13,50 (3,56-51,23), CPN (LR-) 0,0 Prob preprueba 37,5% (EHI-evolución adversa) Prob Postprueba + 89,0% (45,4-98,7%) Prob Postprueba – 0,0% (0,0-13,3%) Resultados de S100B mejores que la presencia de EHI para predecir pronóstico. Predicción desenlaces de interes: • Muerte y/o PC: el primer día; VPP 60%, prob 13,5 (superior a la predicción en base a la presencia de EHI). Cuidado los resultados de predicción serán diferentes si solo se considera EHI moderada-grave.	Limitaciones: Población muy pequeña. No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Tipo de Seguimiento mal especificado ¿Seguimiento y clasificación ciegas? Pobre categorización neuroevolutiva (PC) No aporta el valor predictivo del test (calculado por nosotros) No se describe la mejora predictiva de los parámetros de S100B respecto la información clínica inicial de EHI presente. Sin embargo, cuando calculada por nosotros la PS100B (1er y 2 ^o d) predice mejor que la evolución Relación directa (importancia/aplicabilidad). La determinación de S100B en suero primeras 48 hrs conlleva una mejor predictividad evolutiva que tener o no tener EHI Conflictos de intereses: - No explicitados Calidad Evidencia Muy baja

Tabla 14.14. Qian 2009

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (S100 Suero)					
Cita: Qian. Eur J Pediatr. 2009; 168(1) Objetivo: Examinar si las [] de S100 en sangre arterial de cordón umbilical identifican RN con EHI y si las [] se correlacionan con gravedad EHI como marcador de daño cerebral Diseño: cohorte de RNT asfícticos 40 RNT con EHI Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Japón	GE CI (definición EHI): RNT con EHI CE: Malformaciones congénitas o prematuridad N: 40 GC: 25 RN Características (Edad; sexo; intervenciones): Sexo, parto vaginal, Apgar 1 y 5, pH no diferencias entre los grados de EHI (Leve vs moderada-grave). Apgar 10 > bajo en EHI grave. Clasificación EHI según Sarnat EHI Leve 7; Moderada 6; Grave 8 No intervención.	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): -S100 en sangre arterial cordón Determinación: Ensayo Inmuno-radiactivo (Sangtec) Criterios de evaluación (tiempo): - Graduación EHI (Sarnat). Ppre: ¿?	Prueba o estrategia bien definida: No Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: No (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	• [S100] > altas. (1.98 vs 1.05 microg/L, p<0.05) • Diferencia en concentraciones de S100 entre los diferentes grados de EHI (Leve vs Mode-Grave) • Un punto de corte de 2,02 µg/L: S: 86,7%, E: 88.0% para predecir EHI moderada-grave. LR+ 7,1 Excluido	Limitaciones: Relación directa (importancia/aplicabilidad). Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública EXCLUIDO x no evolución

Tabla 14.15. Jinqiao Sun 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																								
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [ENE y S100 en LCR]																													
Cita: Jinqiao Sun. Acta Paediatr. 2012; 101(8)	CI: RN a término (≥ 37s y ≥2500g) con al menos 3 de los criterios: Apgar <3 al minuto y <5 a 5 minutos; y/o pH umbilical < 7,0 y/o necesidad reanimación o ventilación a los 5'. CE: Malformaciones congénitas, infección (ROM > 18 h, fiebre materna > 38°C, LA maloliente), otras encefalopatía (Stroke, o HIC y anemia grave (Hb < 12 g /dl) N: 51 (¿? cumplen CI; ¿? Excluidos). Características (Edad; sexo; intervenciones): Valoración neurológica ingreso: Grupos características similares	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - LCR a 72 horas después de iniciar el tratamiento. ENE y S100 por inmunoradiometría(Kits comerciales) ; - Neurotransmisores (glutamato, aspoartato, glicina y GABA) x RP-HPLC Criterios de evaluación (tiempo): - Valoración de la EHI (Sarnat) al ingreso por un solo explorador; - Valoración neurodesarrollo 12 meses ("Bayley III). Retraso severo si MDI o PDI < 70) Ppre : 30% (de 23 neonatos en hipotermia 7 presentaron PDI y/o MDI < 70)	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación neuroevolutivo válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Análisis correcto: Solo aportan media y DE por grupo global. No diferencian según gravedad EHI. No aportan puntos de corte ni proporciones o valores crudos de los verdaderos + o – según evolución.	Pérdidas: no descritas. Hipotermia (GE): todos sobrevivieron y en GC: 1 falleció. GE: 2 Paral.Cerebral, GC: 3 Paral. Cerebral. *Aportan datos neuroevolutivos a favor de hipotermia * <table><tr><td></td><td>GE</td><td>GC</td><td>P</td></tr><tr><td>Enolasa</td><td>27,2±9,8</td><td>36,6±14,1</td><td><0.05</td></tr><tr><td>S100</td><td>0,81±0,32</td><td>1,92±0,39</td><td><0.05</td></tr></table> No diferencias en la [] neurotransmisores No aporta intervalos de confianza para los valores Criterio 1: PDI o MDI < 70 en el grupo tratado con hipotermia <table><tr><td></td><td>PDI o MDI > 70 N= 16</td><td>PDI o MDI < 70 N = 7</td><td>P</td></tr><tr><td>ENE</td><td>20,5±8,2</td><td>39,4±11,6</td><td><0.05</td></tr><tr><td>PS100</td><td>0,62±0,15</td><td>1,01±0,51</td><td><0.05</td></tr></table> No es posible calcular S, E, VP+, VP-. No aporta datos crudos, de VP, FP, FN, VN, o proporciones de los verdaderos + o – y tampoco ni puntos de corte – No contesta a cual es el valor de la ENE y S100 para predecir evolución con PDI y MDI < 70 No aporta resultados en relación con los desenlaces de la GPC		GE	GC	P	Enolasa	27,2±9,8	36,6±14,1	<0.05	S100	0,81±0,32	1,92±0,39	<0.05		PDI o MDI > 70 N= 16	PDI o MDI < 70 N = 7	P	ENE	20,5±8,2	39,4±11,6	<0.05	PS100	0,62±0,15	1,01±0,51	<0.05	Limitaciones: - No especifica hora real ni dispersión de la edad de determinación. Punto clave, dado los cambios en el tiempo de estas proteínas. - No datos según gravedad de EHI. Más de un 10% pacientes con EHI leve (GE 12%, GC 18%) - No establece correlación de [] con gravedad EHI - Valoración neurológica realizada por un solo evaluador (ciego?) - No se describe si evaluación Neurodesarrollo ciega. - Sólo datos de media ± DE. No aporta valores predictivos (no datos para calcular el valor de los biomarcadores para predecir evolución PDI y/o MDI < 70) -No análisis ROC para puntos de corte Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Objetivo sin relevancia clínica ni relación con los desenlaces de la revisión. -No aporta la validez de la ENE y S100 a las 72 horas del ingreso. Muestra representativa pero resultados sin relevancia clínica. Conflictos de intereses: - Desconocidos Calidad Muy Baja
	GE	GC	P																										
Enolasa	27,2±9,8	36,6±14,1	<0.05																										
S100	0,81±0,32	1,92±0,39	<0.05																										
	PDI o MDI > 70 N= 16	PDI o MDI < 70 N = 7	P																										
ENE	20,5±8,2	39,4±11,6	<0.05																										
PS100	0,62±0,15	1,01±0,51	<0.05																										

Tabla 14.16. Roka 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral: S100B + NSE en suero																																																					
Cita: Roka. Acta Paediatr. 2012; 101(3) Objetivo: 1º. Efecto de la hipotermia sobre S100B + NSE en suero. 2º Curso temporal, 3º Asociación con : Factores perinatales, aEEG, muerte o discapacidad en niños tratados y no tratados con hipotermia Diseño: Subestudio de Estudio TOBY de hipotermia Ámbito (Lugar; Período): Budapest (Simmelweis University Hospital) Enero 2005 a Noviembre 2006	CI Ver Azzopardi 2008 Estudio TOBY CE: ver Azzopardi 2008 Estudio TOBY N: 24 (13 hipotermia, 11 controles) Características (Edad; sexo; intervenciones): - 20 niños (83%) varones - características similares entre no hipo e hipo. -Edad randomización 3,3 h (2,5-5,3). aEEG del momento de muestra sanguínea: 1, plano, 2 BS, 3, deprimido, 4 normal. USC diaria RM entre 5-14 d vida Neurodesarrollo Bayley III entre 18 y 22 meses Dos grupos según seguimiento: Ev. Favorable. Supervivencia sin grave discapacidad Ev. adversa. MDI o PDI <70	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Evaluación de S100B y NSE. Extracción de muestras de sangre a las 6,12, 24, 58,y,72 horas de vida Medición de ambos biomarcadores mediante ELISA (Roche, Basel; Suiza) empleando 100uL de muestra. Coeficiente de variación <10% Criterios de evaluación (tiempo): - Evaluación neurológica entre los 18 y los 22 meses empleando los criterios del TOBY. Se usa la Escala de Bayley-III) -“evolución adversa= muerte o discapacidad grave” (PDI o MDI <70) Pre: - 7/13 muertes en hipotermia (7,6%) - 3/11 muertes en controles (27%) - 6/24 muerte o discapacidad grave: 25% - Hipotermia: Muerte+Ev. Anormal = 1+2 =23% No hipo: Muerte+Ev anormal=3+4= 63%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si	Pérdidas: no S100. Grupo hipotermia valores más bajos grupo normotermia pero sólo de forma significativa a las 48 h. Valores más altos 6 h y tienden a ↓ en el tiempo tanto en grupo hipotermia o normotermia. Correlación pH con [S100] a las 6 (R 0.69, p<0.001), 24 (R 0.61, p 0.005) y 72 h (R 0.06, p 0.013). Correl. con DB Correlación con Apgar 10'6 (R70). Correlación con gravedad EHI (S. Sarnat) 6h (R 0.66), 12 (R 0.58), 24 (R 0.63). ENE. Grupo hipotermia no diferencia significativa vs grupo normotermia Correlación pH con [ENE] a las 24 (R 0.47, p<0.044), 72 h (R 0.69, p 0.004). No correlación con gravedad EHI (score Sarnat) Criterio 1: Muerte o discapacidad moderada/grave -Valores de S100B (ug/l) <table><tr><th>Edad</th><th>Favorable</th><th>Desfavorable</th><th>p</th></tr><tr><td>6 h</td><td>1,01 (0,39 - 14,30)</td><td>18,22 (6,16 a 64,74)</td><td>0.001</td></tr><tr><td>12 h</td><td>0,70 (0 - 7,68)</td><td>20,06 (3 a 31,82)</td><td>0,003</td></tr><tr><td>24 h</td><td>0,48 (0,29- 3,86)</td><td>4,12 (1,82 a 20,32)</td><td>0,002</td></tr><tr><td>48 h</td><td>0,45 (0,23 - 1,24)</td><td>1,20 (1,04 a 1,91)</td><td>0,007</td></tr><tr><td>72 h</td><td>0,52 (0,29 - 0,77)</td><td>0,77 (0,67 a 1,19)</td><td>0,039</td></tr></table> -Valores de NSE (ng/ml) <table><tr><th>Edad</th><th>Favorable</th><th>Desfavorable</th><th>p</th></tr><tr><td>6 h</td><td>38,5 (23,36- 114,7)</td><td>71,14 (32,86-132,5)</td><td>NS</td></tr><tr><td>12 h</td><td>39,0 (27,34 -166,1)</td><td>42,88 (26,98-141,80)</td><td>NS</td></tr><tr><td>24 h</td><td>33,82 (13,94- 175,1)</td><td>88,85 (43,78-129,20)</td><td>0,036</td></tr><tr><td>48 h</td><td>30,20 (13,82- 110,3)</td><td>68,98 (35,52 - 94,42)</td><td>NS</td></tr><tr><td>72 h</td><td>28,56 (13,96- 119,3)</td><td>45,16 (25,24- 45,58)</td><td>NS</td></tr></table> No da VP, FP, VN, FN ni %. No posible calcular valor test - Otro: no diferencias en valores de ENE y S100 en hipotermia y normotermia salvo a las 48 horas de vida en la S100B (hipotermia mediana 0,36 ug/l, rango 0,23 a 1,20 y normotermia 0,61ug/l con rango 0,42 a 1,91) No correlación entre S100 y ENE ni entre estos marcadores y score aEEG	Edad	Favorable	Desfavorable	p	6 h	1,01 (0,39 - 14,30)	18,22 (6,16 a 64,74)	0.001	12 h	0,70 (0 - 7,68)	20,06 (3 a 31,82)	0,003	24 h	0,48 (0,29- 3,86)	4,12 (1,82 a 20,32)	0,002	48 h	0,45 (0,23 - 1,24)	1,20 (1,04 a 1,91)	0,007	72 h	0,52 (0,29 - 0,77)	0,77 (0,67 a 1,19)	0,039	Edad	Favorable	Desfavorable	p	6 h	38,5 (23,36- 114,7)	71,14 (32,86-132,5)	NS	12 h	39,0 (27,34 -166,1)	42,88 (26,98-141,80)	NS	24 h	33,82 (13,94- 175,1)	88,85 (43,78-129,20)	0,036	48 h	30,20 (13,82- 110,3)	68,98 (35,52 - 94,42)	NS	72 h	28,56 (13,96- 119,3)	45,16 (25,24- 45,58)	NS	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño (más acusado al hacer subgrupos de TTo) -No da VP, FP, VN, FN ni %. No es posible calcular valor de ENE, S100B Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Tamaño muestral pequeño (más acusado al hacer subgrupos por TTo) -No grupo control sano o sin EHI -¿Muestras hemolizadas? -Aplicabilidad S100 para predecir ev. Adversa desde las 6 horas - No valorado impacto del fallo multiorgánico en las [S100 y ENE] Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Sólo aportan el desenlace muerte o discapacidad. No aporta valores de predictividad (OR diagnóstica?) - No aparece cada uno de estos por separado ni otros como epilepsia o daño en RM. - Faltan valores crudos y dispersiones e IC -La no relación entre hipotermia y valores más bajos de los marcadores podría deberse al escaso tamaño muestral (error B) Conflictos de intereses: - No Evidencia Calidad Baja
Edad	Favorable	Desfavorable	p																																																		
6 h	1,01 (0,39 - 14,30)	18,22 (6,16 a 64,74)	0.001																																																		
12 h	0,70 (0 - 7,68)	20,06 (3 a 31,82)	0,003																																																		
24 h	0,48 (0,29- 3,86)	4,12 (1,82 a 20,32)	0,002																																																		
48 h	0,45 (0,23 - 1,24)	1,20 (1,04 a 1,91)	0,007																																																		
72 h	0,52 (0,29 - 0,77)	0,77 (0,67 a 1,19)	0,039																																																		
Edad	Favorable	Desfavorable	p																																																		
6 h	38,5 (23,36- 114,7)	71,14 (32,86-132,5)	NS																																																		
12 h	39,0 (27,34 -166,1)	42,88 (26,98-141,80)	NS																																																		
24 h	33,82 (13,94- 175,1)	88,85 (43,78-129,20)	0,036																																																		
48 h	30,20 (13,82- 110,3)	68,98 (35,52 - 94,42)	NS																																																		
72 h	28,56 (13,96- 119,3)	45,16 (25,24- 45,58)	NS																																																		

Tabla 14.17. Massaro 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [ENE y S100 Suero]																																																					
Cita: Massaro. J Pediatr. 2012; 161(3) Objetivo: Determinar si la [] de ENE y S100 en suero se correlaciona con evidencia clínica o Rx de daño cerebral Diseño: Cohortes Ámbito (Lugar; Período): Hospital, EEUU, Mayo 2008-Abril 2011 (3 años)	CI (definición EHI): RN a >36 s, peso > 1800 g con acidosis metabólica y/o bajos Apgar y signos clínicos de EHI moderada a grave tratados con hipotermia. CE: PEG, sospecha de anomalía cromosómica, Malformación congénita. N: 82 con EHI moderada o grave. 7 no incluidos por no consentimiento parental. N final = 75. Todos hipotermia 14 fallecieron (19%), 13 x LET Características (Edad; sexo; intervenciones): Peso medio 3,4 kg (DE 0,6) EG media 39 s (DE 0,8 s) Varones 60%, pH 6,9 (6,5-7,35). Eventos centinelas 55 (73%) Inicio enfriamiento: 4,7 h (0,4-6 h) Convulsiones (aEEG) 29 (39%) EHI grave 22 (29%) Daño RM grave 25% Déficit neurolog: 7%	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras sangre (1mL) coleccionadas a 0 (inicio de hipotermia), 12, 24 y 72 hrs de enfriamiento. - Kits comerciales ELISA - RM (1,5 T) en supervivientes edad 7-10 días; imágenes revisadas por 2 radiólogos ciegos. Puntuación según score Barkovich. RM 8d (5-34), - Valoración neurológica estructurada (Amiel-Tison a término) día 14. EN 12d (35-23) Criterios evaluación - Pacientes clasificados por gravedad score Rx: Normal= GB y Watershed scores (WS) = 0; Leve-moderado: GB < 3 o WS < 4; Grave: BG ≥ 3 y WS ≥ 4 o muerte antes de RM. - Déficit neurológico 14 días: alteración conciencia (estupor o coma), alt. Tono (hipotonía o hipertonia grave), alteración sensorial (pobre fijación visual), pobre función autonómica (succión o nausea ausente, no autonomía de la alimentación, dependencia del ventilador) -Pobre evolución: 1) muerte o daño grave RM 2) muerte o déficit neuro 14 días Ppre: 1) 44% (muertes+RM grave) 2) 26%(muertes+DisfNeur)	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas: descritas. 7 x No consent. Parental 1: Muerte o daño grave RM y 2: muerte o déficit neuro 14 días. NSE y S100 significat. > altos en grupos con mala evolución en cada momento temporal (0, 12, 24, 72). Criterio 1: - Predicción de muerte o daño grave: Valores basales (o h) aportaron la mejor capacidad predictiva <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Punto corte</th><th>S</th><th>E</th><th>Prob</th><th>AUC</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S100</td><td>0,7</td><td>64</td><td>84</td><td>3,93</td><td>0,786</td></tr> <tr> <td>*</td><td>1,6</td><td>40</td><td>91</td><td>4,3</td><td>(0.669-0.917)</td></tr> <tr> <td>ENE</td><td>81</td><td>71</td><td>83</td><td>4,05</td><td>0,793</td></tr> <tr> <td>*</td><td>110</td><td>33</td><td>93</td><td>4,44</td><td>(0.67-0.913)</td></tr> </tbody> </table> *Especificidad optima dado la certeza de pobre pronóstico S100 0,7: Prob Postprueba + 57,1 (39,1-73,5%), CP (LR) 2,8 Prob Postprueba – 12,5 (6,7-22,1) S100 1,6: Prob Postprueba + 59,7 (36,6-79,2%), CP (LR) 2,8 Prob Postprueba – 18 (11,2-27,6) ENE 81: Prob Postprueba + 58,2 (40,8-73,8%), CP (LR) 2,8 Prob Postprueba – 10,4 (5,2-19,8) ENE 110: Prob Postprueba + 61 (35,6-88,7%), CP (LR) 2,8 Prob Postprueba – 19,4 (12,4-28,4) Criterio 2: -Predicción muerte o alt. Neurológica 15 días Los valores a las 72 h aportaron la mejor capacidad predictiva AUC S100: 0,814 (IC 95%=0.655-0.973) AUC ENE: 0.816 (IC 95%= 0.67-0.962) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Punto corte</th><th>S</th><th>E</th><th>Prob</th><th>AUC</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S100</td><td>0,2</td><td>71</td><td>82</td><td>4,05</td><td>0,814</td></tr> <tr> <td>ENE</td><td>81</td><td>71</td><td>83</td><td>4,05</td><td>0,816</td></tr> </tbody> </table>		Punto corte	S	E	Prob	AUC	S100	0,7	64	84	3,93	0,786	*	1,6	40	91	4,3	(0.669-0.917)	ENE	81	71	83	4,05	0,793	*	110	33	93	4,44	(0.67-0.913)		Punto corte	S	E	Prob	AUC	S100	0,2	71	82	4,05	0,814	ENE	81	71	83	4,05	0,816	Limitaciones: - No existen controles sanos sin EHI incluidos en el estudio (todos son niños tratados con hipotermia) - No se describen indicadores de validez del criterio 2 - Valoración neurológica realizada por un solo evaluador - No seguimiento neuroevolutivo a corto o medio plazo - No análisis de correlación entre valores de Biomarcadores y gravedad clínica de la EHI o aEEG al ingreso del paciente - No comparación estadística para establecer magnitud del cambio entre el ingreso y las 72 h - ¿Hubo muestras hemolizadas? Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Criterios de evaluación con importancia clínica (Criterio 1). - Magnitud de la validez de la ENE al ingreso y a las 72 horas potencialmente útil. - Muestra representativa. - Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No existen (Explicitado) Financiado con tres beca de diferentes organismos científicos Calidad Baja
	Punto corte	S	E	Prob	AUC																																																
S100	0,7	64	84	3,93	0,786																																																
*	1,6	40	91	4,3	(0.669-0.917)																																																
ENE	81	71	83	4,05	0,793																																																
*	110	33	93	4,44	(0.67-0.913)																																																
	Punto corte	S	E	Prob	AUC																																																
S100	0,2	71	82	4,05	0,814																																																
ENE	81	71	83	4,05	0,816																																																

Tabla 14.18. Vasiljević 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																		
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [Actividad de glutatión peroxidasa y ENE LCR primeras 62 h de vida]																																							
Cita: Vasiljević. Srp Arh Celok Lek. 2012; 140(1-2) Objetivo: Determinar si la [] de ENE y S100 en suero se correlaciona con evidencia clínica o Rx de daño cerebral Diseño: Cohorte Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Servia, Enero 2007-Enero 2009 (2 años)	EG > 32 s CI (definición EHI): fetal distres+ depresión neonatal (Apgar 5'<6 o VPPi), acidosis metabólica (pH <7,20 o DB ≥10) y Encefalopatía precoz (1as 24h). CE: Malform Congénita, Enf. Metabólica, infección congénita o adquirida, o adicción materna a drogas EHI graduación Sarnat +aEEG EHI L= Sarnat 1+conti-nuos aEEG EHI M= Sarnat 2 + moderada aEEG(discont) EHI G = Sar 3+grave aEEG N: 90 , 57 EHI leve, 24 moderada y 9 grave No diferencias en EG, peso entre diferentes grados de EHI. Pred. Varones en Mod y Grave Dif. Entre grupos en Apgar, pH y DB	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras LCR primeras 72 hrs. Muestras hemolizadas descartadas. - EEN. Kits comerciales ELISA (Roche) - GPX espectrofotometría - Valoración neurológica x neonatólogo o neurólogo pediatra (ciegos?) Criterios evaluación - Clasificados por gravedad EHI EHI L= Sarnat 1+continuous aEEG EHI M= Sarnat 2 + aEEG discontinuo EHI G = Sar 3+ Grave alteración aEEG - Neurodesarrollo x DDST (Denver) Normal, levemente anormal (leve retraso o ligera anomalía del tono, Grave: PC, epilepsia, o muerte durante el seguimiento) -Pobre evolución 12 meses: 1) muerte, PC, epilepsia Pobre evolución fue más fte en Prematuros Ppre: PC = 9 (10,2 %) Evoluc. Grave: 15 (16,6%)	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: ¿? Análisis correcto: Si (faltan datos crudos neuroevolutivos, recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Pérdidas: No descritas ENE [EEN] correlacionadas con gravedad EHI y con la evolución neurológica No diferencias entre preterminos y términos. Punto de corte de 25,5 µg/L en todos con pobre evolución. AUC 0,942 (0,895-0,998) GPX [GPX] correlacionadas con gravedad EHI y con la evolución neurológica. Diferencias entre preterminos y términos (> pretérminos) Punto de corte de 123,5 U/L (E n todos con pobre evolución. AUC 0,841 (0,76-0,935) Criterio 1: - Predicción de muerte o daño grave: Correlacionado con gravedad EHI, EG. <table><tr><th></th><th>Punto corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>Prob</th><th>AUC</th></tr><tr><td>ENE</td><td>25,5</td><td>100</td><td>81</td><td>52</td><td>100</td><td>5,2</td><td>0,942</td></tr><tr><td>GPX</td><td>123,5</td><td>87</td><td>69</td><td>36</td><td>96</td><td>2,8</td><td>0,841</td></tr></table> No aporta VP, FP, FN, VN <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>CPP</th><th>CPN</th><th>OR</th></tr><tr><td>1,00 (0,782-1,00)</td><td>0,813 (0,707-0,894)</td><td>5,078 (3,169-8,135)</td><td>0,039 (0,003-0,592)</td><td>131,48 (7,427-2327,6)</td></tr></table> Otros valores para ENE Prob Postprueba + 51,2 (34,8-67,3%) Prob postprueba – 0,0 (0,0-5,4%)		Punto corte	S	E	VPP	VPN	Prob	AUC	ENE	25,5	100	81	52	100	5,2	0,942	GPX	123,5	87	69	36	96	2,8	0,841	S	E	CPP	CPN	OR	1,00 (0,782-1,00)	0,813 (0,707-0,894)	5,078 (3,169-8,135)	0,039 (0,003-0,592)	131,48 (7,427-2327,6)	Limitaciones: -Amplio periodo de determinación; primeras 72 horas - No se describen indicadores de validez del criterio 1 - Valoración neurológica realizada por un solo evaluador - Pobre seguimiento neuroevolutivo: DDST a los 12 meses Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Criterios de evaluación con importancia clínica (Criterio 1). - Magnitud de la validez de la ENE y GPX primeras 72 horas potencialmente útil. - Muestra representativa. - Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No Explicitados Calidad Evidencia Moderada
	Punto corte	S	E	VPP	VPN	Prob	AUC																																
ENE	25,5	100	81	52	100	5,2	0,942																																
GPX	123,5	87	69	36	96	2,8	0,841																																
S	E	CPP	CPN	OR																																			
1,00 (0,782-1,00)	0,813 (0,707-0,894)	5,078 (3,169-8,135)	0,039 (0,003-0,592)	131,48 (7,427-2327,6)																																			

Tabla 14.19. Gazzolo 2003

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																								
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [S100 Orina]																																													
Cita: Gazzolo. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157(12) Objetivo: Determinar si la [] de S100 en orina de RN asfícticos es útil para detectar daño cerebral postasfixia Diseño: Cohortes GE: 38 RN consecutivos con asfixia GC: 121 RN sin enf. Materna, no distres fetal, PH >7.2, Apgar >7 a 1 y 5'. Perdidos seguimiento 25. En total 96 controles. Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Genova, Italia Abril 1999-31 Julio Abril 2001 (2 años) No intervención	CI (definición asfixia): RN nacidos por cesárea urgente por distres fetal con Apgar <3 a 5', pH<7.0, o DB >12 (RN o 1ª H) o PPI >3'. CE: anomalía cromosómica, Malformación congénita, CIR, Infección, enf. Hemolítica o cardíaca, corioamnionitis, adicción drogas, diabetes, hipertensión Número: GE 38; 20 No EHI-Leve (A) y 18 mod-grave (B) GC 121 de = EG nacidos tras los casos (cesárea 12 y vaginal 32) Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos E y C en EG, peso, sexo. Diferencia en Apgar, pH y VentMec. No diferencias en resultados de laboratorio entre los tres grupos (CC vs GA y GB) ¿? Acciones • Gradación EHI (Sarnat) • USC en GE cada recogida de orina. GC al alta. • Ex. Neurológico neo-natal • Seguimiento 12 m Amiel-Tison. Intervención. ninguna	Prueba - Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras orina (1mL): 1ª, 12, 24 y 72 hs. Centrifugadas. - Kits comerciales (Lia-Mat Sangtec100) Criterios evaluación -Gravedad de EHI (graduación correcta) según Sarnat en los 7 días. un examinador ciego a las [S100] 5 EHI grave, 7 moderada - Estado neurológico según categorías cualitativas (Prechtl). Clasificación: Anormal: alt. excitabilidad, del tono, la motilidad, asimetría, defectos SNC (¿?), o cualquier combinación anteriores. Sospechoso: un signo aislado o leve hipotonía o ligero temblor. Normal 12 sospechosos y el resto ¿? -Evolución 12 meses según evaluación clínica Amiel-Tison (no perdidos): 1) Normal (Grupo A; N = 20) 2) Anormal (Grupo B; N = 18): 3 fallecidos (74,82,y 96H)+15 (9 hipert-hipotonía, 4 hemisíndrome, cuadriparesia 2) Ppre: Muerte: 7,8% Estado Neuro anormal: 39,47% Ev Adver(muerte + Neuro A):47,36%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	[S100B] > altas en GE que en GC en): 1ª micción y a, 12, 24, 48 y 72 hs. En el GC no diferencias según parto. EHI No diferencias [S100B] entre los diferentes grados de EHI Evolución: muerte y evolución anormal. Perdidas 25 (20%) GE; subgrupo B (Ev anormal) [S100B] > altas que subgrupo A (Evoluc normal) y que GC en cada momento (con o sin los fallecidos) En el GB (mala evol) las [S100B] incrementan progresivamente desde la primera micción hasta las 72 hrs (ver Fig 2) No diferencias entre subgrupo A (ev. Normal) y GC. Los tres fallecidos [S100B] > altas de todos en 1ª micción Criterio 1: - Predicción de muerte o daño grave <table><tr><th>Edad</th><th>Punt o corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>1ºm</td><td>0,28</td><td>100</td><td>87,3</td><td>46,2</td><td>100</td><td>7,9</td><td>0,978</td></tr><tr><td>12</td><td>0,80</td><td>100</td><td>98,2</td><td>85,7</td><td>100</td><td>55</td><td>0,999</td></tr><tr><td>24</td><td>0,52</td><td>100</td><td>95,5</td><td>70,6</td><td>100</td><td>22</td><td>0,997</td></tr><tr><td>72</td><td>0,80</td><td>100</td><td>98,2</td><td>85,7</td><td>100</td><td>55</td><td>0,998</td></tr></table> Calculado por nosotros 1ª micción: Prob Preprueba 47,36. PrPostprueba+ 87,6 (76,3-94%). PrPostpr- 0,0 % (0,0-7,7%) 12 h: PrPostprueba+ 98% (89,3-99,7%). PrPostpr- 0,0 % (0,0-6,9%) 24 h: PrPostprueba+ 95,2% (85,4-98,6%). PrPostpr- 0,0 % (0,0-7,1%) 72 h: PrPostprueba+ 98% (89,3-99,7%). PrPostpr- 0,0 % (0,0-6,9%)	Edad	Punt o corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC	1ºm	0,28	100	87,3	46,2	100	7,9	0,978	12	0,80	100	98,2	85,7	100	55	0,999	24	0,52	100	95,5	70,6	100	22	0,997	72	0,80	100	98,2	85,7	100	55	0,998	Limitaciones: - Escaso número de RN con EHI significativa (N=18) - No validez del criterio neuroevolutivo • Valoración neurológica no bien delineada • Seguimiento neuroevolutivo a corto plazo (1 año) • No adecuada caracterización neuroevolutiva (Ej. 9 Hipot o hipertonia) - No mostrados datos de correlación entre S100B y gravedad clínica EHI - No comparación estadística para establecer magnitud del cambio entre el ingreso y las 72 h en GB Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Muestra no representativa. La población sorprende por no casos con insuf. Renal o disfunción multiorgánica en graves. En esto la población no se parece a lo habitual. - La capacidad predictiva de la [S100B] en orina sorprende por su magnitud, siendo muy superior a la señalado en sangre en otros estudios - Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No existen (Explicitado) Financiado con tres beca de diferentes organismos científicos Calidad Baja
Edad	Punt o corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC																																						
1ºm	0,28	100	87,3	46,2	100	7,9	0,978																																						
12	0,80	100	98,2	85,7	100	55	0,999																																						
24	0,52	100	95,5	70,6	100	22	0,997																																						
72	0,80	100	98,2	85,7	100	55	0,998																																						

Tabla 14.20. Gazzolo 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																																																
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [S100 Orina]																																																																																					
Cita: Gazzolo. Crit Care Med. 2004; 32(1) Objetivo: Determinar si la [] de S100 en orina de RN asfícticos es útil para detectar precozmente EHI Diseño: Cohortes GE: 44 RN con asfisia (ver CI) GC: 60 RN sin enf. Materna, no distres fetal, PH >7.2, Apgar >7 a 1 y 5'. Ámbito (Lugar; Período): 3 Hospitales terciarios Italia Diciembre 1999 y Julio 2002 No intervención	CI (definición asfisia): RN > 36 nacidos por cesárea urgente por distres fetal con Apgar <3 a 5', pH<7.0, o DB >12 (RN o 1ª H) o PPI >3'. CE: anomalía cromosómica, Malformación congénita, CIR, Infección, enf. Hemolítica o cardíaca, corioamnionitis, adicción drogas, diabe-tes, hipertensión, emb múltiple Número: GE 44; 20 No EHI-Leve (A) y 10 mod-grave (B) GC 68 RN de = EG nacidos consecutiva-mente tras los casos (cesárea 21 y vaginal 47) Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos E y C en EG, peso, sexo. Diferencia en Apgar , pH y VentMec, PCO2, SDR. No diferencias en resultados de laboratorio entre los tres grupos (CC vs. GA y GB) en los diferentes momentos ¿? Acciones - Gradación EHI (Sarnat) retrospectiva (evaluación diaria por 1 examinador ciego. - USC en GE cada recogida de orina. GC al alta. - EEG primeros 7 d. - Intervención. ninguna	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras orina (1mL): 1ª, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 48, y 72 h. Centrifugadas - GE: sonda urinaria - GC: colector orina. - Kits comerciales inmunoluminiscencia (Lia-Mat Sangtec100) Criterios de evaluación EHI Gravedad EHI (Sarnat clasif. retrospectiva según clínica primeros 7 días). Leve: hiperexcitabilidad o hipotonía > 72 hrs, Moderada: letargia y convulsiones, Grave: flacidez, coma, apnea, convuls. frecuentes. [clasificación correcta] GE =44; 36 presentaron EHI. Se subdividieron en: (A) = No EHI-Leve; N =23 (B) =EHI mod-grave; N = 21 Ppre: Grupo A : 52,27 % Grupo B: 47,7%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	[S100B] > altas en GE que en GC en): 1ª micción y a, 12, 24, 48 y 72 hs. En el GC no diferencias según parto (vaginal vs cesárea). EHI Grupo B (EHI mode+grave) [S100B] > altas grupo A (no o EHI leve) y que el Grupo C (p<0.01) Los tres que fallecieron mostraron los niveles > altos primera micción Criterio 1: - Predicción de EHI moderada-grave <table><tr><th>Eda d</th><th>Punt o cort e</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>1ªm</td><td>0,41</td><td>91,3</td><td>94,6</td><td>80,8</td><td>97,8</td><td></td><td>0,971</td></tr><tr><td>4</td><td>0,80</td><td>100</td><td>98,9</td><td>95,5</td><td>100</td><td></td><td>0,999</td></tr><tr><td>8</td><td>0,52</td><td>100</td><td>95,5</td><td>84,0</td><td>100</td><td></td><td>0,997</td></tr><tr><td>12</td><td>0,80</td><td>100</td><td>97,8</td><td>95,5</td><td>100</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>16</td><td>0,56</td><td>100</td><td>97,8</td><td>90,5</td><td>97,8</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>20</td><td>0,41</td><td>100</td><td>98,6</td><td>91,3</td><td>100</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>24</td><td>0,52</td><td>100</td><td>97,8</td><td>90,5</td><td>97,8</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>48</td><td>0,51</td><td>100</td><td>97,8</td><td>90,9</td><td>98,9</td><td></td><td>0,99</td></tr><tr><td>72</td><td>0,50</td><td>100</td><td>97,9</td><td>91,0</td><td>98,8</td><td></td><td>0,998</td></tr></table> Calculado por nosotros - Evolución. Predictividad de evol. Adversa No valorada - Muerte o discapacidad grave: no valorada No contesta a los desenlaces establecidos para la GPC	Eda d	Punt o cort e	S	E	VPP	VPN	P	AUC	1ªm	0,41	91,3	94,6	80,8	97,8		0,971	4	0,80	100	98,9	95,5	100		0,999	8	0,52	100	95,5	84,0	100		0,997	12	0,80	100	97,8	95,5	100		0,998	16	0,56	100	97,8	90,5	97,8		0,998	20	0,41	100	98,6	91,3	100		0,998	24	0,52	100	97,8	90,5	97,8		0,998	48	0,51	100	97,8	90,9	98,9		0,99	72	0,50	100	97,9	91,0	98,8		0,998	Limitaciones: - número de RN con EHI significativa (Grupo B N=23) - No seguimiento neuroevolutivo a corto plazo (1 año) - No se examina el acuerdo entre los examinadores en la valoración clínica (diferentes centros) - No mostrados datos de correlación entre S100B y gravedad clínica de la EHI. No diferencia entre EHI grave y moderada - No comparación estadística para establecer si cambio entre el ingreso y las 72 h en Grupo B Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Muestra no representativa. La población sorprende por no casos con insuf. Renal o disfunción multiorgánica en graves. En esto la población no se parece a lo habitual. - La capacidad de establecer si el niño presentará o no EHI significativa es casi perfecta desde la primera micción (muy superior a la señalado en sangre en otros estudios) - Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No existen (No Explicitado) Financiado x beca Estatales y de fundaciones EXCLUIDO x no evolución
Eda d	Punt o cort e	S	E	VPP	VPN	P	AUC																																																																														
1ªm	0,41	91,3	94,6	80,8	97,8		0,971																																																																														
4	0,80	100	98,9	95,5	100		0,999																																																																														
8	0,52	100	95,5	84,0	100		0,997																																																																														
12	0,80	100	97,8	95,5	100		0,998																																																																														
16	0,56	100	97,8	90,5	97,8		0,998																																																																														
20	0,41	100	98,6	91,3	100		0,998																																																																														
24	0,52	100	97,8	90,5	97,8		0,998																																																																														
48	0,51	100	97,8	90,9	98,9		0,99																																																																														
72	0,50	100	97,9	91,0	98,8		0,998																																																																														

Tabla 14.21. Gazzolo 2009

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																								
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [S100 Orina]																																													
Cita: Gazzolo. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22 Objetivo: Determinar si la [] de S100 en orina de RN asfícticos es útil para identificar riesgo de muerte neonatal Diseño: Cohortes GE: 60 RN con asfisia (ver CI) 48 con EHI no muerte. 12 muerte 1ª semana (0-7d). GC: 72 RN sanos con ictericia y hospitalizados 96 h. Ámbito (Lugar; Período): 3 Hospitales terciarios Italia Enero 2001 y Diciembre 2006 No intervención	CI (definición asfisia): RN > 36 s nacidos por cesárea urgente por distres fetal con Apgar <3 a 5', pH<7.0, o DB >12 (RN o 1ª H) o PPI >3'. CE: anomalía cromosómica, Malformación congénita, CIR, Infección, enf. Hemolítica o cardíaca, corioamnionitis, CIR, adicción drogas, diabetes, hipertensión, emb múltiple Número: GE 60; A:48 EHI-No muerte y B: 12 muerte 1os 7 d GC 68 RN de = EG nacidos consecutivamente tras los casos (cesárea 21 y vaginal 47) Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos en EG, peso, sexo. No diferencia en Apgar, pH y VentVec, PCO2, SDR entre grupo no muerte y muerte. No diferencias en resultados de laboratorio entre los tres grupos (GC vs GA y GB) en los diferentes momentos ¿? Acciones - Gradación EHI (Sarnat) retrospectiva - USC. - EEG primeros 5 d. - Intervención. ninguna	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras orina (1mL): 48 (3 h), 24, 48, y 96 h. Centrifugadas. - GE: sonda urinaria - GC: colector orina - Kits comerciales (Lia-Mat Sangtec100) Criterios de evaluación EHI Gravedad EHI (Sarnat clasif. retrospectiva según clínica primeros 7 días). - Leve: hiperexcitabilidad o hipotonía > 72 hrs, Moderada: letargia y convulsiones, Grave: flacidez, coma, apnea, convuls. frecuentes. [clasificación correcta] GE-A: todos EHI: 36 moderada y 12 grave GE-B: 2 moderada y 10 grave. Ppre: Grupo A : 80% Grupo B: 20%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si (¿?) Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	Muerte [S100B] estables en GC y en GE-A, en el GE-B (fallecidos) > altas en todos los momentos y ↑ [S100B] en el tiempo, alcanzando el pico máximo a 48,96 h. Análisis regresión logística con muerte solo para S100B (p<0.001) neonatal como variable dependiente: correlación. OR al nacimiento 11,42 y a las 48 h de 9,15. Criterio muerte: - Predicción <table><tr><th>Edad</th><th>Punt o</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>1ºm</td><td>>1</td><td>100 73-100</td><td>100 96,9-100</td><td>100 98-100</td><td>100 98-100</td><td></td><td>1</td></tr><tr><td>24</td><td>>1</td><td>100 73,4-100</td><td>100 96,9-100</td><td>100 98-100</td><td>100 98-100</td><td></td><td>1</td></tr><tr><td>48</td><td>>1</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td></td><td>1</td></tr><tr><td>96</td><td>>1</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td>100</td><td></td><td>1</td></tr></table> Evolución. Predictividad de evol. Adversa No valorada Muerte: No contesta a los desenlaces establecidos para la GPC respecto a Ev. Adversa: muerte + discapacidad grave La [S100B] > 1,0 µg/L en orina predice certeramente muerte neonatal	Edad	Punt o	S	E	VPP	VPN	P	AUC	1ºm	>1	100 73-100	100 96,9-100	100 98-100	100 98-100		1	24	>1	100 73,4-100	100 96,9-100	100 98-100	100 98-100		1	48	>1	100	100	100	100		1	96	>1	100	100	100	100		1	Limitaciones: - La muerte es generalmente el resultado de LET. No se hace constar si la [S100B] se tomo en la decisión en algún caso. Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Muestra representativa. La población sorprende por no haber casos con insuf. Renal o disfunción multiorgánica grave. En esto la población no se parece a lo habitual. - La capacidad de establecer si el niño presentará o no muerte es casi perfecta desde la primera micción (muy superior a la señalado en sangre en otros estudios) - Resultados aplicables a nuestro medio. Conflictos de intereses: - No existen (No Explicitado) Financiado x beca Estatales y de fundaciones Calidad Alta
Edad	Punt o	S	E	VPP	VPN	P	AUC																																						
1ºm	>1	100 73-100	100 96,9-100	100 98-100	100 98-100		1																																						
24	>1	100 73,4-100	100 96,9-100	100 98-100	100 98-100		1																																						
48	>1	100	100	100	100		1																																						
96	>1	100	100	100	100		1																																						

Tabla 14.22. Liu 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																																		
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [S100 y ratio lactate/creatine en Orina]																																																																							
Cita: Liu. Neonatology. 2010; 97(1) Objetivo: Determinar la capacidad para el diagnóstico precoz de EHI y la capacidad predictiva de S100B y el ratio Lactato/creatina en orina. Diseño: Cohortes GE: 78 RN asfícticos GC: 25 RN sin enf. Materna, no distres fetal, PH >7.2, Apgar >7 a 1 y 5'. Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Genova, Italia Abril 1999-31 Julio 2001 (2 años) No intervención	GE RN asfícticos todos con EHI CI (definición asfixia): TAC + graduación clínica (Sociedad Pediátrica China). RN nacidos por cesárea urgente por distres fetal con Apgar <3 a 5', pH<7.0, o DB >12 (RN o 1ª H) o PPI >3'. CE: Enfermedades que pueden dar lugar a Apgar bajos. GC: Apgar > 8 al 1 y 5' Número: GE 78; EHI-Leve 31, 30 moderada y 17 grave. GC 25 de = EG nacidos tras los casos (cesárea 12 y vaginal 32) Características (Edad; sexo; intervenciones): No aclara si similitud entre grupos E y C en EG, peso, sexo. Acciones - Gradación EHI (TAC+) - USC en GE cada recogida de orina. GC al alta. - Ex. Neurológico neonatal Intervención: ninguna	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Muestras orina (10mL) a 8±1,2; 36±2,6; 57±1,8 h. Centrifugadas. - S100B- Kit comercial ELISA (sigma, USA) -Lactato/creatina= método enzimático colorimétrico Criterios evaluación -Gravedad de EHI según TAC y graduación Soc. Pediatr China - Examen Neuro según un esquema de 20 ítems (NBNA) días 3, 7, 14 y 28 d (¿ciego? a las [S100] y a la gradación EHI). Escore <35 = anormal - Evolución en los primeros 6 meses tras nacimiento. Test de cribado: Developmental Screening Test. Sólo se siguieron 36 de 78 con EHI (46,15%) Un CD (DQ) < 70 anormal, 71-84 dudoso y > 85 normal. Ppre: Muerte: 7,8% Estado Neuro anormal: 39,47% Ev Adver(muerte + Neuro A):47,36%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	• Diagnóstico de EHI y gravedad de la misma [S100B] en orina > altas en GE (EHI) que en GC El ↑ [S100B] se correlacionó con la gravedad de la EHI Lactato/creatina ↑ con cada nivel de gravedad de la EHI sólo el día 1 (8±1,2 h). El día 2 solo los RN con EHI grave presentaron niveles más altos que el resto. El día 3 no diferencias. Puntos de corte en base al percentil 95th del GC S100B = 0,47 ; Lactato/creatina 0,55 - Diagnóstico de EHI x S100B <table><tr><th>Edad</th><th>Punt o corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>1d</td><td>0,47</td><td>77,2</td><td>74,1</td><td>81,1</td><td>87,4</td><td>2,98</td></tr><tr><td>2d</td><td>0,47</td><td>80,7</td><td>85,7</td><td>88,5</td><td>90,8</td><td>5,64</td></tr><tr><td>3d</td><td>0,47</td><td>90,4</td><td>91,9</td><td>96,3</td><td>100</td><td>11,1</td></tr></table> - Diagnóstico de EHI x Lactato/creatina <table><tr><th>Edad</th><th>Punt o corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>1d</td><td>0,55</td><td>91,5</td><td>90,3</td><td>94,8</td><td>100</td><td>9,4</td></tr><tr><td>2d</td><td>0,55</td><td>80,6</td><td>80,2</td><td>84,2</td><td>80,6</td><td>4,07</td></tr><tr><td>3d</td><td>0,55</td><td>74,1</td><td>71,1</td><td>70,1</td><td>76,9</td><td>2,5</td></tr></table> - Diagnóstico de EHI x S100 3erd + Lactato/creatina 1d <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>98,8</td><td>97,4</td><td>97,8</td><td>100</td><td>38</td></tr></table> Escore NBNA (estado neurológico) de los días 3, 7 y 28 se correlacionó con la [S100B] en orina de los tres días y con el lactato/creatina del 1er d. Evolución Muerte o discapacidad: No datos De los 36 niños seguidos (alto número de pérdidas; >50%) con DQ <70, lactato/creatina 1er d > 4,69 y S100B en los tres días > 3,49 µg/L.	Edad	Punt o corte	S	E	VPP	VPN	P	1d	0,47	77,2	74,1	81,1	87,4	2,98	2d	0,47	80,7	85,7	88,5	90,8	5,64	3d	0,47	90,4	91,9	96,3	100	11,1	Edad	Punt o corte	S	E	VPP	VPN	P	1d	0,55	91,5	90,3	94,8	100	9,4	2d	0,55	80,6	80,2	84,2	80,6	4,07	3d	0,55	74,1	71,1	70,1	76,9	2,5	S	E	VPP	VPN	P	98,8	97,4	97,8	100	38	Limitaciones: - Más de un 50% de pérdidas en el seguimiento - No validez criterio neuroevolutivo - Test de cribado no conocido - Seguimiento neuroevolutivo a muy corto plazo (<6 meses). No es claro que traduce un score <70 y más aún en los primeros 6 meses. - No adecuada caracterización neuroevolutiva - No comparación estadística para establecer magnitud del cambio entre el ingreso y las 72 h en GB Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Muestra representativa. - Resultados aplicables a nuestro medio respecto a gravedad de EHI y biomarcador en orina. - No responde a los desenlaces establecidos para la GPC Conflictos de intereses: - No existen (Explicitado) Financiado con tres beca de diferentes organismos científicos EXCLUIDO x no evolución
Edad	Punt o corte	S	E	VPP	VPN	P																																																																	
1d	0,47	77,2	74,1	81,1	87,4	2,98																																																																	
2d	0,47	80,7	85,7	88,5	90,8	5,64																																																																	
3d	0,47	90,4	91,9	96,3	100	11,1																																																																	
Edad	Punt o corte	S	E	VPP	VPN	P																																																																	
1d	0,55	91,5	90,3	94,8	100	9,4																																																																	
2d	0,55	80,6	80,2	84,2	80,6	4,07																																																																	
3d	0,55	74,1	71,1	70,1	76,9	2,5																																																																	
S	E	VPP	VPN	P																																																																			
98,8	97,4	97,8	100	38																																																																			

Tabla 14.23. Bashir 2009

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																																																																																																																
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral [S100A1B y S100BB]																																																																																																																																					
Cita Bashir. Front Biosci. 2009; 1 Objetivo: Determinar la capacidad de S100 B (S100A1B y S100BB) para el diagnóstico precoz de EHI Diseño: Cohortes GE: 78 RN asfícticos GC: 25 RN sin enf. Materna, no distres fetal, PH >7.2, Apgar >7 a 1 y 5'. Ámbito (Lugar; Período): Varios centros terciarios (¿Donde?) Octubre 2003 y Enero 2007 No intervención	GE 42 CI (definición asfíxia): RNT>36 s nacidos por cesárea urgente. Asfíxia si tres de estos criterios: Apgar <3 a 5', pH<7.0, o DB >12 (RN o 1ª H) o PPI >3'. CE: Malformación, infección, CIR, Enf Hemolítica o cardíaca, embarazo múltiple, adicción drogas, diabetes, HTA. Retrospectivamente dividido según clínica en A) No o EHI leve y EHI-Leve 20, B) EHI modera-da y grave 22. GC: 63 nacidos tras los casos (cesárea 26 y vaginal 37) Apgar > 8 al 1 y 5' Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos E y C en EG, peso, sexo. Diferencia en cesáreas, Apgar, pH y VentMec, PCO2, SDR e inotrópicos. No diferencias en resultados de laboratorio entre los 2 subgrupos de EHI (A vs B) y controles a las 12 h y después en los diferentes momentos Acciones • USC • Ex. Neurológico neonatal • EEG primera semana Intervención. ninguna	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): Medición de S1001A y S100BB GE- Muestras orina a 0 (1-3 h), 4, 8, 12, 16, 20, 24 y 72 h. Centrifugadas. GC- Muestras de micción espontánea en al menos cuatro momentos de tiempos establecidos - S100B- Kit comercial inmunoensayo utilizan dímeros específicos. No reactividad cruzada con otras formas de S100 Criterios evaluación -Gravedad de EHI según Sarnat - USC en GE y GC (transductor 3 MHz (¿?)) -EEG en asfícticos en la primera semana - Examen Neuro aproximación cualitativa Prechtl. Anormal: si algún síndrome neurológico presente. Sospecho si signo aislado. Curvas ROC para establecer puntos de corte y capacidad para detectar EHI significativa Ppre: EHI No-Leve: 20/42=47,6% EHI moderada-Grave:22/42=52,38% Muerte: Estado Neuro anormal: 39,47% Ev Adver(muerte + Neuro A):47,36%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	• S100A1B [S100A1B] en orina estables en el tiempo y similares en GC y GA de EHI (no o leve EHI) Grupo B de EHI (mod+grave): [S100A1B] cambiantes en el tiempo (>bajas en 0 y 72 hrs), pero excepto a las 72 h siempre > altas que en GA y GC. • S100BB [S100BB] en orina estables en el tiempo y similares en GC y GA de EHI (no o leve EHI) Grupo B de EHI (mod+grave): [S100BB] siempre > altas que en GA y GC excepto 72 h. Predictividad de EHI moderada-grave - S100A1B <table><tr><th></th><th>P corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>1ª</td><td>186,6</td><td>100 80-100</td><td>96,3 (89-99)</td><td>85</td><td>100</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>4h</td><td>131,9</td><td>100 90,3-100</td><td>96,4 (89,5-99,3)</td><td>86</td><td>88,9</td><td></td><td>0,997</td></tr><tr><td>8h</td><td>112,9</td><td>100</td><td>97,5</td><td>91,7</td><td>100</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>12</td><td>333</td><td>100</td><td>97,3</td><td>84,6</td><td>100</td><td></td><td>0,998</td></tr><tr><td>20</td><td>44,5</td><td>68,6</td><td>90,1</td><td>75</td><td>86,9</td><td></td><td>0,712</td></tr><tr><td>24</td><td>60,4</td><td>67,7</td><td>94,1</td><td>80,8</td><td>88,9</td><td></td><td>0,746</td></tr><tr><td>72</td><td>44,6</td><td>45,16</td><td>98,82</td><td>93,3</td><td>83,2</td><td></td><td>0,536</td></tr></table> S100BB <table><tr><th></th><th>P corte</th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th><th>AUC</th></tr><tr><td>1ª</td><td>9,69</td><td>100 5,1-96,9</td><td>97,8 90,9-100</td><td>100</td><td>92,9</td><td></td><td>0,896</td></tr><tr><td>4h</td><td>10,96</td><td>95,5 7,1-99,2</td><td>90,9 90,9-100</td><td>100</td><td>88,9</td><td></td><td>0,979</td></tr><tr><td>8h</td><td>12,6</td><td>86,4</td><td>100</td><td>100</td><td>92,9</td><td></td><td>0,867</td></tr><tr><td>12</td><td>18,4</td><td>86,2</td><td>100</td><td>100</td><td>90,5</td><td></td><td>0,876</td></tr><tr><td>20</td><td>18,4</td><td>96,7</td><td>97,4</td><td>96,7</td><td>97,4</td><td></td><td>0,974</td></tr><tr><td>24</td><td>18,4</td><td>96,7</td><td>100</td><td>100</td><td>97,5</td><td></td><td>0,977</td></tr><tr><td>72</td><td>18,4</td><td>80</td><td>100</td><td>100</td><td>86,7</td><td></td><td>0,862</td></tr></table> Evolución Muerte o discapacidad: No datos		P corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC	1ª	186,6	100 80-100	96,3 (89-99)	85	100		0,998	4h	131,9	100 90,3-100	96,4 (89,5-99,3)	86	88,9		0,997	8h	112,9	100	97,5	91,7	100		0,998	12	333	100	97,3	84,6	100		0,998	20	44,5	68,6	90,1	75	86,9		0,712	24	60,4	67,7	94,1	80,8	88,9		0,746	72	44,6	45,16	98,82	93,3	83,2		0,536		P corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC	1ª	9,69	100 5,1-96,9	97,8 90,9-100	100	92,9		0,896	4h	10,96	95,5 7,1-99,2	90,9 90,9-100	100	88,9		0,979	8h	12,6	86,4	100	100	92,9		0,867	12	18,4	86,2	100	100	90,5		0,876	20	18,4	96,7	97,4	96,7	97,4		0,974	24	18,4	96,7	100	100	97,5		0,977	72	18,4	80	100	100	86,7		0,862	Limitaciones: • Graduación retrospectiva de gravedad EHI • No seguimiento neuroevolutivo o utilización de surrogados validos de gravedad del daño (Ej. RM) Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Muestra representativa. - Resultados aplicables a nuestro medio respecto a gravedad de EHI y biomarcador en orina. - No responde a los desenlaces establecidos para la GPC Conflictos de intereses: - No existen (Explicitado) Financiado con tres beca de diferentes organismos científicos EXCLUIDO x no evolución
	P corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC																																																																																																																														
1ª	186,6	100 80-100	96,3 (89-99)	85	100		0,998																																																																																																																														
4h	131,9	100 90,3-100	96,4 (89,5-99,3)	86	88,9		0,997																																																																																																																														
8h	112,9	100	97,5	91,7	100		0,998																																																																																																																														
12	333	100	97,3	84,6	100		0,998																																																																																																																														
20	44,5	68,6	90,1	75	86,9		0,712																																																																																																																														
24	60,4	67,7	94,1	80,8	88,9		0,746																																																																																																																														
72	44,6	45,16	98,82	93,3	83,2		0,536																																																																																																																														
	P corte	S	E	VPP	VPN	P	AUC																																																																																																																														
1ª	9,69	100 5,1-96,9	97,8 90,9-100	100	92,9		0,896																																																																																																																														
4h	10,96	95,5 7,1-99,2	90,9 90,9-100	100	88,9		0,979																																																																																																																														
8h	12,6	86,4	100	100	92,9		0,867																																																																																																																														
12	18,4	86,2	100	100	90,5		0,876																																																																																																																														
20	18,4	96,7	97,4	96,7	97,4		0,974																																																																																																																														
24	18,4	96,7	100	100	97,5		0,977																																																																																																																														
72	18,4	80	100	100	86,7		0,862																																																																																																																														

Tabla 14.24. Ramaswamy 2009

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; I ² , Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (LCR y Sangre)					
Cita Ramaswamy. Pediatr Neurol. 2009; 40(3) Objetivo: estudio de la capacidad predictiva de marcadores biológicos Tipos de estudio: Revisión sistemática de estudios de predicción de daño cerebral >12 meses con marcadores biológicos Ámbito (Lugar; Período): publicaciones en inglés hasta abril 2006	Búsquedas Bases de datos: Medline, Embase, Cochrane, Biosis, JCR (ISI); hasta abril 2006. Revisión de citas y contacto con autores. Publicados en inglés (no abstracts) CI: estudios prospectivos con RN >36 sem gestación y <28 días edad, con evidencia clínica de EHI, con marcadores biológicos en sangre, orina o LCR en primeros 28 días weeks gestational, con daño cerebral causado por asfixia o infarto y resultado de seguimiento >12 meses CE: estudios retrospectivos, con resultados <12 meses, malformaciones congénitas o comorbilidad N/n: 22 estudios/ 781 pacientes Características (Edad; sexo; intervenciones): heterogéneos	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): marcadores biológicos en orina (S100B, cociente lactato/creatinina, ácido úrico/creatinina), sangre (IL1b, IL6, IL9, IL12, IL13, TNF-α, ENE, Hierro no ligado a proteína, hemafes nucleados, NFkB, Calcio iónico, CK-BB) o LCR (S100, ENE, PBM, GM, proteína ácida fibrilar glial, IL1b, IL6, IL8, IL10, TNF-α). Puntos de corte no establecidos; Diferencias de medias ponderadas (DMP) sobre las medidas expresadas en desviaciones estándar (DE) Criterios de evaluación (tiempo): valoración neurológica >12 meses por criterios heterogéneos (Amiel-Tison and Grenier, BSID II, Denver, Griffiths, cociente intelectual e índice de desarrollo con puntos de corte diferente); algunos analizan por separado parálisis cerebral con o sin muerte. Ppre: 42% (estimado de tabla 2; incluye muertes)	Diseño a priori: Si Extracción de datos duplicada: Si Búsqueda completa: Si No restricción por idioma o tipo publicación: No Lista de estudios incluidos-excluidos: Si Evaluación de la calidad de estudios incluidos: Si, pero no detallada (Newcastle-Ottawa Scale; Máximo 10 puntos) Consideración de la calidad: No Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): Si Valoración sesgo de publicación: No Consideración de conflictos de intereses: No	Pérdidas: un estudio sobre ENE no incluido por no aportar media, mediana ni DE. Criterio 1: Desarrollo anormal - ENE en LCR (3 estudios / 99 pacientes / 26 anormales); I² 78,2%; DMP: 1,21 DE (0,04 a 2,38) - IL1b en suero (3 estudios / 90 pacientes / 41 anormales); I² 30,9%; DMP: 0,60 DE (0,03 a 1,16) - IL1b en LCR (2 estudios / 36 pacientes / 21 anormales); I² 0%; DMP: 1,09 DE (0,36 a 1,81) - IL6 en suero (2 estudios / 69 pacientes / 31 anormales); I² 0%; DMP: 0,54 DE (0,03 a 1,04) - Otros marcadores estadísticamente significativos en estudios individuales: IL8 en sangre, CD14 NFkB en sangre, Criterio 2: Desarrollo anormal o muerte - ENE en LCR (3 estudios / 110 pacientes / 37 anormales); I² 70,3%; DMP: 1,22 DE (0,32 a 2,12) - IL1b en suero (3 estudios / 106 pacientes / 57 anormales); I² 66,5%; DMP: 0,46 DE (-0,33 a 1,25) - IL1b en LCR (2 estudios / 52 pacientes / 37 anormales); I² 18,7%; DMP: 1,19 DE (0,43 a 1,94) - IL6 en suero (2 estudios / 80 pacientes / 42 anormales); I² 0%; DMP: 0,58 DE (0,09 a 1,08) - Otros marcadores estadísticamente significativos en estudios individuales: GFAP en LCR, IL6 en sangre de cordón (>300 pg/mL, Se 70%, Es 85,7%), hierro no ligado a proteínas en plasma, S100 en orina (<0.28 mg/L; Se 100%, Es 87,3%), cociente lactato/creatinina en orina, IL6 en LCR (25,9 pg/m; Se 100%, Es 79%), IL6 en suero (9,5 pg/mL; Se 86%, Es 86%), ENE en LCR (17,6 mg/L; Se 86%, Es 64%), calcio iónico en suero (1,06 mmol/L; Se 81,8%, Es 88,9%)	Limitaciones: - Heterogeneidad en los criterios de evaluación y muestras de pacientes. - Exclusión de estudios en idiomas diferentes al inglés. - No consideración de la calidad de los estudios. - Heterogeneidad alta para resultados de algunos metanálisis Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Las medidas aportadas por esta revisión (DMP) no permiten evaluar la importancia clínica de los resultados. Por ello es difícil juzgar la aplicabilidad de los mismos. No obstante, orienta sobre las líneas de investigación a seguir. Conflictos de intereses: - No constan

Tabla 14.25. Beharier 2012

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; I ² , Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral: S100B en suero u orina					
Cita Beharier. J Mater-Fetal Neonatal Med. 2012; 25(9) Objetivo: estudio de la capacidad predictiva de daño cerebral en niños con asfixia del S100B medido en suero u orina Tipos de estudio: Revisión NO sistemática de estudios con medición de esta substancia Ámbito (Lugar; Período): No hay lista de estudios no incluidos Se incluyen trabajos realizados entre 2001 y 2010	Búsquedas No detallado CI: No detallada CE: No detallado N/n: 4 estudios/ 160 pacientes con asfixia Características (Edad; sexo; intervenciones): no detallado	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): S100B en sangre y orina recogida en las primeras 24 horas de vida Criterios de evaluación (tiempo): Se incluyen en esta tabla sólo artículos que hablan de valor predictivo de desarrollo neurológico anómalo a los 12 meses, muerte neonatal, muerte o PC o muerte neonatal precoz (desenlaces votados por el grupo). Se excluyen artículos que hablan de capacidad predictiva de este marcador de EHI Ppre: outcome adverso neurológico en niños con asfixia (no definido bien que es) 48,5% (estimado de tabla 2; para trabajos incluidos en esta tabla)	Diseño a priori: no Extracción de datos duplicada: no descrita Búsqueda completa: no descrito No restricción por idioma o tipo publicación: No descrito Lista de estudios incluidos-excluidos: no Evaluación de la calidad de estudios incluidos: no Consideración de la calidad: No Combinación resultados adecuada (control de heterogeneidad): no Valoración sesgo de publicación: No descrito Consideración de conflictos de intereses: No descrito	Pérdidas: no descritas Criterio 1: Desarrollo neurológico adverso a los 12 meses (1 trabajo, Gazzolo 2003) -S100B en primera micción: VPP 46,2%, VPN 100%, S 100%, E 87,3% -S100B a las 12 horas en orina: VPP 85,7%, VPN 100%, S100%, E 98,2% Criterio 2: muerte neonatal precoz (2 trabajos, Gazzolo 2005 y 2009) -S100B primera orina: VPP 78,6%, VPN 100%, S 100%, E97,8% No sabemos pacientes incluidos, vamos a artículo original: SON PACIENTES PREMATUROS -S100B primera micción: VPP100%, VPN 100%, S 100%, E 100%. (diferente punto de corte? Miramos artículo original: punto de corte es 1ug/l) Se incluyen 60 niños Criterio 3: Muerte o PC (1 trabajo, Thorngren-Jerneck 2004) -S100B en suero primeras 24 horas: VPP 50%, VPN 89%, S 73%, E 74%	Limitaciones: - Revisión no sistemática, calidad BAJA por motivos señalados en columna específica. No se detalla búsqueda bibliográfica ni criterios de inclusión o exclusión. -No aparecen puntos de corte para el marcador estudiado Relación directa (importancia/aplicabilidad). - No aparecen estudios con evaluación neurológica más allá de los 12 meses. 1 sólo estudio para PC. No aparece el desenlace epilepsia. Conflictos de intereses: - No

Tabla 14.26. Blennow 2001

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																				
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (PAFG en LCR)																																									
Cita: Blennow. Acta Paediatr. 2001; 90(10) Objetivo: Examinar si el daño HI altera los valores de PAFG en LCR y examinar su correlación con otros indicadores pronósticos. Diseño: 2cohortes 1.Grupo estudio (GE): RN (37-42) asfícticos (Sarnat) 2. Grupo control (GC): Neonatos con PL para despistaje infección. Ámbito (Lugar; Período): Un hospital Sueco Enero 1990 a Diciembre 1992	CI (definición asfisia): RN asfícticos (37-42 s): 1) distes intraparto, meconio espeso o pH < 7,2 antes de nacer. 2) Reanimación con PPI > 3, Apgar 5' < 6, pH 1° < 7,1 o DB > 10. CE: excluidos niños con HSA por LCR hemorrágico N: GE 21 GC 10 Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos en EG., peso, sexo. Diferencia en Apgar GE 21; 4 leve, 13 moderada y 2 grave Acciones Gradación EHI Sarnat por 1 examinador TAC RN con EHI moderada o grave a 3-5d EEG/aEEG tan pronto como posible y a la semana Ev. Neurológica a 9, 18, 48 m Intervención. No	Prueba – Estrategia evaluada LCR [PAFG e hipoxantina] No da punto de corte GE: 31,0±4,8. (12-48 h) GC: 37,5±10,5 PAFG: Determinación: ELISA. Criterios de evaluación según evolución 48 meses (4 años) por neuropediatra Normal Sospechoso: anomalías no discapacitantes en tono o reflejos Anormal: altera tono, reflejos discapacitantes, convulsiones, ceguera. Sospechosos + anormales = Evoluc Adversa Ppre: Evolución Adversa: 9/21= 43% <table border="1"> <tr> <th></th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr> <tr> <td>EHI</td><td>100</td><td>50</td><td>60</td><td>100</td><td>2</td></tr> <tr> <td>EEG</td><td>89</td><td>58</td><td>62</td><td>88</td><td>2,1</td></tr> <tr> <td>TAC</td><td>33</td><td>57</td><td>40</td><td>50</td><td>0,76</td></tr> </table>		S	E	VPP	VPN	P	EHI	100	50	60	100	2	EEG	89	58	62	88	2,1	TAC	33	57	40	50	0,76	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	RN con EH concentraciones medias de PFG 5 veces > controles. [PAFG] en EHI mod+grave > altas que grupo con EHI leve y [] más altas con cada grado de gravedad de la EH. En el grupo de EHI mode+grave amplio rango de valores-enorme variabilidad. En 5 muestras de LCR en > de una ocasión: En 4 ↑ [PAFG] No correlación entre PAFG e hipoxantina Criterio 1: - Predicción de Evolución adversa ¿Punto de corte? > 509 ng/L <table border="1"> <tr> <th></th><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr> <tr> <td>PAFG</td><td>78</td><td>75</td><td>64</td><td>80</td><td>3,12</td></tr> </table> Ratio de probabilidad calculado por nosotros. Siete de los 9 niños con evolución adversa en el último examen (10-48 meses) tuvieron niveles de PAFG superiores al más alto presentado por neonatos sin EHI (GC) o con EHI leve. De los 12 niños con evolución normal, 4 tuvieron valores muy altos.		S	E	VPP	VPN	P	PAFG	78	75	64	80	3,12	Limitaciones: Muestra pequeña de EHI: 21, sólo 15 mod+grave Amplia variabilidad determinaciones dentro de su rango horario (12-48 h) No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Evaluación neurológica. No test neurodesarrollo. Considera como Ev. Adversa los sospechosos + anormales. No adecuada definición. Relación directa (importancia/aplicabilidad). El ratio de probabilidad es aceptable Del artículo se desprende que la determinación de PAFG en LCR es superior para predecir evolución que la graduación clínica de EHI, el EEG/aEEG y la TC. Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con becas públicas y privadas Calidad Muy Baja
	S	E	VPP	VPN	P																																				
EHI	100	50	60	100	2																																				
EEG	89	58	62	88	2,1																																				
TAC	33	57	40	50	0,76																																				
	S	E	VPP	VPN	P																																				
PAFG	78	75	64	80	3,12																																				

Tabla 14.27. Ennen 2011

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)																																
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral (PAFG en suero)																																					
Cita: Ennen. Am J Obstet Gynecol. 2011; 205(3) Objetivo: Examinar si las [PAFG] en suero al nacimiento y durante la 1ª s identifican neonatos con EHI moderada/grave y determinar si predice RM anormal y evolución funcional Diseño: 2cohortes 1.GE. RN con EHI (Sarnat) tratados en UCIN (G 1) 2. Grupo control (GC). 23 RN sin daño neurológico de UCIN. (GE1:GC1) se = EG Ámbito (Lugar; Período): Hospital, Johns Hopkins - Baltimore. USA Abril 2009 a Julio 2010	CI (definición asfisia): RN (36-41 s) con EHI (Sarnat) tratados con hipotermia (criterios Shankaran-RCT 2005). CE: no anomalías congénitas, no sindrómicos. N: GE 23 GC 23 Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos en EG. Acciones RM antes del alta de UCIN. Revisadas por NeuroRx ciego a las [PAGF] Fueron consideradas cualquiera de las lesiones que pueden ser observadas Eval Funcional: muerte alimentación x SNG o x VO Intervención: Hipotermia corporal total	Prueba – Estrategia evaluada [PAFG] y RM. • cordón umbilical • 1ªs 6 h, y diariamente (c24h) 1ºs 7 días en GE y primeros 4 d en el GC. Determinación: Inmunoensayo con electroquimioluminiscencia. Criterios de evaluación (tiempo): - RM antes del alta de UCIN. Revisadas por NeuroRx ciego a las [PAGF].Fueron consideradas cualquiera de las lesiones que pueden ser observadas - Alteración funcional: 3 grupos muerte, alimentación x SNG y alimentación oral. Ppre: Muerte 1/23 = 4,3% RM anormal: 8/23 = 38,7 % Muerte + RM anormal = 8/23 = 38,7 % RM alterada si Necesidad de alimentación x SNG (calculado por nosotros) <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>0,625</td><td>100</td><td>100</td><td>0,83</td><td>6,2</td></tr></table>	S	E	VPP	VPN	P	0,625	100	100	0,83	6,2	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: ¿? Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (faltan recuentos o intervalos de confianza de indicadores de validez)	RN con EHI-hipotermia valores más altos que controles EHI con EHI-Hipot : niveles más altos que controles a <6 h, 24,72 y día 1 postenfriamiento (amplio rango de valores-enorme variabilidad). No examinan si hay diferencias entre EHI mod. y grave Identificación de RM anormal Punto corte de PAFG > 0,15 ng/mL (en cualquier momento tras admisión). AUC para identificar RN con RM anormal : 0,718. AUC superior a surrogados tradicionales de estres AUC para PAFG en la admisión: 0,731. ¿Punto de corte? <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>50</td><td>84,6</td><td>60</td><td>78,6</td><td>3,24</td></tr></table> *P = Likelihood ratio = Sensib/ (1-Especific). (Calculado por mi) Como grupo los pacientes con RM alterada mostraron un aumento significativo de las [PAFG] tras el enfriamiento, alcanzando valores máximos al 3er y 4º d. Un 50% de los pacientes con RM anormal mostraron este aumento y todos los que tuvieron el aumento tuvieron RM alterada. -Eval. Funcional (datos crudos a la admisión) <table><tr><th></th><th>Muerte</th><th>Aliment SNG</th><th>Aliment oral</th></tr><tr><td>Anormal RM</td><td>0,61 (1)</td><td>0,26±0,10 (5)</td><td>0,04±0,06 (2)</td></tr><tr><td>Normal RM</td><td>-</td><td>-</td><td>0,08±0,09 (15)</td></tr></table>	S	E	VPP	VPN	P	50	84,6	60	78,6	3,24		Muerte	Aliment SNG	Aliment oral	Anormal RM	0,61 (1)	0,26±0,10 (5)	0,04±0,06 (2)	Normal RM	-	-	0,08±0,09 (15)	Limitaciones: Criterio de evaluación no válido. Considerada cualquier alteración en RM. No diferencia entre daño o no relevante en RM. Escaso número de muestras en algunas determinaciones. Ej a las 48 h solo 4 pacientes con RM alterada, el día 2 postenfriamiento 5. No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico No seguimiento. No categorización neuroevolutiva No se puede analizar la probabilidad de muerte, daño cerebral relevante, epilepsia, neurodesarrollo anormal. Relación directa (importancia/aplicabilidad). No establece si relación de la [PAFG] con gravedad EHI No establece si [PAFG] relacionada con gravedad del daño en RM El cociente de probabilidad de pobre evolución es también moderado y menor que considerar la necesidad de alimentación por SNG. Del artículo no se desprende si la [PAFG] en sangre entre <6-4 días posthipotermia es predictiva de daño significativo. Conflictos de intereses: - No existen. Financiado con beca pública Calidad Baja
S	E	VPP	VPN	P																																	
0,625	100	100	0,83	6,2																																	
S	E	VPP	VPN	P																																	
50	84,6	60	78,6	3,24																																	
	Muerte	Aliment SNG	Aliment oral																																		
Anormal RM	0,61 (1)	0,26±0,10 (5)	0,04±0,06 (2)																																		
Normal RM	-	-	0,08±0,09 (15)																																		

Tabla 14.28. Florio 2004

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)								
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral : Activin A en LCR													
Cita: Florio. Ciliin Chem. 2004; 50(12) Objetivo: Examinar si las Activin A] en LCR son más altas en RN asfícticos que desarrollan EHI y si esta medición puede detectar EHI precozmente. Diseño: 2cohortes 1.Grupo estudio (GE): RN (>36 s) asfícticos 2. Grupo control (GC): Neonatos con PL para despistaje infección y con pH > 7.2 y Apgar >7 al 1 y 5'. Calcularon tamaño muestral para una potencia de 90% Ámbito (Lugar; Período): Un hospital Siena, Italia 1990 a Diciembre 1992	CI (definición asfíxia): RN por cesárea urgente con tres o más de los criterios: Apgar a 5' <3, o pH<7.0 o DB > 12 o reanimación y/o PPI > 3' CE: excluidos niños con infección , malformaciones, anomalía cromosómica, encefalitis y cardiopatía congénita Número: GE 30: 20 No EHI-Leve (A) y 10 mod-grave (B) GC 44 de = EG nacidos tras los casos (cesárea 12 y vaginal 32) Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos en EG, peso, sexo. Diferencia en Apgar , pH, y SDR Acciones Gradación EHI (Sarnat) USC en el momento de la PL a las 72 h y al alta (también en controles). EEG en los primeros 7 d Ex. Neurológico neonatal: clasificación cualitativa como normal, sospechoso o anormal. Intervención. ninguna	Prueba – Estrategia evaluada LCR [Activin A] • Edad determinación: GE y GC: Primeras 24 horas (¿?) • punto de corte establecido mediante curva ROC Activin A: Determinación ELISA (Serotec).Determinación ciega de la clínica. Criterios de evaluación Gravedad EHI (Sarnat clasif. Retrospectiva según clínica primeros 7 días) No EHI-Leve (A) EHI mod-grave (B) Estado neurológico neonatal Normal Sospechoso: signo neurológico aislado Anormal: uno o más de los siguientes síndromes (A) alterac. tono, B) alt. Motilidad, C) altera tono, D) asimetrías, E) defectos del SNC, F) cualquier combinación de los anteriores. Sospechosos +anormales = Evoluc Adversa No considerada esta categorización por ser finalmente inconclusiva al hacer el estudio Ppre: EHI 10/74= 13,5% (IC_{95%} = 0-34,6%)	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No (pequeña) Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (da sensib pretest, Da intervalos de confianza de indicadores de validez)	No pérdidas RN con asfíxia concentraciones > altas que en controles. RN con EHI mod-grave (B) [] > altas que No-EHI-EHILeve (grupo A) [PAFG] en EHI mod+grave > altas que grupo con EHI leve y [] más altas con cada grado de gravedad de la EH. En el grupo de EHI mode+grave amplio rango de valores-enorme variabilidad. Activin A y Capacidad diagnóstica de EHI mod-grave Punto de corte <table><tr><th></th><th>S (IC)</th><th>E (IC)</th><th>AUC</th></tr><tr><td>>1,3 µg/L</td><td>100 (69-100)</td><td>100 (94,3-100)</td><td>1,0 (0,95-1.0)</td></tr></table> El estudio solo demuestra que Activin A diferencia claramente entre No-EHI-EHI leve y EHI mod-grave. No responde a ninguno de los desenlaces planteados en la GPC		S (IC)	E (IC)	AUC	>1,3 µg/L	100 (69-100)	100 (94,3-100)	1,0 (0,95-1.0)	Limitaciones: Muestra pequeña de neonatos con EHI moderada-grave (10) Graduación de gravedad de EHI retrospectiva (¿?) - ¿Ciega, uno o más revisores? - No explicita criterios de gravedad de EHI No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Relación directa (importancia/aplicabilidad). Del artículo se desprende que la determinación de Activin A diferencia muy certeramente que neonatos presentarán EHI moder-grave. No responde a la relevancia de la [Activin A] para predecir Evoluc Adversa Muerte PC o retraso del desarrollo Conflictos de intereses: - Noexplicitados. Evidencia: Calidad débil EXCLUIDO x no evolución
	S (IC)	E (IC)	AUC										
>1,3 µg/L	100 (69-100)	100 (94,3-100)	1,0 (0,95-1.0)										

Tabla 14.29. Florio 2010

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)								
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral : Activin A en Suero													
Cita: Florio. Front Biosci. 2010; 2 Objetivo: Examinar si las [Activin A] en suero son más altas en RN asfícticos que desarrollan EHI significativa y si esta medición puede detectar EHI precozmente. Diseño: 2cohortes 1.Grupo estudio (GE): RN (>36 s) asfícticos 2. Grupo control (GC): Neonatos con pH > 7.2 y Apgar >7 al 1 y 5´. Ámbito (Lugar; Período): Un hospital Siena, Italia 1990 a Diciembre 1992	CI (definición asfíxia): RN por cesárea urgente con tres o más de los criterios: Apgar a 5´<3, o pH<7.0 o DB > 12 o reanimación y/o PPI > 3´ CE: excluidos niños con infección , malformaciones, anomalía cromosómica, encefalitis y cardiopatía congénita Número: GE 35; 20 No EHI-Leve (A) y 15 mod-grave (B) GC 70 de = EG nacidos tras los casos (cesárea 12 y vaginal 32) Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos en EG, peso, sexo. Diferencia en Apgar , pH, y SDR Acciones Gradación EHI (Sarnat) USC en el momento de la PL a las 72 h y al alta (también en controles). EEG en los primeros 7 d Ex. Neurológico neonatal: clasificación cualitativa como normal, sospechoso o anormal. Intervención: ninguna	Prueba – Estrategia evaluada Suero [Activin A] • Edad determinación: GE y GC: al nacimiento • punto de corte establecido mediante curva ROC Activin A: Determinación ELISA (Serotec).Determinación ciega de la clínica. Criterios de evaluación Gravedad EHI (Sarnat clasif. Retrospectiva según clínica primeros 7 días) No EHI-Leve (A) EHI mod-grave (B) Estado neurológico neonatal Normal Sospechoso: signo neurológico aislado Anormal: uno o más de los siguientes síndromes (A) alterac. tono, B) alt. Motilidad, C) altera tono, D) asimetrías, E) defectos del SNC, F) cualquier combinación de los anteriores. Sospechosos +anormales = Evoluc Adversa No considerada esta categorización por ser finalmente inconclusiva al hacer el estudio Ppre: EHI 10/74= 13,5% (IC_{95%} = 0-34,6%)	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: No (pequeña) Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (da sensib pretest, Da intervalos de confianza de indicadores de validez)	No pérdidas RN con asfíxia concentraciones > altas que en controles. RN con EHI mod-grave (B) [] > altas que No-EHI-EHILeve (grupo A) [Activin A] en EHI mod+grave > altas que grupo con EHI leve y [] más altas con cada grado de gravedad de la EH. En el grupo de EHI mode+grave amplio rango de valores-enorme variabilidad. Activin A y Capacidad diagnóstica de EHI mod-grave Punto de corte <table><tr><td></td><td>S (IC)</td><td>E (IC)</td><td>AUC</td></tr><tr><td>>0,66 ng/L</td><td>93,33</td><td>96,63</td><td></td></tr></table> El estudio solo demuestra que Activin A diferencia claramente entre No-EHI-EHI leve y EHI mod-grave. No responde a ninguno de los desenlaces planteados en la GPC		S (IC)	E (IC)	AUC	>0,66 ng/L	93,33	96,63		Limitaciones: Muestra pequeña de neonatos con EHI moderada-grave (10) Graduación de gravedad de EHI retrospectiva (¿?) - ¿Ciega, uno o más revisores? - No explicita criterios de gravedad de EHI No toma en cuenta la gravedad de daño multiorgánico Relación directa (importancia/aplicabilidad). Del artículo se desprende que la determinación de Activin A diferencia muy certeramente que neonatos presentarán EHI moder-grave. No responde a la relevancia de la [Activin A] para predecir Evoluc Adversa Muerte PC o retraso del desarrollo Conflictos de intereses: - Noexplicitados. Evidencia: Calidad débil EXCLUIDO x no evolución
	S (IC)	E (IC)	AUC										
>0,66 ng/L	93,33	96,63											

Tabla 14.30. Florio 2007

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)															
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral : Activin A en orina																				
Cita: Florio. Clin Chem. 2007; 53(3) Objetivo: Examinar si las [Activin A] en orina predicen la ocurrencia de EHI Diseño: 2cohortes 1.Grupo estudio (GE): RN (>36 s) asfícticos 2. Grupo control (GC): Neonatos con PL para despistaje infección y con pH > 7.2 y Apgar >7 al 1 y 5'. Calcularon tamaño muestral para una potencia de 90% Ámbito (Lugar; Período): Un hospital Siena, Italia 1990 a Diciembre 1992	CI (definición asfíxia): RN por cesárea urgente con tres o más de los criterios: Apgar a 5'<3, o pH<7.0 o DB > 12 o reanimación y/o PPI > 3' CE: excluidos niños con infección, malformaciones, anomalía cromosómica, cardiopatía congénita, enf. Hemolítica. Emb. múltiple, adicción, HTA, diabetes Número: GE 30; 18 No EHI-Leve (A) y 12 mod-grave (B) GC 30 de = EG nacidos tras los casos (cesárea 9 y vaginal 21). No signos de distres, pH > 7.2, Apgar 1 y 5'>7. Características (Edad; sexo; intervenciones): Similitud entre grupos en EG, peso, sexo. Diferencia en Apgar, pH, y SDR. No diferencias en la analítica Acciones Gradación EHI (Sarnat) x clínica primeros 7 días EEG en los primeros 7 d USC a 72 h y al alta Ex. Neurológico neonatal: clasificación cualitativa (Prechtl) como normal, sospechoso o anormal. Intervención. ninguna	Prueba – Estrategia evaluada Activin A en orina • Edad determinación: 1ª micción, 12, 24, 48, y 72 h. GE cateterización vesical. • GC: idénticos momentos, recogidos por colector (bolsa) • punto de corte establecido mediante curva ROC Activin A: Determinación ELISA (Serotec). Determinación ciega de la clínica. Criterios de evaluación Gravedad EHI (Sarnat clasif. Retrospectiva según clínica primeros 7 días) No EHI-Leve (GA) = 18 EHI mod-grave (GB) = 12 Estado neurológico neonatal Normal Sospechoso: signo neurológico aislado Anormal: uno o más de los siguientes síndromes A) alterac. tono, B) alt. Motilidad, C) altera tono, D) asimetrías, E) defectos del SNC, F) cualquier combinación de los anteriores. Sospechosos +anormales = Evoluc Adversa No considerada esta categorización por ser finalmente inconclusiva al hacer el estudio Ppre: EHI 10/74= 13,5% (IC _{95%} = 0-34,6%)	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: No Muestra representativa: Si Comparación independiente: no Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: No Análisis correcto: Si (da sensib pretest, No da intervalos de confianza de indicadores de validez)	No pérdidas En RN con EHI moderada-grave (GB) las [Activin A] > altas que en GA y GC en todos los momentos analizados (hasta las 72 h). No relación entre la [Activin A] y el daño observado en USC No diferencia entre GC y GA Activin A y Capacidad diagnóstica de EHI mod-grave Punto de corte <table><tr><th>Muestra</th><th>Punto cte</th><th>S (IC)</th><th>E (IC)</th><th>p</th></tr><tr><td>1</td><td>>0.08 µg/L</td><td>83</td><td>100</td><td>83</td></tr><tr><td>12-72h</td><td>>0.08 µg/L</td><td>100</td><td>98</td><td>50</td></tr></table> El estudio solo demuestra que Activin A en orina diferencia claramente entre No-EHI-EHI leve y EHI mod-grave. No responde a ninguno de los desenlaces planteados en la GPC	Muestra	Punto cte	S (IC)	E (IC)	p	1	>0.08 µg/L	83	100	83	12-72h	>0.08 µg/L	100	98	50	Limitaciones: Muestra pequeña de neonatos con EHI moderada-grave (12) Graduación de gravedad de EHI retrospectiva (7d) - ¿Ciega, uno o más revisores? - No explicita criterios de gravedad de EHI Relación directa (importancia/aplicabilidad). Del artículo se desprende que la determinación de Activin A en orina diferencia muy certeramente que neonatos presentaran EHI moder-grave. No responde a la relevancia de la [Activin A] para predecir Evoluc Adversa Muerte PC o retraso del desarrollo Conflictos de intereses: - Noexplicitados. Evidencia: Calidad débil EXCLUIDO x no evolución
Muestra	Punto cte	S (IC)	E (IC)	p																
1	>0.08 µg/L	83	100	83																
12-72h	>0.08 µg/L	100	98	50																

Tabla 14.31. Oh 2008

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)										
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral: Cociente lactato/creatinina en orina															
Cita: Oh. J Pediatr. 2008; 153(3) Objetivo: Capacidad predictiva de muerte o discapacidad moderada/grave del cociente lactato creatinina en niños con EHI Diseño: subanálisis del RCT de hipotermia del NICHD Ámbito (Lugar; Período): Multicéntrico, ver publicación Shankaran 2005	CI Ver Shankaran 2005 CE: ver Shankaran 2005 N: 208 niños en RCT original. Para este estudio se incluyen 58 (28 en hipotermia y 30 normotermia) por inicio de esta parte del estudio más tarde que el RCT general Características (Edad; sexo; intervenciones): -EHI moderada 20/28 en tto con hipotermia -EHI grave8/28 en tto con hipotermia -EHI moderada 24 de 30 controles -EHI grave 6/30 controles. -39% niños en hipotermia, 60% niños en control -Mayor porcentaje de RN fuera de hospitales del estudio en niños con hipotermia (46%) que en controles (17%)	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Evaluación de cociente lactato creatinina en orina: recogida entre las 6 y las 24 horas y repetida a las 48-72 horas (muestra recogida por bolsa perineal en niñas y tubo de esnayo en niños) -Conservación de orina a -20°C hasta transporte en hielo seco al laboratorio central -Preparación de muestra para espectroscopia RM (550uLorina). Frecuencia de 400-600mHz empleando consola Varian INOVA de RM. Ratio calculado empleando el software Varian. - Punto de corte de ratio Creatinina/lactato de 2,9 (mediana de toda la cohorte) Criterios de evaluación (tiempo): - Evaluación neurológica en niños supervivientes a los 18 meses. Evaluadores ciegos a resultados previos (criterios de discapacidad y evaluación detallados en Shankaran 2005) - Ppre: 0 muertes en hipotermia 0% 1 muerte de 28 en no hipotermia:3,6% 2/23 PC en hipotermia 8,6% 3/28 PC en hipotermia 10,72% 7/23 MDI o PDI <70 en hipotermia 30,44% 17/28 MDI o PDI <70 en hipotermia 60,71%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si	Pérdidas: no Criterio 1: Muerte o discapacidad moderada/grave Regresión logística multivariable OR diagnóstica de cociente lactato/creatinina >2,9 en la primera orina recogida entre las 6 y las 24 horas para criterio descrito: 5,52 (IC95% 1,36 a 22,42) p0.02 Otras OR proporcionadas por los autores en este análisis multivariable y este mismo desenlace son -EHI grave vs moderada: 9,86 (1,57 a 61,76)p0,01 -Hipotermia: 0,14 (0,03 a 0,65) p=0,01 No encuentran una relación directa entre la cifra del cociente y la gravedad del pronóstico (diferencia con Huang 1999) para punto de corte de 25 o más la S es de 33% y la E 88% para el desenlace señalado. Segúnla figura aportada en la publicación, para un punto de corte >20 habría VP 8, FN 16, VN 30, FP 4. Esto se traduce en: <table><tr><td>S</td><td>E</td><td>VPP</td><td>VPN</td><td>P</td></tr><tr><td>33,3</td><td>88,2 (73,4-95,3)</td><td>66,7</td><td>65,2</td><td>2,83</td></tr></table> Exactitud: 65,5 Para un punto de corte de 50 o más la S es de 25% y la E de 97%	S	E	VPP	VPN	P	33,3	88,2 (73,4-95,3)	66,7	65,2	2,83	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño - Dificultad de realizar esta medición en práctica clínica habitual (procedimiento complejo) Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Sólo aparece el desenlace muerte o discapacidad de los votados por el grupo. No aparece cada uno de estos por separado ni otros como epilepsia. Conflictos de intereses: - No (financiado por Neonatal Research Network del NICHD) CALIDAD ALTA
S	E	VPP	VPN	P											
33,3	88,2 (73,4-95,3)	66,7	65,2	2,83											

Tabla 14.32. Huang 1999

Estudio	Muestra	Prueba-estrategia Criterio de evaluación	Calidad	Resultados (VP, FP, FN, VN, IN, Se, Es, CP+, CP-, PPost; AUC; Impacto clínico, EA, Coste) (IC 95%)	Comentarios (Limitaciones, Relación directa, Conflictos)															
Prueba diagnóstica o estrategia predictiva: Marcadores biológicos de daño cerebral: Cociente lactato/creatinina en orina																				
Cita: Huang. N Engl J Med. 1999; 341(5) Objetivo: Capacidad para predecir EHI midiendo dicho cociente en orina de las primeras 6 horas de vida. Diseño: 2 Cohortes. GE: 40 RN > 36 s consecutivos con Asfixia GC: 58 RNT normales Apgar ≥ 8 a 1 y 5'. CIEGO Ámbito (Lugar; Período): Hospital único en Taiwan Junio 1996 y Octubre 1997.	CI Estrés fetal +Apgar <6 a los 5', necesidad para reanimación con PPI > 1'. pH arteria AU ≤ 7,20 o DB ≥ 14. CE: Adicción drogas, infecciones congénitas, infecciones perinatales, incluyendo corioamnionitis, Características (Edad; sexo; intervenciones): No diferencias entre grupo control y grupo asfixia y quienes desarrollaron EHI. No EHI y EHI no difirieron en Apgar, pH, DB, glucosa Evaluaciones • Graduación EHI: Sarnat • En base a ello 2 grupos: No EHI o EHI (Leve-moderada-grave) • USC 24, 48, 72 h y 10 d • EEG entre 36-52 h • Neurodesarrollo al año de edad (todos los no fallecidos con EHI y 51/58 niños control) Amiel-Tison-Grenier Bayley II	Prueba – Estrategia evaluada (positivo/punto corte): - Evaluación de cociente lactato creatinina en orina: recogida en primeras 6 h (4±1h) y a las 48-72 h -Conservación de orina a -80°C hasta momento del análisis. -Espectroscopia H-NMR Frecuencia de 400,13 MHz. Coficiente de variación para cociente lactato/creatinina en 26 muestras fue del 4%. -Punto de corte de ratio Creatinina/lactato de 2,9 (mediana de toda la cohorte) Resultados 24/40 no EHI y 16 EHI 16 EHI: Leve 4, moderada 5 y grave en 7 Criterios de evaluación (tiempo): - Evaluación neurológica en niños supervivientes al año de edad (12 m). - Evaluadores ciegos a resultados previos - Evolución favorable: normal o solo leve alteración en tono o reflejos. - Evolución adversa: Muerte, PC, o < 2DE en Bayleys - Ppre: EHI: 40% EHI moderada-grave: 30%	Prueba o estrategia bien definida: Si Criterio evaluación válido: Si Muestra representativa: Si Comparación independiente: Si Control de sesgos de incorporación y verificación diagnóstica: Si Análisis correcto: Si	Pérdidas: no Valores en Neonatos con EHI significativamente más altos que en los niños sin asfixia [16,75±27,38 vs 0,09±0,02; 186 veces más altos] y también > altos que en los neonatos con asfixia sin EHI. Predicción de EHI Lactato/creatinina ≥0,64: S 94, E100, Apreciaron tendencia (NS) a aumento Lact/crat con la gravedad EHI Criterio 1: Muerte o discapacidad moderada/grave 24 sin EHI: 2 leve alteración (grupo evolución favorable) 16 con EHI: 6 ev. Favorable y 10 adversa (5 murieron 5 discapacidad) 9 /10 con Ev. Adversa Lactato/creat < 3,19. Sólo 1 tuvo un cociente <1,0 Neonatos con Evol. Adversa cocientes significativamente más altos que en aquellos con evolc. Favorable Valores calculados en base a datos aportados en la figura 3 del artículo (no da datos crudos en texto o tabla) Punto corte: 3,19 en las primeras 6 horas. VP: 9, FN 1, FP 2, VN 28 <table><tr><th>S</th><th>E</th><th>VPP</th><th>VPN</th><th>P</th></tr><tr><td>90</td><td>93,3</td><td>81,8</td><td>96,6</td><td>13,50</td></tr><tr><td>59,5-98,2</td><td>(78,7-98,2)</td><td>(52,3-94,9)</td><td>(82,8-99,4)</td><td>(3,48-52,32)</td></tr></table> OR 126,00 (10,19-1558,57)	S	E	VPP	VPN	P	90	93,3	81,8	96,6	13,50	59,5-98,2	(78,7-98,2)	(52,3-94,9)	(82,8-99,4)	(3,48-52,32)	Limitaciones: - Tamaño muestral pequeño -Valores dados en escala semilogaritmica - No da valores predictivos - ¿Seguimiento ciego? - Dificultad de realizar esta medición en práctica clínica habitual (procedimiento complejo) Relación directa (importancia/aplicabilidad). - Sólo aparece el desenlace muerte o discapacidad de los votados por el grupo. No aparece cada uno de estos por separado ni otros como epilepsia. Inconsistencia con estudio de Oh Conflictos de intereses: - No explicitados (no parece) Calidad: BAJA
S	E	VPP	VPN	P																
90	93,3	81,8	96,6	13,50																
59,5-98,2	(78,7-98,2)	(52,3-94,9)	(82,8-99,4)	(3,48-52,32)																

8. TABLAS GRADE

Pregunta 1: ¿La administración de oxígeno al 21% frente a la administración de oxígeno al 100% durante la reanimación del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con asfixia reduce la morbilidad neurológica?

Desenlace 1.2.4: Muerte o discapacidad moderada/grave (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Saugstad 2012	417 (195 tratados con aire, 219 con Oxígeno)	Revisión sistemática	Sí (-1) Pérdidas 24,3%	Sí (neurodesarrollo alterado, 51% en Países en vía de desarrollo)	No	No	No	BAJA

Desenlace 1.2.4: Muerte o discapacidad moderada/grave (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Saugstad 2012	RR 1,24 (0,73 a 2,10)	No	No	Favorable	Bajos

Pregunta 2: ¿Una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas de gestación que desarrollan EHI se relaciona siempre con mortalidad o morbilidad neurológica?

Desenlace 2.2.1: Mortalidad (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Harrington 2007	94	Revisión sistemática +1, estudio propio	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MUY BAJA
Laptook 2009	25	Cohortes (estudio secundario de ECA)	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 2.2.1: Mortalidad (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Harrington 2007	Mortalidad 83%	No	No	Favorable	Bajos
Laptook 2009	Mortalidad 48% (28,3 a 63,2%)	Sí (+1)	No	Favorable	Bajos

Desenlace 2.2.4: Muerte o discapacidad moderada/grave (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Harrington 2007	94	Revisión sistemática +1 estudio propio	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MUY BAJA
Laptook 2009	25	Cohortes (estudio secundario de ECA)	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 2.2.4: Mortalidad (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Harrington 2007	Mortalidad o discapacidad moderada grave 95,7% (75,4 a 100%)	No	No	Favorable	Bajos
Laptook 2009	Mortalidad o discapacidad moderada grave 76% (54,8 a 90,6%)	Sí (+1)	No	Favorable	Bajos

Pregunta 3: ¿Cuál de los siguientes factores acaecidos en los RN con EHI perinatal durante las primeras 72 horas de vida (hipertermia, hipo/hipercarbia, hipo/hiperglucemia) se asocian con una mayor morbilidad neurológica?

Desenlace 3.2.1: Mortalidad

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Hipertermia								
Laptook 2008	1 estudios 99 controles	Cohortes (análisis secundario de un ECA)	No?	No	No	No	No	MODERADA (se suma por OR >2)
Hipo/Hipercarbia								
-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipo/Hiperglucemia								
-	-	-	-	-	-	-	-	-

Desenlace 3.2.1: Mortalidad (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Hipertemia					
Laptook	OR muerte 3,2 a 6,2 por cada incremento de 1°C en cuartil superior de Tª de piel o esófago +1	No	No	Favorable	Bajos
Hipo/hipercarbia					
-	-	-	-	-	-
Hipo/hiperglucemia					
-	-	-	-	-	-

Desenlace 3.2.4: Muerte o discapacidad moderada/grave (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Hipertermia								
Laptook 2008	99 controles	Análisis secundario ECA	No	No	No	No	No	+1 MODERADA
Hipo/hipercarbia								
Klinger 2005	173	Cohortes	Sí -1	No	No	No	No	+1, -1 BAJA
Nadeem 2010	55	Cohortes	Retrospectivo -1	No	No	No	No	MUY BAJA
Pappas 2011	208	Análisis secundario ECA	No?	No	No	No	No	BAJA
Hipo/hiperglucemia								
Nadeem 2011	55	Cohortes	Retrospectivo -1	No	No	Sí -1	No	BAJA
Tam 2012	94	Cohortes	Prospectivo	Sí (-1)	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 3.2.4: Muerte o discapacidad moderada/grave (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Hipertermia					
Laptook 2008	OR aumenta entre 3,6 a 4 veces por cada incremento de 1°C en cuartil superior de Tª de piel o esófago +1	No	No	Favorable	Bajos
Hipo/hipercarbia					
Klinger 2005	Hipocarbia grave aumenta OR 2,34 (1,02 a 5,37)	No	No	Favorable	Bajos
Nadeem 2010	No afectación de hipocarbia moderada +1 OR 1,07 (0,24 a 5,45)	No	No	Favorable	Bajos
Pappas 2011	OR CO2 mínima 2 (1,1 a 3,4)	No	No	Favorable	Bajos
	No asociación significativa en niños tratados con hipotermia OR 1,64 (0,71 a 3,78)				
Hipo/hiperglucemia					
Nadeem 2011	Hipoglucemia primeras 6 horas de vida OR 5,8 (1,04 a 32) +1	No	No	Favorable	Bajos
Tam 2012	Hipoglucemia 24 horas de Vida, OR alteración 1 punto Score motor 4,82 (1,09 a 21,35) Disminución MDI 15 BayleyII (-26 a -3) Bayley II 12 (-23 a -2) +1	No	No	Favorable	Bajos

Pregunta 4: ¿En recién nacidos de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, la hipotermia terapéutica, en comparación con la normotermia, reduce el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo?

Desenlace 4.2.1.3: Discapacidad mayor a los 18-24 meses (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Tagin 2012	1214	Metanálisis (7 ECAs)	No	No	No	No	No	ALTA

Desenlace 4.2.1.3: Discapacidad mayor a los 18-24 meses (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Tagin 2012	RAR 31,9% (16,0 a 47,7%), RRR 12,3% (6,2 a 18,5%), NNT 8 (5 a 16), RR 0,68 (0,56 a 0,83), OR 0,57 (0,43 a 0,75), I ² =12%.	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.4.1.2: Efectos adversos del tratamiento con hipotermia (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Sha 2010	1440	Metanálisis (13 ECAs)	No	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 4.4.1.2: Efectos adversos del tratamiento con hipotermia (*continuación*)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Sha 2010	-Arritmias (5 estudios, 806 pacientes): RAR 4% (1 a 6%), RR 4,08 (1,55 a 10,74), NND 25 (16 a 100). -Trombocitopenia (4 estudios, 638 pacientes): RAR 10% (3 a 18%), RR 1,28 (1,07 a 1,52), NND 10 (5 a 33).	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.1.2: Muerte a los 18-24 meses (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Tagin 2012	1214	Metanálisis (7 ECAs)	No	No	No	No	No	ALTA

Desenlace 4.2.1.2: Mortalidad a los 18-24 meses (*continuación*)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Tagin 2012	RAR 8,9% (3,9 a 13,9%), RRR 25,3% (11,1 a 39,5%), NNT 11 (7 a 26), RR 0,75 (0,63 a 0,88), OR 0,66 (0,52 a 0,83), P=0%.	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.1.1: Muerte o discapacidad grave a los 18-24 meses (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Tagin 2012	1214	Metanálisis (7 ECAs)	No	No	No	No	No	ALTA

Desenlace 2.1.1: Mortalidad o discapacidad grave a los 18-24 meses (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Tagin 2012	RAR 15,3% (IC 95% 9,8 a 20,8%), RRR 24,2% (15,5 a 32,9%), NNT 7 (5 a 10), RR 0,76 (0,69 a 0,84), OR 0,54 (0,36 a 0,69), I ² =0%.	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.1.5: Muerte o Parálisis cerebral a los 18-24 meses (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Tagin 2012	1214	Metanálisis (7 ECAs)	No	No	No	No	No	ALTA

Desenlace 4.2.1.5: Muerte o Parálisis cerebral a los 18-24 meses (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Tagin 2012	RAR 15,4% (9,9 a 20,8%), RRR 27,4% (17,7 a 37,0%), NNT 7 (5 a 10), RR 0,73 (0,65 a 0,82), OR 0,54 (0,43 a 0,67).	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.1.4: Parálisis cerebral a los 18-24 meses (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Tagin 2012	1214	Metanálisis (7 ECAs)	No	No	No	No	No	ALTA

Desenlace 4.2.1.4: Parálisis cerebral a los 18-24 meses (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Tagin 2012	RRR 38,1% (19,7 ^a a 56,4%), NNT 8 (6 a 16), RR 0,62 (0,49 a 0,78), OR 0,53 (0,39 a 0,72), I ² =33%.	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.1.6: Supervivencia intacta a los 18-24 meses (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Tagin 2012	1214	Metanálisis (7 ECAs)	No	No	No	No	No	ALTA

Desenlace 4.2.1.6: Supervivencia intacta a los 18-24 meses (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Tagin 2012	RAR -15,7% (-21,1 a -10,3%), RRR -65,3% (-87,8 a -43,0%), NNT -7 (-5 a -11), RR 1,63 (1,36 a 1,95), OR 2,08 (1,61 a 2,7), I ² =0%.	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.2.6: Supervivencia con función neurológica normal a los 6-7 años (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Shankaran 2012	205	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 4.2.2.6: Supervivencia con función neurológica a los 6-7 años (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Shankaran 2012	RR 1,05 (0,80 a 1,39).	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.2.1: Muerte o discapacidad grave a los 6-7 años (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Shankaran 2012	205	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 4.2.2.1: Muerte o discapacidad grave a los 6-7 años (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Shankaran 2012	RR de 0,72 (0,54 a 0,97).	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.2.2: Mortalidad a los 6-7 años (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Shankaran 2012	205	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 4.2.2.2: Mortalidad a los 6-7 años (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Shankaran 2012	RR 0,66 (0,45 a 0,97).	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 4.2.2.4: Parálisis cerebral a los 6-7 años (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Shankaran 2012	205	ECA	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	MODERADA

Desenlace 4.2.2.4: Parálisis cerebral a los 6-7 años (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Shankaran 2012	RR 0,60 (0,31 a 1,18).	No	No	Favorable	Bajos

Pregunta 8. ¿Existen tratamientos farmacológicos que, iniciados en las primeras horas de vida del RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, disminuyan la morbilidad neurológica?

Desenlace 8.2.1.1: Alopurinol, Muerte neonatal (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Chaudhari 2008	22 Van Bel + 32 Benders + 60 Gunes	Revisión sistemática 3 ECA's	Sí (-1)	No	No	Sí (-1)	No	BAJA

Desenlace 8.2.1.1: Alopurinol, Muerte neonatal (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Chaudhari	Van Bel 1998: 2/11 vs 5/11 (fallecimientos en casos vs controles) Benders 2006: 13/17 vs 10/15 (fallecimientos en casos vs controles) Gunes 2007: 3/30 vs 3/30 (fallecimientos en casos vs controles)	No	No	No valorable	Bajos

Pregunta 10: ¿El tratamiento de las crisis eléctricas en los RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal tratados y no tratados con hipotermia terapéutica influye en el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

Desenlace 10.2.1: Muerte o discapacidad moderada/grave (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones					Calidad Final
			Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	
Evans 2007	7 estudios 273 pacientes (110 para este desenlace específico)	Revisión sistemática	Sí (definición de asfixia no homogénea)	Sí (no crisis eléctricas, no pacientes en hipotermia)	No	No	No	-2 BAJA

Desenlace 10.2.1: Muerte o Discapacidad moderada/grave (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Evans 2007	RR 0,78 (0,49 a 1,23)	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 10.2.2: Mortalidad (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones					Calidad Final
			Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	
Evans 2007	5 estudios 228	Revisión sistemática	Sí (definición de asfixia no homogénea, no ciego, sesgo de intervención al sólo evaluar un fármaco) -1	Sí (no crisis eléctricas, no pacientes en hipotermia) -1	No	No	No	-2 MUY BAJA
Wustoff 2011	26	Cohortes	Tamaño muestral. Diferentes tipos de hipotermia. Se compara con literature -1	Sí (no responde a la pregunta) -1	No	No	No	-2 MUY BAJA
Singh 2005	45	ECA	No ciego. No seguimiento largo plazo -1	Sí (crisis clínicas, no pacientes en hipotermia) -1	No	No	No	-2 BAJA
Van Rooij 2010	33	ECA	Tamaño muestral. No seguimiento a largo plazo -1	Sí (no pacientes en hipotermia) -1	No	No	No	-2 BAJA

Desenlace 10.2.2: Mortalidad (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)		Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Evans 2007	RR 1,13	(0,59 a 2,17)	No	No	Favorable	Bajos
Wustoff 2011	Mortalidad 23% en grupo experimental		No	No	Favorable	Bajos
Singh 2005	RR 1,33	(0,36 a 4,92)	No	No	Favorable	Bajos
Van Rooij 2010	RR 0,63	(0,27 a 1,47)	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 10.2.4: Discapacidad moderada/grave (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones					Calidad Final
			Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	
Evans 2007	3 estudios 77	Revisión sistemática	Sí (definición de asfixia no homogénea) -1	Sí (no crisis eléctricas, no pacientes en hipotermia) -1	No	No	No	-2 MUY BAJA
Singh 2005	45	ECA	No ciego. No seguimiento a largo plazo -1	Sí (crisis clínicas, no pacientes en hipotermia) -1	No	No	No	-2 BAJA

Desenlace 10.2.4: Discapacidad moderada/grave (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)		Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
	RR	(IC95%)				
Evans 2007	0,61	(0,30 a 1,22)	No	No	Favorable	Bajos
Singh 2005	1,33	(0,36 a 4,92)	No	No	Favorable	Bajos

Desenlace 10.2.5: Convulsiones clínicas o eléctricas (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones					Calidad Final
			Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	
Evans 2007	6 estudios 222	Revisión sistemática	Sí (definición de convulsiones no homogénea) -1	Sí (no crisis eléctricas, no pacientes en hipotermia) -1	No	No (aunque sí en comparación Fb fenitoína)	No	-2 MUY BAJA
Wustoff 2011	26	Cohortes	Tamaño muestral. Diferentes tipos de hipotermia. Se compara con literatura -1	Sí (no responde a la pregunta) -1	No	No	No	-2 MUY BAJA
Singh 2005	45	ECA	No ciego. No seguimiento a largo plazo -1	Sí (crisis clínicas, no pacientes en hipotermia) - 1	No	No	No	-2 BAJA
Van Rooij 2010	33	ECA	Tamaño muestral No definición homogénea de convulsiones No seguimiento a largo plazo -1	Sí (no pacientes en hipotermia) -1	No	No	No	-2 BAJA

Desenlace 10.2.5: Convulsiones clínicas o eléctricas (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Evans 2007	Fenobar vs control RR 0,72 (0,42 a 1,23) Tiopental vs control RR 1,03 (0,74 a 1,44) Fenobar vs fenitoína RR 0,89 (0,07 a 12) Hidrato cloral vs diazepam 0,32 (0,03 a 3,16)	No	No	Favorable	Bajos
Wustoff 2011	65,4% crisis eléctricas 15,4% status. 47% no convulsiones.	No	No	Favorable	Bajos
Singh 2005	RR 0,20 (0,05 a 0,84) En subgrupo de EHI moderada-grave RR 0,21 (0,05 a 0,87)	No	No	Favorable	Bajos
Van Rooij 2010	RR 0,63 (0,27 a 1,47)	No	No	Favorable	Bajos

Pregunta 11: ¿La sedación con derivados opiodes en el recién nacido con EHI (con o sin hipotermia) disminuye el riesgo de muerte o discapacidad a los 18-24 meses?

Desenlace 11.2.1: Muerte o discapacidad moderada/grave (clave)

Autor, año	Nº pacientes	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Limitaciones		Sesgo Publicación	Calidad Final
					Inconsistencia	Imprecisión		
Simbruner 2010	129 (64 HT 65 NT)	ECA	Sí (-1) (no bien definida dosis de opiodes ni duración de tratamiento)	Sí (-1)	No	Sí (-1)	No	MUY BAJA
Ángeles 2005	17 RN con opiodes, 35 RN que no	Cohortes retrospectivo	Sí (-1) Muestra pequeña, Diferente dosis e intervalos de fármaco	Sí (-1)	No	No	No	BAJA

Desenlace 11.2.1: Muerte o discapacidad moderada grave (continuación)

Autor, año	Magnitud del efecto (IC95%)	Gradiente dosis respuesta	Confusores	Balance riesgo beneficio	Costes
Simbruner 2010	RAR hipotermia 31,8% (15,2% a 48,4%) NNT 4	No	No	Favorable	Bajos
Ángeles 2005	Score RMN cerebral GB T1 0,29 tratados vs 1,83 GC; T2 0,53 tratados vs 2.14 GC PCPCS score: 1,17 tratados vs 3,44 GC. Neuromotor score: tratados 0,67 vs 3,22 GC	No	No	Favorable	Bajos

Pregunta 12: En pacientes con EHI tratados y no tratados con hipotermia, ¿cuál es el valor pronóstico del electroencefalograma integrado por amplitud (EEGa)?

Desenlace 12.2.1: Muerte o discapacidad moderada/grave (clave)

		Limitaciones							
Medida de resultado	Nº Estudios (pacientes)	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	Calidad Final	
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 63,17%									
aEEG 6 horas	6 (360)	Cohortes	Sí (muestras pequeña, seguimientos variables, alguno retrospectivo) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA	
aEEG 24 horas	4 (267)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA	
aEEG 36 horas	2 (56)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA	
aEEG 48 horas	2 (47)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA	
aEEG 72 horas	2 (41)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA	
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 47,88%									
aEEG 6 horas	3 (65)	Cohortes	Sí (muestra pequeña, seguimiento variable) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA	
aEEG 24 horas	3 (65)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA	
aEEG 36 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA	
aEEG 48 horas	2 (53)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA	
aEEG 72 horas	2 (53)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA	

Desenlace 12.2.1: Muerte o discapacidad moderada/grave (continuación)

Medida de resultado	P post Positiva (IC95%)	P post Negativa (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VP (crítico)*	VN (crítico)	FP (crítico)	FN (crítico)	Indete r min ad os	C o m pli ca ci on es	C o s t e s
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 63,17%											
aEEG 6 horas	89,9% (80 a 95,2%)	28,13% (18,2 a 38,2%)	5,18 (2,33 a 11,54)	0,23 (0,13 a 0,36)	54	31	6	9	0	N o	b a j o
aEEG 24 horas	97,5% (93,3 a 99,1%)	21,5% (15,9 a 29,2%)	22,48 (8,07 a 62,59)	0,16 (0,11 a 0,24)	54	36	0	9	0	N o	b a j o
aEEG 36 horas	97,1% (87,3 a 99,4%)	26,5% (13,4 a 45,7%)	19,29 (4 a 92,9)	0,21 (0,09 a 0,49)	51	37	0	12	0	N o	b a j o
aEEG 48 horas	96,6% (85,5 a 99,3%)	30,8% (21,5 a 43%)	16,42 (3,43 a 78,65)	0,26 (0,16 a 0,45)	50	37	0	13	0	N o	b a j o
aEEG 72 horas	90,7% (73,9 a 97,1%)	35,4% (24,6 a 47,1%)	5,66 (1,65 a 19,41)	0,32 (0,19 a 0,52)	47	35	1	16	0	N o	b a j o
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 47,88%											
aEEG 6 horas	59,4% (53,5 a 64,9%)	22,4% (3,5 a 31%)	1,59 (1,25 a 2,01)	0,14 (0,04 a 0,49)	48	22	30)	0	0	N o	b a j o
aEEG 24 horas	76,7% (64,4 a 84,5%)	7,6% (1,8 a 27,4%)	3,58 (2,15 a 5,95)	0,09 (0,02 a 0,41)	46	39	14	2	0	N o	b a j o
aEEG 36 horas	89,1% (57 a 98,1%)	9,2% (2,7 a 25,4%)	8,95 (1,44 a 55,19)	0,11 (0,03 a 0,37)	44	47	5	4	0	N o	b a j o
aEEG 48 horas	96,9% (81,7 a 99,6%)	16,8% (8,4 a 30,2%)	34,32 (4,86 a 242,2)	0,22 (0,1 a 0,47)	39	52	0	9	0	N o	b a j o
aEEG 72 horas	95,8% (75,6 a 99,4%)	28,3% (16,8 a 43,8%)	24,86 (3,37 a 186,4)	0,43 (0,22 a 0,85)	30	52	0	18	0	N o	b a j o

Importancia de VP, VN, FP y FN probablemente cambiaría con el tiempo. Por ejemplo a las 6 horas es muy importante (crítico) los VP, VN y los FN (hacen que se inicie o no tratamiento con hipotermia) Los FP condicionarían que se tratara "de más" con hipotermia a niños que no lo necesitarían y esto sería menos importante (clave) a estas horas. Al salir de hipotermia (72 horas) los VP y VN siguen siendo críticos al igual que los FP (podrían condicionar LET). Los FN tendrían repercusión en los padres (pensar que su hijo no tendrá muerte/discapacidad de manera equivocada)

Desenlace 12.2.2: Muerte primeros 2 años (clave)

			Limitaciones					
Medida de resultado	Nº Estudios (pacientes)	Diseño	Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	Calidad Final
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 63,17%								
aEEG 6 horas	8 (360)	Cohortes	Sí (muestras pequeña, seguimientos variables, alguno retrospectivo) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
aEEG 24 horas	4 (267)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA
aEEG 36 horas	2 (56)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA
aEEG 48 horas	2 (47)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
aEEG 72 horas	2 (41)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 47,88%								
aEEG 6 horas	3 (65)	Cohortes	Sí (muestra pequeña, seguimiento variable) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 24 horas	3 (65)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 36 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+2 (magnitud de efecto) ALTA
aEEG 48 horas	2 (53)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
aEEG 72 horas	2 (53)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA

Desenlace 12.2.2: Muerte primeros 2 años (continuación)

Medida de resultado	P post Positiva (IC95%)	P post Negativa (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VP (crítico)*	VN (crítico)	FP (crítico)	FN (crítico)	Indete r minados	C o m p l i c a c i o n e s	C o s t e s
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 63,17%											
aEEG 6 horas	70,2% (58,3 a 79,9%)	5,1% (2,1 a 11,1%)	4,34 (2,58 a 7,33)	0,10 (0,04 a 0,23)	33	53	12	2	0	N o	b a j o
aEEG 24 horas	79,8% (53,9 a 93%)	4,6% (1,1 a 17,1%)	7,29 (2,16 a 24,6)	0,09 (0,02 a 0,38)	34	58	6	1	0	N o	b a j o
aEEG 36 horas	69,6% (54,7 a 81,2%)	7,5% (2,1 a 22,9%)	4,22 (2,23 a 8)	0,15 (0,04 a 0,55)	31	52	13	4	0	N o	b a j o
aEEG 48 horas	64,5% (49,9 a 77,2%)	8,4% (2,6 a 25,7%)	3,36 (1,8 a 6,25)	0,17 (0,05 a 0,64)	31	48	17	4	0	N o	b a j o
aEEG 72 horas	60,3% (45,8 a 73,3%)	8% (1,6 a 28%)	2,81 (1,56 a 5,07)	0,16 (0,01 a 0,72)	32	46	19	3	0	N o	b a j o
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 47,88%											
aEEG 6 horas	32,9% (26,8 a 39,5%)	11,6% (2,8 a 39,7%)	1,38 (1,03 a 1,84)	0,37 (0,08 a 1,85)	26	24	49	0	0	N o	b a j o
aEEG 24 horas	39,8% (26 a 55,4%)	7,6% (1,7 a 27,9%)	1,86 (0,99 a 3,5)	0,23 (0,05 a 1,09)	26	41	33	0	0	N o	b a j o
aEEG 36 horas	65,1% (47,2 a 79,5%)	2,1% (0,4 a 23,8%)	3,24 (2,51 a 10,9)	0,06 (0,01 a 0,88)	25	60	13	1	0	N o	b a j o
aEEG 48 horas	64,4% (43,4 a 80,9%)	4,1% (0,7 a 20,8%)	5,08 (2,16 a 11,9)	0,12 (0,02 a 0,74)	26	63	11	0	0	N o	b a j o
aEEG 72 horas	64,4% (43,4 a 80,9%)	4,1% (0,7 a 18%)	5,08 (2,16 a 11,9)	0,12 (0,02 a 0,74)	26	63	11	18	0	N o	b a j o

Desenlace 12.2.3: Parálisis cerebral (clave)

Medida de resultado	Nº Estudios (pacientes)	Diseño	Limitaciones metodológicas	Limitaciones					Calidad Final
				Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación		
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 63,17%									
aEEG 6 horas	3 (113)	Cohortes	Sí (muestras pequeñas, seguimientos variables, alguno retrospectivo) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA	
aEEG 24 horas	1 (27)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA	
aEEG 36 horas	0	-	-	-	-	-	-	-	
aEEG 48 horas	0	-	-	-	-	-	-	-	
aEEG 72 horas	0	-	-	-	-	-	-	-	
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 47,88%									
aEEG 6 horas	2 (34)	Cohortes	Sí (muestra pequeña, seguimiento variable) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA	
aEEG 24 horas	2 (34)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA	
aEEG 36 horas	1 (22)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA	
aEEG 48 horas	1 (22)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA	
aEEG 72 horas	1 (22)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA	

Desenlace 12.2.3: Parálisis cerebral

Medida de resultado	P post Positiva (IC95%)	P post Negativa (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VP (crítico)*	VN (crítico)	FP (crítico)	FN (crítico)	Indeterminados	Complicaciones	Costes
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 63,17%											
aEEG 6 horas	56,9% (46,5 a 66,7%)	13,1% (2,2 a 49,9%)	2,9 (1,91 a 4,41)	0,33 (0,05 a 2,19)	27	52	17	5	0	No	bajo
aEEG 24 horas	29 % (15,3 a 48,2%)	6,1% (1 a 30,5%)	1,7 (0,75 a 3,87)	0,27 (0,04 a 1,83)	27	15	54	4	0	No	bajo
aEEG 36 horas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aEEG 48 horas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
aEEG 72 horas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 47,88%											
aEEG 6 horas	21,6% (17 a 27,3%)	11,1% (1,7 a 48%)	1,15 (0,85 a 1,56)	0,52 (0,07 a 3,85)	19	18	63	0	0	No	bajo
aEEG 24 horas	33,4% (22,3 a 46,5%)	22,6% (1,8 a 82,8%)	1,10 (0,63 a 1,91)	0,64 (0,04 a 10,6)	19	42	39	0	0	No	bajo
aEEG 36 horas	43,5% (25,4 a 63,4%)	3,5% (0,2 a 34,3%)	3,2 (1,42 a 7,22)	0,15 (0,01 a 2,17)	17	58	23	2	0	No	bajo
aEEG 48 horas	61,9% (28,1 a 87,1%)	6,3% (1,2 a 27,5%)	6,75 (1,63 a 8)	0,28 (0,05 a 1,58)	14	72	9	5	0	No	bajo
aEEG 72 horas	35,1% (5,9 a 82,1%)	16,8% (9,2 a 28,9%)	2,25 (0,26 a 19,1)	0,84 (0,42 a 1,69)	5	72	9	14	0	No	bajo

Desenlace 12.2.4: Discapacidad moderada/grave (clave)

Medida de resultado	Nº Estudios (pacientes)	Diseño	Limitaciones					Calidad Final
			Limitaciones metodológicas	Relación indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo Publicación	
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 38,69% (discapacidad grave)								
aEEG 6 horas	6 (302)	Cohortes	Sí (muestras pequeña, seguimientos variables, alguno retrospectivo) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 24 horas	3 (220)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 36 horas	2 (56)	Cohortes	Sí (igual)	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
aEEG 48 horas	2 (47)	Cohortes	Sí (igual)	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 72 horas	2 (41)	Cohortes	Sí (igual)	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 26,26%								
aEEG 6 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (muestra pequeña,) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
aEEG 24 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+1 (magnitud de efecto) BAJA
aEEG 36 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 48 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (igual)	No	No	Sí (-1)	No	+0 (magnitud de efecto) MUY BAJA
aEEG 72 horas	1 (43)	Cohortes	Sí (igual) -1	No	No	Sí (-1)	No	+0 MUY BAJA

Desenlace 12.2.4: Discapacidad moderada/grave (continuación)

Medida de resultado	P post Positiva (IC95%)	P post Negativa (IC 95%)	CPP (IC 95%)	CPN (IC 95%)	VP (crítico)*	VN (crítico)	FP (crítico)	FN (crítico)	Indeterminados	Complicaciones	Costes
No hipotermia: Probabilidad pre prueba 38,69%											
aEEG horas 6	43,7% (36 a 51,9%)	39,6% (32,7 a 46,9%)	1,23 (0,89 a 1,71)	1,04 (0,77 a 1,40)	21	32	29	13	0	No	bajo
aEEG horas 24	44,3 % (20,6 a 70,8%)	31,2% (10,2 a 64,5%)	1,26 (0,41 a 3,84)	0,72 (0,18 a 2,88)	18	34	28	21	0	No	bajo
aEEG horas 36	72,7% (58,5 a 83,5%)	8,6% (2,5 a 25,8%)	4,22 (2,23 a 8)	0,15 (0,04 a 0,55)	34	4	12	5	0	No	bajo
aEEG horas 48	49,4% (37,2 a 61,3%)	32,7% (19,3 a 48,6%)	1,55 (0,94 a 2,54)	0,77 (0,38 a 1,53)	24	34	27	15	0	No	bajo
aEEG horas 72	48,6% (35,2 a 62,2%)	32,7% (19,7 a 49,3%)	1,5 (0,86 a 2,61)	0,77 (0,39 a 1,54)	24	35	26	15	0	No	bajo
Hipotermia: Probabilidad pre prueba 26,26%											
aEEG horas 6	47,9% (40,3 a 55,7%)	10,2% (0,6 a 63,9%)	1,46 (1,07 a 1,99)	0,15 (0,01 a 2,80)	25	27	47	2	0	No	bajo
aEEG horas 24	53,5% (42 a 64,4%)	14,6% (2,5 a 52,2%)	1,46 (1,07 a 1,99)	0,18 (0,01 a 2,8)	23	39	35	4	0	No	bajo
aEEG horas 36	59,6% (42,7 a 74,4%)	20,6% (7 a 46,7%)	2,34 (1,18 a 4,61)	0,41 (0,12 a 1,39)	19	51	23	8	0	No	bajo
aEEG horas 48	56,5% (36,2 a 74,9%)	27,1% (13,2 a 48,3%)	2,06 (0,9 a 4,72)	0,59 (0,24 a 1,48)	15	53	21	11	0	No	bajo
aEEG horas 72	47,6% (21,7 a 75%)	34,4% (18,9 a 53,7%)	1,44 (0,44 a 4,76)	0,83 (0,37 a 1,84)	11	53	21	16	0	No	bajo

9. DE LA EVIDENCIA A LA FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Se ha utilizado el método GRADE para formular las recomendaciones. A continuación se describen los factores que se han tenido en cuenta según dicho método para cada pregunta clínica.

PREGUNTA 1

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad baja:

Mortalidad.⁶ Se ha disminuido la calidad de la evidencia en las variables de resultado evaluadas por limitaciones en el diseño de los estudios (muchos no han sido adecuadamente aleatorizados ni enmascarados, incluyen pacientes en su mayor parte del tercer mundo, de cualquier edad gestacional con peso mayor de 1.000 gramos y con otras patologías que han precisado reanimación).

Calidad baja

Muerte o discapacidad.^{6,7} Se ha disminuido la calidad de la evidencia cuando se detectaron limitaciones en el diseño de los estudios (ver apartado anterior, variable de mortalidad), pérdidas importantes en el seguimiento, evaluación del neurodesarrollo no estructurada en muchos de los pacientes e imprecisión de los resultados (pocos eventos y tamaño muestral pequeño).

Balance entre beneficios y riesgos

No es esperable ningún riesgo por uso de aire ambiente. Sin embargo, hay pacientes a los que no se ofrecería el posible beneficio del tratamiento con concentraciones intermedias de O₂, todavía no evaluadas.

Costes y uso de recursos

La reanimación con aire ambiente supone menor coste y uso de recursos. Sin embargo, no se han encontrado estudios de evaluación económica que analicen específicamente este aspecto.

Valores y preferencias de los pacientes

No se ha considerado que los valores y preferencias de los padres de los pacientes en relación al uso de aire ambiente u O₂ 100% sea un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

Los estudios sugieren que en los RN que requieren ventilación al nacimiento por apnea y bradicardia, el uso de aire ambiente es seguro y podría disminuir la mortalidad comparado con el uso de O₂ 100%, aunque no se ha demostrado que disminuya significativamente la variable combinada “muerte o neurodesarrollo alterado”. En una proporción elevada de RN asignados de forma aleatoria a aire ambiente se ha recurrido al uso de O₂ 100% de rescate.^{6,7}

No se han evaluado concentraciones intermedias de oxígeno en niños asfícticos a término ni se han analizado subgrupos según la etiología.

No son esperables efectos secundarios por el uso de aire ambiente, excepto que no se ofrecería a estos pacientes el posible beneficio del tratamiento con concentraciones intermedias de O₂, todavía no evaluadas.

Podría existir una relación coste / beneficio favorable, pero no hay estudios al respecto.

PREGUNTA 2

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad baja:

Mortalidad.^{8,9} Se ha disminuido la calidad de la evidencia en la RS por limitaciones en el diseño de los estudios (en algunos de ellos no consta la presencia de malformaciones congénitas, la edad gestacional, los datos sobre seguimiento son escasos en cuanto a duración y la evaluación del neurodesarrollo no es estructurada) y por imprecisión de los resultados (pocos eventos y tamaño muestral pequeño); además la mayoría se han publicado hace más de una década (práctica clínica diferente) y en ninguno estaba disponible el tratamiento con hipotermia que actualmente es práctica habitual. Se ha aumentado la calidad de la evidencia en la variable de resultado evaluada en el estudio observacional, dado que consistió en el análisis secundario de un ECA en el que se ha ofrecido un tratamiento acorde con la práctica actual a la mitad de los pacientes evaluados (rama de tratamiento con hipotermia).

Calidad baja:

Muerte o discapacidad.^{8,9} Se ha disminuido la calidad de la evidencia en esta variable de resultado evaluada en la RS (ver desenlace de mortalidad). Se ha aumentado la calidad de la evidencia en la variable de resultado evaluada en el estudio observacional en el que se aleatorizó a los pacientes para recibir tratamiento con hipotermia o cuidados habituales, y en donde se realizó una evaluación del neurodesarrollo estructurada con escasas pérdidas.

Balance entre beneficios y riesgos

El riesgo asociado a continuar la reanimación más allá de los 10 minutos de vida en pacientes con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 consistiría en aumentar la supervivencia de pacientes con secuelas neurológicas moderadas/graves.

En base a la consideración de un riesgo muy elevado de mortalidad o supervivencia con secuelas graves, el actual consenso internacional para la reanimación cardiopulmonar neonatal, ILCOR 2010¹⁰ recomienda suspender las medidas de reanimación a los 10 minutos postparto cuando la puntuación de Apgar a los 10 minutos sigue siendo 0, mientras que refieren insuficientes datos para establecer recomendaciones en pacientes con Apgar a los 10 minutos de 1.

Dados los resultados del ECA de Laptook⁹ respecto a la evolución a los 18-24 meses de edad de niños con Apgar a los 10 minutos de 0, es preciso tener cautela a la hora de establecer el límite de la duración de la reanimación a 10 minutos. La disponibilidad actual de herramientas diagnósticas para evaluar con mayor precisión el daño cerebral en el periodo neonatal, junto con la gravedad del estado clínico de estos RN, podría permitir diferir la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico desde

los 10 minutos de vida (Apgar a los 10 minutos) a hacerlo dentro de las primeras horas de vida, cuando aún son dependientes de soporte respiratorio. Esta demora tendría como objetivo tomar la decisión en base a datos más específicos de gravedad del daño cerebral, con mayor capacidad pronóstica, y no exclusivamente en base a una estimación genérica del riesgo. El beneficio de continuar la reanimación más allá de los 10 minutos de vida en pacientes con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0, teniendo en cuenta el resto de los datos clínicos del paciente, supondría la posibilidad de supervivencia libre de secuelas moderadas/graves en un subgrupo de estos pacientes.

Costes y uso de recursos

El coste y uso de recursos debidos a una reanimación cardiopulmonar prolongada más de 10 minutos es pequeño (tiempo de personal escaso y medicación de bajo coste), pero una mayor supervivencia de pacientes que habrían fallecido en sala de partos aumenta los costes en la fase aguda neonatal y, en caso de supervivencia con discapacidad moderada/grave, en fase de secuelas.

No se han encontrado estudios de análisis económico que evalúen específicamente este punto en el contexto de la pregunta clínica.

Valores y preferencias de los pacientes

Los estudios evaluados no aportan información sobre este aspecto.

La opinión de los padres (tutores del paciente) muy raramente está disponible durante la reanimación inicial en sala de partos. Sin embargo, demorar la limitación del esfuerzo terapéutico de los 10 minutos de vida (Apgar a los 10 minutos) a las primeras horas de vida podría dar tiempo a conocer los valores y preferencias de los padres.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Los estudios sugieren que una puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 en RN que ingresan en las unidades de neonatología se asocia a un riesgo elevado de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave, aunque aproximadamente un porcentaje superior al 20% podría sobrevivir libre de secuelas neurológicas moderadas/graves. La evolución de estos niños parece ser semejante a la de los RN con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 1 o 2. El tratamiento con hipotermia podría disminuir el riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave asociado a una baja puntuación de Apgar a los 10 minutos.^{8,9}

El riesgo de continuar la reanimación más allá de los 10 minutos de vida en pacientes con puntuación de Apgar a los 10 minutos de 0 consistiría en aumentar la supervivencia de pacientes con secuelas moderadas/graves. Sin embargo, las herramientas diagnósticas disponibles en el momento actual para evaluar el daño cerebral en el periodo neonatal, junto con la gravedad del estado clínico de estos RN (que los hace dependientes de soporte respiratorio durante los primeros días de vida),

podría permitir diferir la decisión de limitar el esfuerzo terapéutico desde los 10 minutos de vida (Apgar a los 10 minutos) a las primeras horas o días de vida, con los objetivos de aumentar la capacidad predictiva del Apgar a los 10 minutos, al disponer de pruebas diagnósticas con mayor valor pronóstico, dar tiempo a conocer la opinión de los padres (muy raramente disponible durante la reanimación inicial en sala de partos) y ofrecer la posibilidad de supervivencia libre de secuelas moderadas/graves al subgrupo de RN con menor daño cerebral.

El tratamiento de estos niños en el periodo neonatal, así como el tratamiento de posibles secuelas, supondría un aumento de los costes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización

PREGUNTA 3

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad moderada:

Mortalidad Hipertermia.¹¹ Se ha aumentado la calidad de la evidencia en las variables de resultado evaluadas en el estudio observacional, dado que consistió en el análisis secundario de un estudio aleatorizado con ajuste de confusores, en el que se observó relación dosis-respuesta y relación temporal entre la duración de la exposición y el efecto. La OR para muerte aumentó 3,2-6,2 veces por cada incremento de 1°C en el cuartil superior de temperatura en piel y esófago.

Calidad moderada:

Muerte o discapacidad:

-Hipertermia.¹¹ Se ha aumentado la calidad de la evidencia en las variables de resultado evaluadas en el estudio observacional, dado que consistió en el análisis secundario de un estudio aleatorizado con ajuste de confusores, en el que se observó una relación dosis-respuesta y una relación temporal entre la duración de la exposición y el efecto. La OR para muerte o discapacidad neurológica grave/moderada se incrementó 3,6-4 veces por cada incremento de 1°C en el cuartil superior de temperatura en piel y esófago.

Calidad moderada:

-Hipocarbia.^{12,13,14} Se ha aumentado la calidad de la evidencia en las variables de resultado evaluadas, dado que el estudio consistió en el análisis secundario de un estudio aleatorizado con ajuste de confusores, y se ha observado relación dosis-respuesta y relación temporal entre la duración de la exposición y el efecto.

Calidad muy baja:

-Hipercarbia.^{13,14} En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el escaso número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones sobre la asociación entre hipercarbia y riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.

Calidad moderada:

-Hipoglucemia.^{15,16} Se ha aumentado la calidad de la evidencia en las variables de resultado evaluadas en el estudio observacional, dado que consistió en el análisis secundario de un estudio prospectivo. El estudio de cohortes es de alta calidad, aunque limitado por su escaso tamaño muestral y seguimiento de sólo un año. Además dos estudios observacionales que evalúan indirectamente este resultado aportan datos en el mismo sentido, uno de ellos con relación dosis-respuesta.

Calidad muy baja:

-Hiperglucemia.¹⁶ En recién nacidos con EHI no tratados con hipotermia, el escaso número de pacientes estudiados no permite obtener conclusiones sobre la asociación entre hiperglucemia y riesgo de muerte o discapacidad neurológica grave/moderada.

Balance entre beneficios y riesgos

No es esperable ningún riesgo por uso de normotermia y se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con hipotermia. Tampoco es esperable ningún riesgo por un control dentro del rango de la normalidad de la PCO₂ y la glucemia.

Costes y uso de recursos

No existen costes ni mayor necesidad de recursos relacionados con la normotermia ni la normoglucemia. Para mantener un buen control de la PCO₂ puede ser necesario implementar en estos pacientes las nuevas técnicas de monitorización no invasiva del intercambio de dióxido de carbono (CO₂) en la vía aérea.

Valores y preferencias de los pacientes

No se ha considerado que los valores y preferencias de los pacientes en relación con el control de la temperatura, la PCO₂ y la glucemia en rango normal sean factores determinantes para valorar la fuerza de la recomendación.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

a-Hipertermia:

Un estudio¹¹ sugiere que en pacientes con EHI no tratados con hipotermia estaría indicado evitar temperaturas elevadas, ya que podrían asociarse con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave. No se esperan efectos adversos debidos a la normotermia.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

b-Hipocarbica:

Dos estudios^{12,14} sugieren que en pacientes con EHI no tratados con hipotermia estaría indicado evitar la hipocarbica grave y la hipocarbica moderada sostenida, ya que podría asociarse con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave.

No se esperan efectos adversos debidos a la normocarbica.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

c-Hipercarbia

Los estudios disponibles^{13,14} no han encontrado asociación entre hipercarbia y mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave en pacientes con EHI, pero tampoco tienen el poder suficiente para establecer que no exista dicha asociación. Por otro lado, hay datos provenientes de la experimentación básica y animal, así como de estudios clínicos en otras patologías del sistema nervioso central, que indican un mayor riesgo de daño cerebral asociado a hipercarbia.

No se esperan efectos adversos debidos a la normocarbia.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

d-Hipoglucemia

Un estudio¹⁶ sugiere que en pacientes con EHI no tratados con hipotermia estaría indicado evitar la hipoglucemia (glucosa < 46,8 mg/dL) en las primeras 6 horas de vida, ya que podría asociarse con mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave. Otro estudio¹⁵ muestra que la existencia de hipoglucemia < 40 mg/dl en las primeras 24 horas de vida se asocia con un mayor riesgo de alteración motora y cognitiva evaluada al año de vida.

No se esperan efectos adversos debidos a la normoglucemia.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

e-Hiperglucemia

Los estudios disponibles¹⁶ no han encontrado asociación entre hiperglucemia y mayor riesgo de muerte o discapacidad neurológica moderada/grave en pacientes con EHI, pero tampoco tienen el poder suficiente para establecer que no exista dicha asociación. Por otro lado, hay datos provenientes de la experimentación básica y animal, así como de estudios clínicos en otras patologías del sistema nervioso central, que indican un mayor riesgo de daño cerebral asociado a hiperglucemia.

No se esperan efectos adversos debidos a la normoglucemia.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

PREGUNTA 4

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad alta

La evidencia de los efectos del tratamiento con hipotermia a los 18-24 meses procede de estudios bien diseñados, con calidad alta.¹⁷

Calidad moderada

Existen menos datos sobre los efectos del tratamiento a largo plazo (6-7 años), con una calidad de la evidencia algo inferior.^{18,19}

Balance entre beneficios y riesgos

Los efectos adversos del tratamiento con hipotermia fueron analizados en el MA de Shah 2010,²⁰ que incluyó los resultados de seguridad disponibles en 13 ECA (Gunn 1998, Shankaran 2002, Zhou 2002, Akisu 2003, Eicher 2005, Gluckman 2005, Shankaran 2005, Bhat 2006, Lin 2006, Robertson 2008, Azzopardi 2009, Zhou 2010 y Jacobs 2011), seleccionados entre 1966 y noviembre de 2009 (N = 1440). Este MA, de alta calidad, sólo encontró diferencias entre los pacientes tratados con hipotermia y los pacientes control con respecto a dos efectos adversos, que fueron:

–Arritmias (5 estudios / 806 pacientes): RAR 4% (1-6%), RR 4,08 (1,55-10,74), NND 25 (16-100).

–Trombocitopenia (4 estudios/ 638 pacientes): RAR 10% (3-18%), RR 1,28 (1,07-1,52), NND 10 (5-33).

La mayoría de arritmias consistieron en bradicardia sinusal, y en los ECA originales no se registró un impacto clínico significativo de ninguno de estos efectos secundarios. La trascendencia de esta bradicardia sinusal en la clínica es muy baja.

El MA no observó diferencias entre ambos grupos en cuanto a otros efectos adversos, como coagulopatía [7 estudios / 1114 pacientes, RR 0,96 (0,80 a 1,15)] o hipertensión pulmonar [5 estudios / 636 pacientes, RR 1,36 (0,95 a 1,96)].

Costes y uso de recursos

De los 4 artículos detectados en la búsqueda de hipotermia neonatal: los artículos encontrados son del año 2008,²¹ 2009,²² 2010,²³ y 2012,²⁴ pero sólo el realizado por Regier y cols. en la Universidad de Oxford (Reino Unido)²³ es válido para el estudio de evaluación económica propuesto. El estudio de Regier 2010 es un estudio de evaluación económica con un grado alto de calidad, pues cumple todos los criterios considerados para un estudio de evaluación económica. Los datos se han obtenido de 3 de los grandes ECA de hipotermia: TOBY Trial,²⁵ NICHD Trial²⁶ y CoolCap Trial.²⁷ En este

estudio se objetiva que la hipotermia supone un incremento de coste de 5.155 € (IC 95% 3398 a 16694) y consigue un AVGLD de 0,19 (IC 95% 0,07 a 0,31) en los primeros 18 meses. Según esto, el índice de coste-efectividad incremental por AVGLD es de 26.290 €.

En las curvas de aceptabilidad de coste-efectividad se demuestra que hay un 69% de probabilidad de que la hipotermia sea coste-efectiva cuando el umbral del precio dispuesto a pagar es de unos 40.000 €. Esta probabilidad es del 99% cuando el número anual de niños enfriados por centro es de 15, o cuando el horizonte temporal se amplía a 18 años. Como conclusiones, la hipotermia neonatal es coste-efectiva para el tratamiento de la EHI moderada-grave con el umbral aceptado por el National Health System Británico en los resultados con horizonte temporal de los primeros 18 meses de vida. El coste-efectividad mejora sustancialmente cuando se considera un incremento de los casos tratados (15 o más) y del horizonte temporal (a 18 años). Los otros tres artículos se excluyeron, pero podemos obtener algunas conclusiones parciales:

—Los estudios realizados en la Universidad de Harvard (Estados Unidos)^{21, 24} utilizan un modelo computarizado de simulación de regionalización perinatal para asfixia neonatal y EHI y valoran, en el primer estudio,²¹ el impacto de la hipotermia neonatal craneal selectiva con aEEG y, en el segundo estudio,²⁴ el número de sistemas de hipotermia que resultan rentables para cubrir las necesidades de atención a RN con EHI moderada-grave. En ambos modelos se obtienen resultados favorables desde el punto de vista económico (coste-efectivo) para el uso combinado de hipotermia neonatal selectiva y aEEG, así como la rentabilidad de disponer de dos aparatos de hipotermia neonatal en un hospital que trate al menos 20 casos anuales de EHI moderada-grave (en el caso de tratar más casos anuales está pendiente de valorar el balance beneficios-riesgos-costes de disponer de un tercer aparato de hipotermia neonatal).

—El estudio realizado en el hospital de Cape Town (Sudáfrica)²² explora el uso de la hipotermia en países en vías de desarrollo por medio de un estudio piloto que utiliza un prototipo de sistema de hipotermia barato. No es un estudio de evaluación económica, aunque plantea tangencialmente el tema de costes en la aplicabilidad en este tipo de países.

Valores y preferencias de los pacientes

No existen estudios publicados que evalúen de manera específica los valores y preferencias de los padres en relación al tratamiento con hipotermia. En base al estudio cualitativo propio realizado durante el periodo de elaboración de esta guía se pueden sacar algunas conclusiones. Así, según este estudio, para los padres, la EHI es sinónimo de traumatismo y daño cerebral, no nombrándose otros órganos vitales en sus respuestas. Refieren tener muchas dudas sobre la enfermedad (EHI), y verbalizan su necesidad de tener más información sobre las causas que la han producido. «Personalmente necesito saber las causas de las cosas y el por qué». «Lo que yo nunca tuve claro es que enfermedad es esto». «Tienes ganas de saber más». Algunos padres relacionan la evolución

favorable de la lesión cerebral con la posibilidad de «tratarlo a tiempo» (actuación de emergencia). «Yo ni me imaginaba eso de la lesión cerebral, era una cosa vamos de cogerla a tiempo y ya está, ¿no?». Y reconocen que la situación en la que estaba su hijo era de vida o muerte, e identifican las 24 primeras horas como un período crítico donde la incertidumbre relacionada con el fallecimiento es más intensa. «Yo pensaba que saldría bien, aunque estaba entre la vida y la muerte». «A lo mejor las primeras 24 horas, que creo que quizás en nuestro caso y en el de todos, pues son las críticas». Describen haber sentido mucho miedo e intranquilidad relacionada con la evolución de su hijo después del tratamiento de hipotermia, y con la discapacidad en el futuro. Y ese miedo permanece, hasta que sus hijos crezcan y puedan comprobar que todo es normal.

«Nosotros siempre hemos vivido con ese miedo de que como es pequeño y todavía no sabes cómo evolucionará ¿No?».

Cuando hablan de la hipotermia, lo hacen refiriéndose a él como un tratamiento especial y novedoso, que permite mejorar la supervivencia de los niños. «Parece que la hipotermia es para que sobrevivan o algo así». Sin embargo, no aparece en su discurso con claridad la asociación entre hipotermia y reducción de secuelas. Relacionan el resultado positivo a la medicina como ciencia y a la profesionalidad del equipo. Gracias a los médicos, a la medicina y a la investigación y al equipo que trabajó aquel día». Para ellos, autorizar e instaurar el tratamiento de hipotermia es un acto de responsabilidad, que les permite sentirse útiles al percibir que luchan por sus hijos. «Por lo menos esto se está haciendo para algo ¿no?, para evitar que se muriera». «Es más responsable dejar que lo traten hasta el final». Y verbalizan sentimientos ambivalentes relacionados con el balance entre resultados positivos (supervivencia) y sufrimiento por el tratamiento y el dolor.

En sus verbalizaciones se aprecia que saben que la hipotermia consiste en enfriar al recién nacido, desconocen cómo se logra, y el tiempo que dura (algunos hablan de horas y otros de días). «Te dicen que está en hipotermia y realmente no sabes qué es». Describen tener la necesidad de tener más información comprensible sobre este tratamiento. Refieren que el hecho de ver a su hijo «congelado» es una imagen muy desagradable, que no se olvida fácilmente. «Ver a tu hija allí congelada, no agrada la imagen, no es como esperas ver a tu hija». Como lo es el hecho de verlo totalmente desnudo, con las piernas abiertas y totalmente desprotegido. «Me sentía desprotegida..., está totalmente desnuda y las piernas así abiertas...».

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

Los estudios demuestran que, en RN de edad gestacional mayor o igual a 35 semanas con EHI perinatal moderada o grave, la hipotermia terapéutica reduce tanto la mortalidad como las tasas de discapacidad mayor y parálisis cerebral a los 18-24 meses, aumentando la supervivencia con función

neurológica normal a esta edad. La calidad de la evidencia disponible al respecto es alta.²⁸ Los beneficios del tratamiento son superiores a sus riesgos (efectos adversos).²⁰ A más largo plazo, se mantienen los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y los desenlaces combinados muerte / discapacidad grave y muerte / parálisis cerebral, aunque el número de estudios es menor y la calidad es débil.^{18,19}

La relación coste / beneficio es favorable.²³

No se conocen las preferencias de los padres al respecto en base a estudios publicados, aunque el estudio cualitativo propio realizado durante la elaboración de esta guía nos permite conocer algunas de las preocupaciones de los padres de RN tratados con hipotermia.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización

PREGUNTA 5

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad alta

La evidencia de los efectos beneficiosos del tratamiento con hipotermia a los 18-24 meses, tanto en RN con EHI moderada como en aquellos con EHI grave, procede de estudios bien diseñados, con calidad alta.²⁸

Balance entre beneficios y riesgos

No se encontraron estudios que analizaran las diferencias en cuanto a la incidencia de efectos adversos relacionados con la hipotermia entre pacientes con EHI moderada frente a grave.

En todo caso, como se explica en la Pregunta 4, no se han observado efectos deletéreos clínicamente significativos asociados a la hipotermia en el global de pacientes con EHI significativa (moderada o grave).

Costes y uso de recursos

No se han identificado estudios de coste efectividad que evalúen de manera específica esta pregunta.

Valores y preferencias de los pacientes

No existen estudios específicos que hayan evaluado el impacto en los padres del tratamiento con hipotermia. No se ha considerado que los valores y preferencias de los padres de los pacientes en relación con la hipotermia sean un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

Los estudios demuestran que la hipotermia terapéutica reduce el riesgo de muerte o discapacidad mayor a los 18-24 meses, tanto en RN con EHI moderada como en aquellos con EHI grave. La calidad de la evidencia disponible al respecto es alta.^{28, 29}

Los beneficios del tratamiento son superiores a sus riesgos (efectos adversos).

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

No se conocen las preferencias de los padres al respecto.

PREGUNTA 6

De la evidencia a la recomendación

Se ha utilizado el método GRADE para formular las recomendaciones. A continuación se describen los factores que se han tenido en cuenta según dicho método.

Calidad de la evidencia

Calidad Moderada

La evidencia de la correlación entre la gravedad clínica inicial de la EHI perinatal y el riesgo de muerte o morbilidad neurológica a largo plazo procede, por un lado, de estudios observacionales y, por otro lado, de los grupos control de los ECA de hipotermia.^{28,30} Los estudios observacionales presentan limitaciones, incluyendo elevadas pérdidas para el seguimiento, sesgo de selección y sesgo de evaluación, lo que bajó la calidad de la evidencia. Sin embargo, aumentó la calidad de la evidencia la magnitud de la asociación entre el grado de encefalopatía y el riesgo de desenlace desfavorable. La calidad de los ECA fue considerada alta, por cuanto la inclusión y el seguimiento de los pacientes fueron adecuados. Por otro lado, en estos estudios no se cuenta con los desenlaces de los pacientes con EHI más leve. Se desconoce cuántos de los pacientes de todos los estudios fallecieron como consecuencia de la limitación del esfuerzo terapéutico en base a la presencia de encefalopatía grave en el examen clínico, lo que podría alterar el valor pronóstico de la gradación clínica de la encefalopatía siempre que se evalúe el desenlace «muerte» (teoría de la «profecía autocumplida»).

Balance entre beneficios y riesgos

No es esperable ningún efecto adverso directamente relacionado con la aplicación de los esquemas de gradación clínica de la EHI para la selección de los pacientes candidatos a neuroprotección/hipotermia. Aunque no existen datos específicos publicados sobre los riesgos de una categorización errónea, la sobreestimación de la gravedad de la EHI podría implicar el enfriamiento de pacientes sin indicación de hipotermia. Por otro lado, la infravaloración del grado de encefalopatía podría suponer la pérdida de una oportunidad para mejorar la evolución de un neonato que pudo haberse beneficiado de una intervención neuroprotectora.

Costes y uso de recursos

La realización de un examen neurológico no tiene coste económico adicional, ya que lo lleva a cabo el clínico o grupo de clínicos que atienden al paciente con EHI. No se ha considerado qué aspectos de coste efectividad fueran relevantes para determinar la fuerza de la recomendación de esta pregunta.

Valores y preferencias de los pacientes

No existen estudios específicos que hayan evaluado el impacto en los padres de la aplicación de esquemas de gradación clínica de la EHI para la selección de los pacientes candidatos a neuroprotección/hipotermia. No se ha considerado que los valores y preferencias de los padres de los pacientes en relación a este punto sean un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

En RN a término o casi término con EHI, la gradación clínica de la encefalopatía se correlaciona con el riesgo de muerte o discapacidad neurológica a largo plazo. La categorización clínica de la encefalopatía como moderada o grave durante las primeras 6 horas de vida identifica de forma adecuada a los pacientes candidatos a neuroprotección.^{28,30} La evidencia disponible al respecto es de calidad moderada-alta. Los beneficios de esta herramienta de selección son superiores a sus riesgos.

La relación coste / beneficio es favorable.

No se conocen las preferencias de los padres al respecto.

PREGUNTA 7

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad moderada

La evidencia de la capacidad predictiva del grado de EHI en neonatos tratados con hipotermia procede de un análisis realizado por el grupo elaborador de esta guía de los ECA incluidos en la RS de Tagin 2012, así como de estudios post-hoc de dos ECA de hipotermia.^{28,31,32} La calidad de partida de la evidencia fue baja, y se aumentó a moderada por la magnitud de la asociación del grado de EHI con el riesgo de desenlace desfavorable.

Se desconoce cuántos de los pacientes de los estudios fallecieron como consecuencia de la limitación del esfuerzo terapéutico en base a la presencia de encefalopatía grave en el examen clínico, lo que podría alterar el valor pronóstico de esta prueba siempre que se evalúe el desenlace «muerte» (teoría de la «profecía auto-cumplida»).

Balance entre beneficios y riesgos

No es esperable ningún efecto adverso directamente relacionado con la gradación clínica de la EHI. Aunque no existen datos específicos publicados sobre los riesgos de una categorización errónea, tanto la sobreestimación como la infraestimación de la gravedad de la EHI podrían implicar errores en la toma de decisiones sobre la idoneidad de retirar o continuar el soporte vital.

Costes y uso de recursos

De manera similar a la pregunta anterior, no se ha considerado que los aspectos de coste efectividad sean importantes para la respuesta de esta pregunta (coste de la evaluación clínica muy bajo).

Valores y preferencias de los pacientes

No existen estudios específicos que hayan evaluado el impacto en los padres de la aplicación de esquemas de gradación clínica de la EHI con el objetivo de establecer un pronóstico. No se ha considerado que los valores y preferencias de los padres de los pacientes en relación a este punto sean un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

De la misma manera que en RN a término o casi término con EHI manejados en normotermia, en los RN tratados con hipotermia, el grado de encefalopatía, especialmente hacia las 72 horas de vida, muestra una adecuada capacidad predictiva de desenlace desfavorable. La evidencia disponible al

respecto es de calidad moderada.^{28,32,33} Los beneficios de esta herramienta predictiva son superiores a sus riesgos.

La relación coste / beneficio es favorable.

No se conocen las preferencias de los padres al respecto.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización

PREGUNTA 8

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad baja

La administración de ALO en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave podría disminuir el desenlace combinado de muerte o discapacidad grave en el grupo de RN con EHI moderada.

Se ha puntuado la calidad de esta evidencia como baja, por la inclusión de pacientes con EHI leve en algunos estudios o exclusivamente graves en otro, además de las diferencias en el tiempo de seguimiento. El número de pacientes no es alto y la potencia estadística es del 18%. Además, la tendencia señalada para el grupo de EHI moderada incluye casos leves, y es un estudio post-hoc, con las limitaciones que ello conlleva.³³⁻³⁷

Calidad baja

La administración de altas dosis de EPO (2500 U/kg) en las primeras 6 horas de vida parece reducir la incidencia de convulsiones neonatales y mejorar el neurodesarrollo a corto plazo, sin efectos adversos de consideración en el grupo de RN con EHI leve-moderada.³⁷

La calidad se ha calificado como «baja» por el seguimiento corto y la evaluación utilizada, que no está bien definida con un test de cribado a los 6 meses, así como el número de pacientes incluido en cada brazo, que es escaso. Se incluyen además pacientes con EHI leve.

Calidad moderada

La administración de EPO en las primeras 48 horas de vida no reduce la mortalidad aislada, aunque sí la combinación de muerte o discapacidad grave a largo plazo, independientemente de la dosis utilizada (300 U/kg frente a 500 U/kg), sin efectos adversos de consideración en el grupo de RN con EHI moderada-grave, sobre todo en los últimos.³⁸

La calidad se ha calificado como moderada, dado que es un ensayo clínico bien diseñado, con un número aceptable de pacientes, aunque, cara a la recomendación sobre EPO, es importante que la administración se produzca en las primeras 48 horas. Se mantiene la calidad moderada, pero el valor del RR roza el 1 (0,94). El análisis separando el grupo con EHI grave del grupo con EHI moderada fue un análisis post-hoc, y por tanto no fue tenido en cuenta.

Calidad baja

La administración de FB en las primeras 6 horas de vida en el RN con EHI moderada-grave no parece reducir la muerte o discapacidad a corto plazo, aunque podría reducir el número de convulsiones neonatales.³⁹

La calidad se ha mantenido en baja, porque aunque el RR es de 0,2 para el desenlace de morbilidad neonatal (convulsiones neonatales), el diagnóstico de convulsiones se hace desde la clínica y, además, el grupo control también recibió el tratamiento de estudio (FB) en la evolución. Por otro lado, el seguimiento sólo llega a los 3 meses. Pueden existir dudas sobre la muerte neonatal en la EHI moderada-grave, porque aunque es un post-hoc, el RR es muy fuerte, con 0,21 (0,05-0,87) $p = 0,01$.

Balance entre beneficios y riesgos

Los estudios realizados no son suficientes para establecer un balance favorable a la administración de ALO, ante la falta de mayor evidencia de ausencia de efectos adversos y beneficios más claros.

Los estudios realizados con EPO muestran una seguridad razonable ante la ausencia de efectos adversos y, aunque son necesarios más ECA, parece haber cierta evidencia del beneficio de su utilización, si bien es bastantes horas después de la ventana terapéutica.

La insuficiente evidencia del beneficio del FB no justifica su administración, a pesar de que los riesgos no son aparentemente importantes.

Quizás el balance beneficio-riesgo deba ser valorado de forma diferente para el grupo con EHI moderada que para el grave. En los RN con EHI grave, los beneficios del tratamiento farmacológico podrían superar a los riesgos de un neurodesarrollo muy patológico; sin embargo, si ya hay poca evidencia en general, todavía la hay menos para este subgrupo (EHI grave). Es el grupo de RN con EHI moderada en el que se encuentra algo más de evidencia de beneficio, pero a la vez es el grupo donde la evolución es más incierta y cuyo balance riesgo-beneficio resulta más difícil en la actualidad, ante la falta de más evidencia.

Es por ello que para el tratamiento con EPO, aunque no es posible establecer una recomendación, teniendo en cuenta el balance de riesgos-beneficios, después de informar adecuadamente a los padres, se podría considerar si no ha sido posible iniciar la hipotermia en la ventana terapéutica, dado el alto riesgo de secuelas, sobre todo en el caso de la EHI grave, y administrar tratamiento con EPO dentro de las primeras 48 horas de vida. El estudio de Elmahdy utiliza dosis más altas, que pudieran alcanzar dosis neuroprotectoras más terapéuticas, según los estudios preclínicos, si bien en su estudio no incluye a RN con EHI grave; además, sólo el estudio de Zhu ha demostrado un beneficio en la muerte/discapacidad a los 18 meses. Este balance riesgo-beneficio resulta más difícil de establecer en el caso de la EHI moderada.

Costes y uso de recursos

Los costes de los tratamientos farmacológicos presentados son claramente inferiores a los costes que supone el fallecimiento o la discapacidad a largo plazo de estos pacientes, si bien estos aspectos no han sido evaluados en ningún estudio.

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúen específicamente estos tratamientos farmacológicos.

Valores y preferencias de los pacientes

No se han considerado los valores y las preferencias de los pacientes para dirigir la fuerza de las recomendaciones.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

La evidencia científica actual no muestra beneficios de la administración de ALO o FB en las primeras 6 horas de vida en niños con EHI.^{33,37,40} La administración de EPO sí que ha mostrado beneficios en algún estudio a corto plazo,^{38,41} pero faltan datos a más largo plazo. Los periodos de administración y las dosis, además, no son homogéneas entre los estudios. No se ha realizado hasta el momento actual evaluaciones de coste efectividad con los fármacos descritos en esta pregunta. No se conoce la opinión de los padres a este respecto.

PREGUNTA 9

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

No se han encontrado estudios que evalúen los desenlaces establecidos para esta pregunta, salvo para los efectos adversos en el periodo neonatal.

Calidad muy baja

No hay un aumento de la incidencia de efectos adversos con la administración del fármaco topiramato junto con hipotermia frente a la utilización de hipotermia sola.

Calidad baja

Se ha calificado como «muy baja» la calidad de la evidencia del desenlace de los efectos adversos para el fármaco topiramato, dado que sólo hay un estudio (Filippi 2010³⁹), de cohortes, con un grupo de control que es histórico, en el que además se establecen numerosos subgrupos en las dosis utilizadas, con un grupo de pacientes escaso en ellos. Los rangos de temperatura utilizados en el grupo control y en el grupo de tratamiento con TP se superponen entre sí (30-33°C frente a 32-34°C) y son poco extrapolables a la práctica clínica en la actualidad, ya que el rango diana es 33-34°C. Además, puede haber incluido pacientes con EHI menos grave, como por ejemplo EHI leve.

Se ha calificado como «baja» la calidad de la evidencia del desenlace para el fármaco EPO porque sólo hay un artículo (Wu 2012⁴²). Además, aunque es un artículo bien diseñado, el número de pacientes no es amplio, sólo 9 de los 24 reciben las 6 dosis establecidas, y la primera dosis se administra en un periodo de tiempo amplio (24 horas de vida), junto con la hipotermia, que se inicia entre la hora y 18 horas de vida. Excluye además algunos niños con EEGa gravemente alterado o niños con EEG normal en voltaje que podrían presentar clínica de EHI moderada.

Balance entre beneficios y riesgos

Los estudios realizados no permiten establecer un balance favorable a la administración de algún tratamiento de forma coadyuvante con la hipotermia terapéutica para disminuir la muerte o discapacidad en los RN con EHI moderada-grave. Su número y calidad son también muy limitados para establecer su carácter seguro en esta población de niños, si bien los dos estudios mostrados^{39,42} señalan que son seguros.

Costes y uso de recursos

Los costes de los tratamientos farmacológicos presentados son claramente inferiores a los costes que suponen el fallecimiento o la discapacidad a largo plazo de estos pacientes, si bien estos aspectos no han sido evaluados en ningún estudio de forma específica.

Valores y preferencias de los pacientes

No se han considerado los valores y las preferencias de los pacientes para dirigir la fuerza de las recomendaciones.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

No se han encontrado estudios que evalúen los desenlaces establecidos para esta pregunta, salvo para los efectos adversos en el periodo neonatal. Existen diversos ensayos clínicos en curso con distintos fármacos. No se ha realizado hasta el momento actual estudios de coste efectividad con los fármacos descritos en esta pregunta. No se conoce la opinión de los padres a este respecto.

PREGUNTA 10

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia ^{40,43-45}

Calidad Baja

Mortalidad, discapacidad o muerte/discapacidad. Se ha disminuido la calidad de la evidencia por inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y el riesgo de sesgo.

Calidad Baja

Convulsiones. Se ha disminuido la calidad de la evidencia por inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y el riesgo de sesgo.

Balance entre beneficios y riesgos

En la RS de Evans DJ 2007, el estudio de Ruth 1991 reflejó que no hubo diferencias significativas en el cociente intelectual de los supervivientes a los seis años de edad, entre los que habían sido tratados con fenobarbital o control durante el periodo neonatal. Singh 2004 declaró que no se observaron efectos secundarios del fenobarbital (hipotensión, depresión respiratoria o somnolencia excesiva) durante el estudio. Goldberg 1986 informó sobre un aumento del riesgo relativo de hipotensión neonatal, que requirió el apoyo de fármacos inotrópicos, asociado con el tratamiento con tiopental, aunque este aumento no fue significativo (RR = 1,76; IC 95%: 0,98 a 3,16).

Los beneficios descritos sobre la duración de las crisis y a corto plazo son mayores que los riesgos posibles de determinados fármacos anticonvulsivantes (hipotensión arterial no significativamente mayor en tratados frente a no tratados, no disminución del cociente intelectual en seguimiento de pacientes tratados con fenobarbital).

Costes y uso de recursos

Los fármacos anticonvulsivantes empleados en la práctica clínica habitual (Fenobarbital, Midazolam, Lidocaína) tienen un coste bajo. La monitorización eléctrica de las crisis convulsivas requiere de un aparataje relativamente barato (aEEG), que, sin embargo, suele estar disponible en las UCI neonatales. No se ha considerado el que coste sea determinante en la toma de decisión para esta pregunta.

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúe específicamente esta intervención terapéutica en el contexto de la pregunta clínica.

Valores y preferencias de los pacientes

No se ha encontrado información específica sobre los valores de los padres a este respecto.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

La evidencia científica actual muestra que el empleo sistemático de fármacos anticonvulsivantes en niños con EHI con crisis eléctricas no afecta a la mortalidad ni al riesgo de discapacidad moderada/grave posterior. El empleo de estos fármacos parece acortar la duración de las crisis. Existe un escaso número de pacientes evaluados y la calidad de los estudios es baja. No existe evidencia del efecto de estos fármacos en niños tratados con hipotermia.

PREGUNTA 11

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad muy Baja

La sedación con derivados opioides en RN con EHI moderada o grave tratados con hipotermia disminuye el riesgo de muerte o discapacidad grave. Es posible que la sedación aumente el efecto neuroprotector ejercido por la hipotermia.⁴⁶

Calidad Baja

La sedación con opioides en RN con EHI disminuye el riesgo de daño cerebral en estos pacientes.⁴⁷

Balance entre beneficios y riesgos

La sedación sistemática en niños con EHI moderada o grave podría interferir en la valoración clínica del grado de encefalopatía, ya que estos fármacos pueden disminuir el nivel de conciencia. También pueden producir depresión respiratoria, lo que puede suponer un problema en pacientes no intubados, quienes podrían requerir inicio de ventilación mecánica.

La dosis de estos fármacos por otro lado tampoco está bien definida. Muchos de ellos tienen una eliminación hepato renal que podría estar alterada en el paciente con fallo multiorgánico después de una agresión hipóxico-isquémica, y también debido a que la hipotermia puede influir en la farmacocinética y farmacodinámica de estos fármacos sedantes.

El enfriar a un paciente hasta 33-34°C sin sedación adecuada podría considerarse no ético por el malestar que esta intervención puede producir.

Costes y uso de recursos

El empleo de los derivados opioides más habituales en la práctica clínica habitual, como el fentanilo o la morfina, tienen un coste bajo. No es de esperar que esto influya en la toma de decisión clínica a la hora de emplear esta terapia en los recién nacidos con EHI.

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúe específicamente esta intervención terapéutica en el contexto de la pregunta clínica.

Valores y preferencias de los pacientes

No se ha encontrado información específica sobre los valores de los padres a este respecto. Es de esperar que la sedación de su hijo fuera vivida por los padres como algo positivo, al trasladar un mayor confort. Por otro lado un exceso de sedación podría ser percibida por los padres como indicador de mayor gravedad.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

Existe una escasa evidencia científica sobre la eficacia del empleo rutinario de opioides en los RN con EHI.⁴⁷ Esta evidencia además es de carácter indirecto.⁴⁶ El empleo de opioides puede condicionar efectos secundarios, como depresión respiratoria en el paciente no intubado. Aún cuando no se ha demostrado que el enfriamiento del bebé con EHI conlleve estrés y discomfort, se aprecia en neonatos, niños y adultos sanos, por lo que es de esperar que también esté presente en neonatos con EHI. Aliviar el estrés y el malestar asociado al enfriamiento es un imperativo ético y es este el aspecto que ha pesado en nuestra recomendación.

La relación coste/beneficio es favorable. Se desconoce la opinión de los padres a este respecto.

PREGUNTA 12

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad alta

Muerte o discapacidad grave:

- Pocos pacientes (menos según aumentan las horas de vida).
- Dificultad de saber en cuántos pacientes la muerte se lleva a cabo tras limitación del esfuerzo terapéutico ante el valor pronóstico del propio EEGa.

Calidad baja

Muerte:

- Pocos pacientes (menos que para desenlace combinado). Un solo estudio en hipotermia que permita calcular este desenlace por separado.
- Dificultad para saber en cuántos pacientes la muerte se lleva a cabo tras limitación del esfuerzo terapéutico, ante la información pronóstica del propio EEGa. Esto es una limitación para evaluar la capacidad predictiva de todos los desenlaces que incluyen muerte.

Calidad muy baja

Parálisis cerebral:

- Debido al escaso número de pacientes, no se puede diferenciar entre diferentes grados de parálisis cerebral.
- Escaso tamaño muestral (un sólo estudio sin hipotermia y un estudio con hipotermia con datos más allá de las 24 horas).
- La probabilidad preprueba del MA de Tagin 2012 es diferente a la aportada por el estudio de Ancora 2010 (el único sin hipotermia). En su estudio señala una probabilidad preprueba de PC parálisis cerebral de 3,1% a las 6 horas y de 11% a partir de las 12 horas.

Calidad muy baja

Discapacidad moderada/grave:

- Debido al escaso número de pacientes, no se puede diferenciar entre discapacidad moderada y grave, así como entre diferentes tipos de discapacidad. La probabilidad preprueba es de discapacidad grave, mientras que el MA propio analiza el desenlace discapacidad moderada/grave. Esto supone que la probabilidad preprueba sería mayor a la empleada. Sin embargo, esto no debería afectar a las conclusiones de este MA.

– Probabilidad preprueba de Tagin 2012 para discapacidad superior a la del único estudio que mide discapacidad en hipotermia (Thoresen 2010): 32% en niños sin hipotermia y 16% en niños con hipotermia en el estudio de Thoresen, frente a 38% en no hipotermia y 26% en hipotermia en el estudio de Tagin.

Balance entre beneficios y riesgos

El beneficio del EEGa es diferente según las horas de vida y el desenlace evaluado. Su beneficio máximo se produce para predecir muerte/discapacidad grave. No es esperable ningún riesgo por el empleo del EEGa, salvo el sangrado por el empleo de agujas subcutáneas en niños con asfixia y coagulopatía (en este caso los electrodos subcutáneos se podrían sustituir por pegatinas, aunque esto podría interferir en la calidad de la señal obtenida).

Costes y uso de recursos

El empleo del EEGa condiciona un coste de monitorización y fungible específico, además de formación necesaria para la interpretación de los trazados.

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúen específicamente este tema. No obstante, dado el relativo bajo coste de los equipos y la capacidad predictiva mostrada en nuestro MA, el balance coste beneficio debe ser claramente favorable a favor de la monitorización del EEGa en los RN con EHI.

Valores y preferencias de los pacientes

No existen estudios específicos. No se ha considerado que los valores y preferencias de los padres de los pacientes en relación al empleo del EEGa como herramienta pronóstica sea un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación. El soporte tecnológico de la UCIN es una fuente de estrés importante para las familias; provoca en ellos miedo, inseguridad y dificulta la interacción con sus hijos. El potencial impacto que puede originar en ellos la monitorización del EEGa no ha sido explorado por ningún estudio hasta el momento. Sería pertinente abordar este aspecto en futuros estudios. En el estudio cualitativo propio realizado para esta GPC, los padres hacen una equivalencia directa entre gravedad y cantidad de dispositivos. Algunas respuestas reflejan el impacto que les produce el soporte tecnológico (aparatos a veces más grandes que el bebé) empleado en el tratamiento de hipotermia. Los electrodos de la cabeza, las sondas, accesos venosos y cables les causan impresión, provoca miedo y dificulta el contacto afectivo con sus hijos. «Lo vi con los electrodos en la cabeza, por el cuerpecito todo sondado... y me maree un poco». Hacen una equivalencia directa entre gravedad y cantidad de dispositivos, hasta el punto que celebran la retirada de cada aparato, sonda o vía. «Estas deseando que cada vez haya menos aparatitos encendidos... cada vez que te quitaban uno era una alegría». Insisten en lo doloroso que es no poder coger a sus hijos en brazos durante el tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta la incertidumbre que manejan en relación al posible desenlace final. «Tienes el disgusto de que la vas a

perder y ni tan siquiera la has tocado». Valoran especialmente el momento de hacerlo, lo identifican con un momento de amor parental y lo relacionan directamente con la mejoría del bebé. «Esa sensación de cogerla, de amarla un poquito...». «Cuidaban al bebe y tu no la podías tocar (llora)».

Refieren de forma reiterada el elevado número de procedimientos e intervenciones que hay que realizar al bebé durante el tratamiento con hipotermia. Y describen como sufren ante el dolor que experimentan sus hijos durante los mismos. En especial reconocen «los múltiples pinchazos» (en brazos y pies), que dejan señales que después ellos pueden ver. «Ahora le vamos a pinchar para esto, ahora para lo otro, a lo mejor en un día le pinchaban doce veces». «Es impresionante verle intubado y estirado... lo curan como si fuera un enfermo terminal, le tenían que hacer masajes para que no se llagara». «Todo eso es como una tortura». «Cuando nace un bebé normal, lo primero que haces es abrazarle y este bebé está ahí con pinchazos, tubos, heridas, llagas...».

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

Los estudios sugieren que el EEGa tiene un valor pronóstico del desenlace combinado de muerte/discapacidad, así como para muerte, discapacidad o PC en diferentes horas de vida del RN con EHI tratados y no tratados con hipotermia. La calidad de la evidencia es mayor para el desenlace combinado de muerte y discapacidad que para el resto de desenlaces por separado. No se han encontrado estudios que valoren de manera aislada la epilepsia.

En los estudios no se especifica bien cuántos de los pacientes que fallecen lo hacen como consecuencia de la adecuación del esfuerzo terapéutico en base a la información aportada por el EEGa, lo que podría alterar el valor pronóstico de muerte de esta prueba siempre que se evalúa muerte («profecía auto cumplida»).

No son esperables efectos secundarios importantes por el uso esta monitorización.

Parece existir una relación coste/beneficio favorable.

No se conocen las preferencias de los padres al respecto ni el potencial impacto en su estrés durante el cuidado intensivo de su hijo.

PREGUNTA 13

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad moderada

Muerte o discapacidad grave

- Pocos pacientes (menos si se analiza por separado la RM precoz de la tardía).
- Sólo hay dos estudios con 32 pacientes (uno de calidad muy baja y con sólo 5 pacientes y otro de calidad moderada) que analizan el valor predictivo de la RM precoz en RN tratados con hipotermia. Hay un estudio con 36 pacientes en hipotermia que analiza el valor de la RM entre los 8 y 30 días.
- Dificultad para saber en cuántos pacientes la muerte se lleva a cabo tras limitación del esfuerzo terapéutico ante el valor pronóstico de la propia RM. Esto es una limitación para evaluar la capacidad predictiva de todos los desenlaces que incluyen muerte.

Calidad baja

Muerte

- Pocos pacientes (menos que para desenlace combinado). Sólo hay un estudio en hipotermia que es de muy baja calidad y que aporta 5 pacientes.
- Dificultad para saber en cuántos pacientes la muerte se lleva a cabo tras adecuación del esfuerzo terapéutico ante la información pronóstica propia.

Calidad muy baja

Discapacidad grave

- Debido al escaso número de pacientes, no se puede diferenciar entre discapacidad moderada y grave, así como entre diferentes tipos de discapacidad.
- La probabilidad pre prueba es de discapacidad grave, mientras que el MA propio analiza el desenlace discapacidad moderada/grave. Esto supone que la probabilidad pre prueba sería mayor a la empleada. Sin embargo, esto no debería afectar a las conclusiones de este MA.
- La probabilidad pre prueba en Tagin 2012 para discapacidad, es superior a la del único estudio que mide discapacidad en hipotermia (Thoresen 2010): 32% en niños sin hipotermia y 16% en niños con hipotermia frente a 38% en no hipotermia y 26% en hipotermia en el estudio de Tagin.

Calidad muy baja

Parálisis cerebral y déficit cognitivo

– Sólo hay estudios en RN no tratados con hipotermia. El número es más reducido y además muchas veces es difícil de determinar el grado de afectación funcional de la parálisis cerebral o la gravedad del déficit cognitivo.

Balance entre beneficios y riesgos

La RM realizada en el primer mes de vida parece ser predictiva de evolución adversa, tanto en pacientes en hipotermia como en los no tratados. Aún existen pocos estudios en que analicen si hay diferencias entre el valor de la RM precoz y la tardía. No es esperable ningún riesgo por el empleo de la RM, aún cuando existe el riesgo inherente al traslado de cualquier paciente crítico al lugar donde se encuentre el equipo (sobre todo en caso de que el equipo no esté disponible en el centro donde esté ingresado el paciente). Este riesgo puede ser mayor en los primeros días de vida en los pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Costes y uso de recursos

El empleo de la RM condiciona un coste del equipo, de monitorización y de personal especializado para su interpretación.

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúen específicamente este tema. No obstante, dado el relativo bajo coste de los equipos y la capacidad predictiva mostrada en nuestro metanálisis, el balance coste beneficio debe ser claramente favorable a favor de la monitorización de la RM en los RN con EHI.

Valores y preferencias de los pacientes

No existen estudios específicos. No se ha considerado que los valores y preferencias de los padres de los pacientes en relación al empleo de la RM como herramienta pronóstica sea un factor determinante para valorar la fuerza de la recomendación.

En todos los grupos del estudio cualitativo propio realizado para esta GPC, los padres identifican la resonancia como una prueba muy importante, determinante para descartar el daño cerebral. Desconocen en qué consiste exactamente y se refieren a ella como una herramienta para ver el cerebro. «Es una prueba muy importante, van a ver el cerebro, a ver si lo ven bien». Asocian el término «mancha negra» (utilizada con frecuencia por los médicos para informar de la ecografía cerebral) con peligro de lesión. «Se veía así una pequeña mancha negra pero que con la resonancia se descartaría...». Depositán en ella sus esperanzas y eso le dota de un sentido ambivalente amenazador/tranquilizador. Por una parte desean que llegue el momento de la prueba y por otro temen este momento. Así pues su realización la viven con tensión. «Entonces era, por un lado, la esperanza de decir ¡A ver si salen buenos

resultados! y por otra, todo lo contrario». Refieren que necesitan prepararse psicológicamente cuando va a realizarse; y es más difícil cuando hay que trasladar al niño (sólo sin su familia) a otro

centro diferente del que está ingresado. «Me estoy preparando para la resonancia»; «superamos la prueba ¡respira!».

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

La evidencia científica actual muestra que la RM cerebral tiene un valor pronóstico del desenlace combinado de muerte/discapacidad, así como para muerte en diferentes edades durante el primer mes de vida del RN, tanto en neonatos con EHI tratados o no tratados con hipotermia. En RN no tratados con hipotermia, la RM también parece predecir la parálisis cerebral o la deficiencia cognitiva. La calidad de la evidencia es mayor para el desenlace combinado de muerte y discapacidad que para el resto de desenlaces por separado. No se han encontrado estudios que valoren de manera aislada la epilepsia.

No hay estudios que especifiquen bien el número de los pacientes que fallecen como consecuencia de la limitación del esfuerzo terapéutico en base a la información aportada por la RM, lo que podría alterar el valor pronóstico de muerte de esta prueba siempre que se evalúa muerte («profecía auto cumplida»). Los aspectos que han determinado más la dirección de la recomendación han sido la consistencia entre los resultados de los estudios disponibles, el número total de pacientes incluidos en el análisis, así como una clara capacidad predictiva, magnitud de los OR diagnósticos.

No son esperables efectos secundarios importantes por el uso esta técnica de neuroimagen.

Parece existir una relación coste / beneficio favorable.

No se conocen las preferencias de los padres al respecto ni el potencial impacto en su estrés durante el cuidado intensivo de su hijo.

PREGUNTA 14

De la evidencia a la recomendación

Calidad de la evidencia

Calidad baja

Muerte o discapacidad grave Se ha disminuido la calidad de la evidencia cuando existía inconsistencia (resultados en conflicto), evidencia indirecta (sólo neuroimagen para establecer el daño), imprecisión de los resultados (tamaño muestral pequeño), momentos de determinación con un rango amplio de horas, o cuando la evaluación o clasificación del neurodesarrollo era impreciso o había riesgo de sesgo. Además, se redujo la calidad de la evidencia según la forma de referir los resultados; no determinación de los puntos de corte mediante curvas ROC o datos mostrados en forma de medias y desviación estándar.

Calidad moderada

Muerte o discapacidad grave Se aumentó la calidad de la evidencia cuando el diseño del estudio era específico para la pregunta, el tamaño muestral y el número de desenlaces no favorables permitía el análisis adecuado, cuando la variable de resultado evaluada estaba dentro de un ECA para evaluar la eficacia de la hipotermia, en el que se realizó una evaluación del neurodesarrollo específica, adecuado enmascaramiento y hubo escasas pérdidas.

Balance entre beneficios y riesgos

Mientras que la determinación en orina de S100 b no conlleva ningún riesgo, la determinación seriada en sangre de S100 b o ENE puede conllevar riesgo de anemización o reducción de la tasa de hemoglobina circulante. La determinación en LCR conlleva más riesgos, al no estar exenta la punción lumbar de complicaciones y existe la posibilidad de desestabilización de la homeostasis del paciente. No obstante, ningún estudio (ENE, S100 b PFAG) refirió ningún problema relacionado con la punción lumbar para la obtención de LCR, aunque es probable que no se registraran.

Cualquier RN con EHI debería tener acceso durante el periodo neonatal a aquellas pruebas diagnósticas con capacidad contrastada para establecer de la forma más certera posible el pronóstico. Dada la aparente capacidad contrastada de la determinación de ENE LCR, esta prueba puede ser considerada como beneficiosa con aceptación de los riesgos. No obstante, es necesario una utilización juiciosa de esta prueba, ya que no debería realizarse una PL en el RN en situación inestable, si padece trombocitopenia o coagulopatía que no responden al tratamiento activo, situaciones no infrecuentes en el neonato con EHI. Tampoco debería realizarse una PL si el RN presenta aumento de la presión intracraneal por obstrucción de la circulación de LCR o estigmas sugestivos de disrafia espinal oculta o médula anclada. Por tanto, esta evaluación, como cualquier otra, debe ser individualizada de acuerdo a las condiciones del paciente.

En resumen, en los RN a término o casi a término con EHI, estables y sin coagulopatía refractaria, se debe considerar la determinación de ENE en LCR en las primeras 72 horas de vida, particularmente si se precisa información adicional para establecer el pronóstico o para tomar difíciles decisiones éticas.

Costes y uso de recursos

La determinación de los biomarcadores ENE, S100 b, PFAG es relativamente barata, se realiza mediante ELISAs comercializados y es disponible para la gran mayoría de hospitales. Por lo que el coste no se ha considerado que sea determinante en la toma de decisión para esta pregunta.

La determinación del cociente lactato-creatinina, al ser determinado mediante espectroscopia de resonancia magnética, limita marcadamente este biomarcador, ya que dicha herramienta es cara y no está disponible en la gran mayoría de hospitales. Además, debe tenerse en cuenta que el escaso valor predictivo de este cociente y la necesidad de tecnología costosa limita de forma muy importante su utilidad clínica.

No se han encontrado estudios de evaluación económica que evalúen específicamente estos biomarcadores.

Valores y preferencias de los pacientes

No se ha encontrado información específica sobre los valores de los padres a este respecto. Pero es obvio que la obtención de orina para la determinación de un biomarcador hace preferible este fluido a la sangre y mucho más frente al LCR.

Decisión final sobre la fuerza (fuerte o débil) y la dirección (a favor o en contra) de la recomendación

Aspectos que han determinado la dirección y fortaleza de la recomendación:

17 estudios fueron excluidos del MA por no cumplir los criterios de inclusión descritos anteriormente.

a) ENE

La evidencia científica actual muestra que la determinación de las concentraciones de ENE en LCR entre las 12 y las 72 horas de vida en RN con EHI no tratados con hipotermia predice el riesgo de evolución adversa (muerte o discapacidad grave). Los aspectos que han determinado más la dirección de la recomendación han sido la consistencia entre los resultados de los cinco estudios disponibles,^{48,49-51,52,53} el número total de pacientes incluidos en el análisis, así como una clara capacidad predictiva: OR diagnóstica de 49,378 (IC 95% 14,89 a 163,68) y una probabilidad postprueba positiva de 90,0% (84,4% a 93,7%). No se esperan efectos adversos relevantes de la punción lumbar para obtener este fluido biológico, siempre que se realice siguiendo el estándar de buena práctica clínica y asegurándose que no hay contraindicaciones para su realización.

No hay evidencia acerca de que la hipotermia modifique el valor de la concentración de ENE en LCR⁵⁴ para predecir muerte o evolución adversa (muerte o discapacidad grave). No se esperan efectos adversos relevantes de la punción lumbar para obtener este fluido biológico. Dado el coste de la prueba, debe existir una relación coste/beneficio favorable. La determinación de ENE en suero durante las primeras 72 horas no parece tener un adecuado valor predictivo de evolución adversa.

b) S100 b

La escasa evidencia disponible (dos estudios^{50,54}) no permite establecer el valor predictivo sobre evolución adversa que tiene la concentración de S100B en LCR. La determinación en suero de este biomarcador durante las primeras 24 horas no parece tener un adecuado valor predictivo. Sin embargo, la heterogeneidad entre estudios y momentos de determinación impiden obtener una conclusión firme.

La determinación en orina de S100 b parece predecir certeramente la muerte en la primera semana de vida, así como la evolución adversa.^{55,56} Sin embargo, el limitado número de estudios (uno para cada desenlace) impide obtener conclusiones firmes. No se dispone de estudios acerca de si la hipotermia terapéutica influye en el valor predictivo de la concentración de S100 b en orina de RN tratados con hipotermia terapéutica.

c) PFAG

La concentración de PFAG en LCR en los primeros días de vida en RN no tratados con hipotermia parece tener un escaso valor predictivo de discapacidad al año de vida, pero pudiera predecir muerte durante el periodo neonatal. No obstante los datos son claramente insuficientes para alcanzar una conclusión firme. Los datos disponibles (un solo estudio⁵⁷) impiden obtener conclusiones acerca de la capacidad predictiva de este biomarcador en suero para predecir evolución adversa, muerte, evolución anormal, parálisis cerebral y epilepsia.

d) Activin A en orina

Ningún estudio ha evaluado la capacidad predictiva de este biomarcador en alguno de los fluidos corporales.

e) Cociente lactato-creatinina

El cociente lactato-creatinina entre las 6 y las 24 horas de vida parece tener una limitada capacidad para predecir la evolución de los RN con EHI.^{58,59}

Bibliografía:

1. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [octubre 2016]. Disponible en: [\[http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo\]](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo)
2. Cortés Casimiro VR., Salinas López MP., Estrada Flores JV., Aguilar Solano AM., Chávez Ramírez AT., Zapata Arenas DM. Guía de práctica clínica. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica en el recién nacido: evidencias y recomendaciones [Internet]. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2010 [acceso 29 de abril de 2014]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/371-10_Encefalopatxahipoxico-isquxmica/IMSS-371-10_GER_Encefalopatxa_Hipxxico_Isquxmica.pdf
3. Mathur AM., Smith JR., Donze A. Hypothermia and hypoxic-ischemic encephalopathy: guideline development using the best evidence. Neonatal Netw. 2008; 27(4): 271-86
4. National Collaborating Centre for Methods and Tools. AMSTAR: assessing methodological quality of systematic reviews [Internet]. Hamilton: McMaster University; 2007 [acceso 29 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.nccmt.ca/registry/view/eng/97.html>
5. López Bastida J., Oliva J., Antoñanzas F., García-Altés A., Gisbert R., Mar J., et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 2010; 24(2): 154-70
6. Saugstad OD., Ramji S., Soll RF., Vento M. Resuscitation of newborn infants with 21% or 100% oxygen: an updated systematic review and meta-analysis. Neonatology. 2008; 94(3): 176-82.
7. Saugstad OD., Vento M., Ramji S., Howard D., Soll RF. Neurodevelopmental outcome of infants resuscitated with air or 100% oxygen: a systematic review and meta-analysis. Neonatology. 2012; 102(2): 98-103.
8. Harrington DJ., Redman CW, Moulden M., Greenwood CE. The long-term outcome in surviving infants with Apgar zero at 10 minutes: a systematic review of the literature and hospital-based cohort. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196(5): 463.e1-5.
9. Lupton AR., Shankaran S., Ambalavanan N., Carlo WA., McDonald SA., Higgins RD., et al. Hypothermia Subcommittee of the NICHD Neonatal Research Network. Outcome of term infants using Apgar scores at 10 minutes following hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2009; 124(6): 1619-26
10. Perlman JM., Wyllie J., Kattwinkel J., Atkins DL., Chameides L., Goldsmith JP., et al; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus

on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardio-vascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010; 122(16 Suppl 2): S516-38.

11. Laptook A., Tyson J., Shankaran S., McDonald S., Ehrenkranz R., Fanaroff A., et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. Pediatrics. 2008; 122(3): 491-9.
12. Klinger G., Beyene J., Shah P., Perlman M. Do hyperoxaemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005; 90(1): F49-52.
13. Nadeem M., Murray D., Boylan G., Dempsey EM., Ryan CA. Blood carbon dioxide levels and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Am J Peri-natol. 2010; 27(5): 361-5.
14. Pappas A., Shankaran S., Laptook AR., Langer JC., Bara R., Ehrenkranz RA., et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Hypocarbica and adverse outcome in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr. 2011; 158(5): 752-8.e1.
15. Tam EW, Haeusslein LA., Bonifacio SL., Glass HC., Rogers EE., Jeremy RJ., et al. Hypoglycemia is associated with increased risk for brain injury and adverse neurodevelopmental outcome in neonates at risk for encephalopathy. J Pediatr. 2012; 161(1): 88-93.
16. Nadeem M., Murray DM., Boylan GB., Dempsey EM., Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. BMC Pediatr. 2011; 4(11): 10.
17. Tagin MA., Woolcott CG., Vincer MJ., Whyte RK., Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and metaanalysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012; 166(6): 558-66.
18. Guillet R., Edwards AD., Thoresen M., Ferriero DM, Gluckman PD., Whitelaw A., et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. Pediatr Res. 2012; 71(2): 205-9.
19. Shankaran S., Pappas A., McDonald SA., Vohr BR., Hintz SR., Yolton K., et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. N Engl J Med. 2012; 31(366): 2085-92.
20. Shah PS. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Semin Fetal Neonatal Med. 2010; 15(5): 238-46.
21. Gray J., Geva A., Zheng Z., Zupancic JA. CoolSim: using industrial modeling techniques to examine the impact of selective head cooling in a model of perinatal regionalization. Pediatrics. 2008; 121(1): 28-36.
22. Horn A., Thompson C., Woods D., Nel A., Bekker A., Rhoda N., et al. Induced hypothermia for infants with hypoxic- ischemic encephalopathy using a servo-controlled fan: an exploratory pilot study. Pediatrics. 2009; 123(6): e1090-8.

23. Regier DA., Petrou S., Henderson J., Eddama O., Patel N., Strohm B., et al. Cost-effectiveness of therapeutic hypothermia to treat neonatal encephalopathy. *Value Health*. 2010; 13(6): 695-702.
24. Geva A., Gray J. A quantitative analysis of optimal treatment capacity for perinatal asphyxia. *Med Decis Making*. 2012; 32(2): 266-72.
25. Azzopardi DV., Strohm B., Edwards AD., Dyet L., Halliday HL., Juszczak E., et al; TROPY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009; 361(14): 1349-58.
26. Shankaran S., Laptook AR., Ehrenkranz RA., Tyson JE., McDonald SA., Donovan EF., et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005; 353(15): 1574-84.
27. Gluckman PD., Wyatt JS., Azzopardi D., Ballard R., Edwards AD., Ferriero DM., et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005; 365(9460): 663-70.
28. Tagin MA., Woolcott CG., Vincer MJ., Whyte RK., Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and metaanalysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012; 166(6): 558-66.
29. Wyatt JS., Gluckman PD., Liu PY., Azzopardi D., Ballard R., Edwards AD., et al; CoolCap Study Group. Determinants of outcomes after head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2007; 119(5): 912-21.
30. Pin TW, Eldridge B., Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13(3): 224- 34.
31. Gunn AJ., Wyatt JS., Whitelaw A., Barks J., Azzopardi D., Ballard R., et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr*. 2008; 152(1): 55-8.
32. Shankaran S., Laptook AR., Tyson JE., Ehrenkranz RA., Bann CA., Das A., et al. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxicischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2012; 160(4): 567-72.
33. Chaudhari T., McGuire W. Allopurinol for preventing mortality and morbidity in newborn infants with suspected hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; 16(2): CD006817.
34. Gunes T., Ozturk MA, Koklu E., Kose K., Gunes I. Effect of allopurinol supplementation on nitric oxide levels in asphyxiated newborns. *Pediatr Neurol*. 2007; 36(1): 17-24
35. van Bel F., Shadid M., Moison RM., Dorrepaal CA., Fontijn J., Monteiro L., et al. Effect of allopurinol on postasphyxial free radical formation, cerebral hemodynamics and electrical brain activity. *Pediatrics*. 1998; 101(2): 185-93.
36. Benders MJ., Bos AF., Rademaker CM., Rijken M., Torrance HL., Groenendaal F., et al. Early

postnatal allopurinol does not improve short term outcome after severe birth asphyxia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006; 91(3): F163-5.

37. Kaandorp JJ., van Bel F., Veen S., Derks JB., Groenendaal F., Rijken M., et al. Longterm neuroprotective effects of allopurinol after moderate perinatal asphyxia: followup of two randomised controlled trials. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012; 97(3): F162-6.

38. Zhu C., Kang W, Xu F., Cheng X., Zhang Z., Jia L., et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. Pediatrics. 2009; 124(2): e218-26.

39. Filippi L., Poggi C., La Marca G., Furlanetto S., Fiorini P., Cavallaro G., et al. Oral topiramate in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia: a safety study. J Pediatr. 2010; 157(3): 361-6.

40. Singh D., Kumar P., Narang A. A randomized controlled trial of phenobarbital in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006; 18(6): 391-5.

41. Elmahdy H., El-Mashad AR., El-Bahrawy H., El-Gohary T., El-Barbary A., Aly H. Human Recombinant Erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial. Pediatrics. 2010; 125(5): e1135-42.

42. Wu YW, Bauer LA., Ballard RA., Ferriero DM., Glidden DV., Mayock DE., et al. Erythropoietin for neuroprotection in neonatal encephalopathy: safety and pharmacokinetics. Pediatrics. 2012; 130(4): 683-91.

43. Evans DJ., Levene MI., Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 18(3): CD001240.

44. van Rooij LG., Toet MC., van Huffelen AC., Groenendaal F., Laan W, Zecic A., et al. Effect of treatment of subclinical neonatal seizures detected with aEEG: randomized, controlled trial. Pediatrics. 2010; 125(2): e358-66.

45. Wusthoff CJ., Dlugos DJ., Gutierrez-Colina A., Wang A., Cook N., Donnelly M., et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Child Neurol. 2011; 26(6): 724-8.

46. Simbruner G., Mittal RA., Rohlmann F., Muche R; neo.nEURO.network Trial Participants. Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO. network RCT. Pediatrics. 2010; 126(4): e771-8.

47. Angeles DM., Wycliffe N., Michelson D., Holshouser BA., Deming DD., Pearce WJ., et al. Use of opioids in asphyxiated term neonates: effects on neuroimaging and clinical outcome. Pediatr Res. 2005; 57(6): 873-8.

48. García-Alix A., Cabañas F., Pellicer A., Hernanz A., Stiris TA., Quero J. Neuronspecific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics*. 1994; 93(2): 234-40.
49. Thornberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child*. 1995; 72(1): F39-42.
50. Blennow M., Sävman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90(10): 1171-5.
51. Ezgü FS., Atalay Y., Gücüyener K., Tunç S., Koç E., Ergenekon E., et al. Neuronspecific enolase levels and neuroimaging in asphyxiated term newborns. *J Child Neurol*. 2002; 17(11): 824-9.
52. Tekgul H., Yalaz M., Kutukculer N., Ozbek S., Kose T., Akisu M., et al. Value of biochemical markers for outcome in term infants with asphyxia. *Pediatr Neurol*. 2004; 31(5): 326-32.
53. Vasiljević B., Maglajlić-Djukić S., Gojnić M., Stanković S. The role of oxidative stress in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Srp Arh Celok Lek*. 2012; 140(1-2): 35-41.
54. Sun J., Li J., Cheng G., Sha B., Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischemic brain damage. *Acta Paediatr*. 2012; 101(8): e316-20.
55. Gazzolo D., Marinoni E., Di Iorio R., Bruschetti M., Kornacka M., Lituanica M., et al. Measurement of urinary S100B Protein Concentrations for the early identification of brain damage in asphyxiated full-term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(12): 1163-8.
56. Gazzolo D., Abella R., Marinoni E., Di Iorio R., Li Volti G., Galvano F., et al. New markers of neonatal neurology. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22 Suppl 3: 57-61.
57. Blennow M., Hagberg H., Rosengren C. Glial fibrillary acidic protein in the CSF: A possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res*. 1995; 37(3): 260-4.
58. Huang CC., Wang ST., Chang YC., Lin KP., Wu PL. Measurement of the urinary lactate:creatinine ratio for the early identification of newborn infants at risk for hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1999; 341(5): 328-35.
59. Oh W., Perritt R., Shankaran S., Merritts M., Donovan EF., Ehrenkranz RA., et al. Association between urinary lactate to creatinine ratio and neurodevelopmental outcome in term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2008; 153(3): 375-8.